

Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

**Fundação Oswaldo Cruz**

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS  
MESTRADO EM CARDIOLOGIA E INFECÇÃO**

FELIPPE DANTAS VILELA

**AVALIAÇÃO DO RISCO DE DOENÇA  
CARDIOVASCULAR EM INDIVÍDUOS  
COM INFECÇÃO PELO VÍRUS DA  
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

Rio de Janeiro

2011

# **AVALIAÇÃO DO RISCO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR EM INDIVÍDUOS COM INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

FELIPPE DANTAS VILELA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para a obtenção do grau de Mestre em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas.

Orientadores: Dra. Andrea Rocha de Lorenzo  
Dr. Bernardo Rangel Tura

Rio de Janeiro

2011

FELIPPE DANTAS VILELA

**AVALIAÇÃO DO RISCO DE DOENÇA  
CARDIOVASCULAR EM INDIVÍDUOS  
COM INFECÇÃO PELO VÍRUS DA  
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para a obtenção do grau de Mestre em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas.

Orientadores: Dra. Andrea Rocha de Lorenzo  
Dr. Bernardo Rangel Tura

Aprovada em: 24 de fevereiro de 2011

BANCA EXAMINADORA

---

**Prof. Dr. Ademir Batista da Cunha (Presidente da Banca)**  
Instituto Nacional de Cardiologia

---

**Prof. Dr. Paulo Feijó Barroso**  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

**Prof. Dr. Antonio Sergio Cordeiro da Rocha**  
Instituto Nacional de Cardiologia

Rio de Janeiro  
2011

## CATALOGAÇÃO NA FONTE

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca de Ciências Biomédicas / ICICT / FIOCRUZ - RJ

V699

Vilela, Felipe Dantas.

Avaliação do risco de doença cardiovascular em indivíduos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. / Felipe Dantas Vilela. – Rio de Janeiro, 2011.  
xi, 48 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Pós-Graduação em Doenças Infecciosas, Cardiologia e Infecção, 2011.  
Bibliografia: f. 35-45

1. Aterosclerose. 2. HIV. 3. Doença arterial coronariana. 4. Síndrome da imunodeficiência adquirida. 5. Doenças cardiovasculares. I. Título.

CDD 616.136

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação.

---

Assinatura

---

Data

*Ter fé é acreditar naquilo que você não vê;  
a recompensa por essa fé  
é ver aquilo em que você acredita.*

Santo Agostinho

## AGRADECIMENTOS

A Deus e aos meus pais, meus primeiros orientadores. Por tudo que vocês me ensinaram e por jamais medirem esforços para me ajudar, obrigado.

A minha esposa, pelo apoio incondicional e por estar carregando a minha principal obra e inspiração, meu filho Pedro.

Aos meus orientadores, Dra. Andrea Rocha de Lorenzo, pelo incentivo e perseverança, me ensinando do básico até o mais complexo assunto, e Dr. Bernardo Rangel Tura, pelas aulas, reuniões e ensinamentos, nos horários diversos, sempre disponível.

Aos meus colaboradores, como a Professora Giovanna Ianini Ferraiuoli, pelas idéias originais e ensinamentos em infectologia. Aos amigos de longa data: Marcelo Viana de Lima Barros, Ana Beatriz Ribeiro Lima e Vanderson Meirelles, pela companhia em congressos e viagens, além do convívio. Ao Marcelo Hadlich, pela disponibilidade de realizar os exames de tomografia computadorizada, até durante seus momentos difíceis.

Ao Departamento de Hipertensão Arterial do Instituto Nacional de Cardiologia e ao seu coordenador, Prof. Ivan Luiz Cordovil, por ter cedido o lugar onde foi desenvolvido o ambulatório piloto de aterosclerose em pacientes com HIV.

Ao Projeto Praça Onze e seus autores, por além de fazer um atendimento de excelência e pesquisas de extrema relevância no ramo da infecção pelo HIV, foi o principal parceiro nesta pesquisa.

Aos demais professores da Fiocruz e do Instituto Nacional de Cardiologia, bem como os secretários e funcionários ligados ao mestrado.

Aos amigos e colegas do cotidiano, por entenderem a ausência e ajudarem a me manter neste projeto de dois longos anos. Aos meus familiares, sogros e cunhado, que sempre acreditaram em meu trabalho.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i>
ATP III	<i>Adult Treatment Panel III</i>
beta-HCG	Beta-gonadotrofina coriônica humana
CA	Circunferência abdominal
CT	Colesterol total
DAC	Doença aterosclerótica das coronárias
DAD	<i>Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs</i>
DCVA	Doença cardiovascular aterosclerótica
DM	Diabetes mellitus
ECAC	Escore de cálcio das artérias coronárias
ERF	Escore de risco de Framingham
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
HF	História familiar
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
IC	Intervalo de confiança
IM	Infarto do miocárdio
IMC	Índice de massa corporal
IP	Inibidor de protease
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SMART	<i>Strategies for Management of Antiretroviral Therapy</i>
TARV	Terapia antirretroviral
UH	Unidades Hounsfield
VIH	Vírus da imunodeficiência humana

## LISTA DE ANEXOS

Anexo A	Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa	47
Anexo B	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	48

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição da população estudada de acordo com o número de fatores de risco	19
Figura 2	Níveis de triglicérides segundo o uso de inibidor de protease, na população estudada	21
Figura 3	Distribuição da população estudada segundo o grupo de risco pelo ERF	22
Figura 4	Presença ou ausência de cálcio nas artérias coronárias, de acordo com a idade, na população estudada	23
Figura 5	Reclassificação do ERF obtida através do ECAC	24

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características demográficas e clínicas da população estudada	18
Tabela 2	Caracterização de risco segundo o uso de IP na população estudada	21
Tabela 3	Características demográficas e clínicas da população estudada, de acordo com a presença ou não de cálcio nas artérias coronárias	23
Tabela 4	Concordância entre o risco do ERF e o risco do ECAC	24

VILELA, F.D. **Avaliação do risco de doença cardiovascular em indivíduos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana**. Rio de Janeiro, 2011. 48f. Dissertação (Mestrado em Cardiologia e Infecção). Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas e Instituto Nacional de Cardiologia.

## RESUMO

**Fundamentos:** O tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) tornou-a uma condição crônica e havendo o desenvolvimento de doenças como a doença aterosclerótica coronariana (DAC). Não existe ainda definição sobre a avaliação de risco cardiovascular para a população com VIH. Para isto, é necessário conhecimento do risco cardiovascular desta população. O escore de cálcio das artérias coronárias (ECAC) é útil para detecção precoce e estratificação do risco da DAC. Este estudo procurou analisar fatores e escores de risco de DAC e investigar o uso do ECAC nesta população.

**Métodos:** Estudo transversal com adultos infectados pelo VIH, sem sintomas cardiovasculares ou história de DAC. Foram obtidos dados demográficos, clínicos e antropométricos, glicemia e lipidograma. Foram avaliados o escore de risco de Framingham (ERF) e ECAC. Variáveis categóricas foram comparadas pelo qui-quadrado ou teste exato de Fisher e as contínuas pelo teste t de Student ou teste de Mann-Whitney. A análise de concordância entre ERF e ECAC usou estatística kappa.

**Resultados:** Foram estudados 40 pacientes, de  $45,9 \pm 8,1$  anos. Dois ou mais fatores de risco ocorreram em 82,5%. A idade de risco para DAC foi observada em 30,0%, hipertensão arterial em 55,0%, diabetes em 10,0%, tabagismo em 35,0%, dislipidemia em 67,5% e história familiar de DAC precoce em 57,5%. Alterações do colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicerídeos foram detectadas em, respectivamente, 30,0%, 25,0%, 82,5% e 52,5%. Todos os pacientes encontravam-se em uso de terapia anti-retroviral, com 52,5% em uso de inibidores de protease (IP). Apenas o HDL-colesterol e os triglicerídeos alterados foram mais frequentes nos em uso de IP. A avaliação clínica do risco cardiovascular através do ERF classificou 72,5% dos pacientes como baixo risco, 25,0% como risco moderado e 2,5% como risco elevado. Foi encontrada calcificação coronariana ( $ECAC > 0$ ) em 32,5% dos indivíduos. De acordo com os percentis do ECAC, 67,5% tiveram risco baixo, 17,5% risco moderado e 15,0% risco alto. No total, 32,5% dos indivíduos mudaram de classificação de risco após a avaliação do ECAC. Dentre os pacientes classificados em baixo risco pelo ERF, 13,7% foram reclassificados pelo ECAC para alto risco e 10,3% para risco moderado. Daqueles com risco moderado, 50% foram para baixo risco pelo ECAC e 10% para alto. O único paciente de alto risco permaneceu nessa categoria após o ECAC. A concordância entre a estratificação do risco pelo ERF e pelo ECAC obteve um kappa de 0,435.

**Conclusões:** Houve elevada prevalência de fatores de risco para DAC na população estudada, sendo a dislipidemia o mais frequente. Os níveis de HDL-colesterol e de triglicerídeos foram os mais afetados, tendo sido associados ao uso de IP. O risco avaliado pelo ERF foi baixo na maioria da população. Entretanto,  $ECAC > 0$  foi encontrado em cerca de um terço da população, estratificando esse subgrupo como de moderado a alto risco cardiovascular. O ECAC reclassificou o risco de 32,5% dos indivíduos, demonstrando a necessidade de reavaliar as estratégias para mensuração do risco cardiovascular na população com infecção pelo VIH.

**Descritores:** 1. Aterosclerose. 2. HIV. 3. Doença arterial coronariana. 4. Síndrome da imunodeficiência adquirida. 5. Doenças cardiovasculares.

VILELA, F.D. **Cardiovascular Disease Risk Assessment among People Living with HIV**. Rio de Janeiro, 2011. 48f. Master [Science dissertation in Cardiology and Infection]. Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas e Instituto Nacional de Cardiologia.

## ABSTRACT

**Background:** Current treatment for human immunodeficiency virus (HIV) infection has turned it into a chronic condition and has allowed infected individuals to develop diseases such as atherosclerotic coronary artery disease (CAD). Specific strategies for cardiovascular risk stratification in the infected population have not been developed yet. For that, it is necessary to have larger knowledge of this population's cardiovascular risk. Coronary artery calcium score (CACS) is a useful tool for cardiovascular risk stratification. This study tried to analyze cardiovascular risk factors and risk scores and to investigate the use of CACS in this population.

**Methods:** This was a cross-sectional study. Adults subjects with HIV infection and without cardiovascular symptoms or a history of CAD were studied. Demographic, clinical and anthropometric data as well as serum glucose and lipids, were obtained. The Framingham risk score (FRS) and CACS were analyzed. Categorical variables were compared by chi-square or Fisher's exact test, and continuous variables were analyzed by Student's t test or Mann-Whitney's test. An analysis of concordance between FRS and CACS was performed using kappa statistic.

**Results:** Forty patients, aged  $45.9 \pm 8.1$  years, were studied. Two or more risk factors were found in 82.5%. Age of risk for CAD was observed in 30.0%, systemic hypertension in 55.0%, diabetes in 10.0%, smoking in 35.0%, dyslipidemia in 67.5% and family history of early CAD in 57.5%. Altered levels of total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides were found in 30.0%, 25.0%, 82.5% and 52.5%, respectively. All patients were under use of antiretroviral therapy, and 52.5% took protease inhibitors. Only HDL-cholesterol and triglycerides were more frequently altered in patients taking protease inhibitors. Clinical evaluation of risk using the FRS classified 72.5% of patients as low risk, 25.0% as moderate risk and 2.5% as high risk. Coronary calcification (CACS>0) was found in 32.5%. According to CACS percentiles, 67.5% had low risk, 17.5% moderate risk and 15.0%, high risk. Globally, 32.5% had classification changed after CACS. Among patients classified as low risk by the FRS, 13.7% were reclassified by CACS to high risk and 10.3% to moderate risk. Among those with moderate risk, 50% went to low risk and 10% to high risk after CACS. The only patient with high risk was kept in this category after CACS. Concordance between risk stratification by the FRS and CACS had a kappa=0.435.

**Conclusions:** There was a high prevalence of risk factors for CAD in the studied population, the most frequent being dyslipidemia. HDL-cholesterol and triglycerides were the most affected and associated with the use of protease inhibitors. Risk evaluated by the FRS was low in the majority. However, CACS>0 was found in over one third of the population, stratifying this subgroup as moderate to high cardiovascular risk. CACS reclassified risk in 32.5% of the individuals, demonstrating the need to re-evaluate the strategies for measurement of cardiovascular risk in the HIV-infected population.

**Descriptors:** 1. Atherosclerosis. 2. Human immunodeficiency virus. 3. Coronary artery disease. 4. Acquired immune deficiency syndrome. 5. Cardiovascular diseases.

# SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	v
Lista de anexos	vi
Lista de figuras	vii
Lista de tabelas	viii
Resumo	ix
Abstract	x
<b>Capítulo I: INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
1.1 Objetivos	2
<b>Capítulo II: REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>4</b>
2.1 Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e doença arterial coronariana: aspectos epidemiológicos	4
2.2 Patogênese	5
2.3 Avaliação do risco de doença aterosclerótica coronariana	7
2.4 Avaliação de aterosclerose coronariana subclínica: o papel do escore de cálcio	9
<b>Capítulo III: METODOLOGIA</b>	<b>12</b>
3.1 Caracterização do estudo	12
3.2 População amostral	12
3.2.1 Critérios de Inclusão	12
3.2.2 Critérios de Exclusão	13
3.3 Procedimentos	14
3.4 Análise Estatística	16
<b>Capítulo IV: RESULTADOS</b>	<b>18</b>
<b>Capítulo V: DISCUSSÃO</b>	<b>26</b>
5.1 Limitações do estudo	31
<b>CONCLUSÕES</b>	<b>33</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>35</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>47</b>

# Capítulo I

## Introdução

---

## INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) é um problema de saúde pública mundial. Em 2009, a Organização das Nações Unidas estimou que, em todo o mundo, 33,3 milhões de pessoas se encontravam infectadas pelo VIH, sendo 1,4 milhões nas Américas do Sul e Central.<sup>1</sup> No Brasil, em 2006, havia mais de 430.000 indivíduos infectados pelo VIH.<sup>2</sup> Números atualizados até junho de 2010 contabilizaram 592.914 casos de síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) registrados desde 1980, sendo 38.538 novos casos da doença notificados em 2009.<sup>3</sup> No Rio de Janeiro, foram notificados, de 1980 até 2010, 81.606 casos de SIDA.<sup>4</sup> Esses números demonstram a magnitude do problema da infecção pelo VIH, cujas repercussões atingem não apenas o indivíduo acometido mas também a coletividade, tendo em vista gastos públicos com internações por SIDA e suas complicações que chegaram, no Brasil, a cerca de 8,2 milhões de reais somente no ano de 2008.<sup>5</sup>

A partir de 1996, com o advento de novas terapias antirretrovirais (TARV), ocorreram ganhos significativos no combate à infecção pelo VIH e, conseqüentemente, houve aumento da expectativa de vida desses pacientes.<sup>6</sup> Isso permitiu, por outro lado, que indivíduos com infecção pelo VIH desenvolvessem doenças crônicas comuns à população em geral, dentre as quais, a doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA), mais especificamente representada pela doença aterosclerótica das coronárias (DAC). Em meados da década de 1990, houve destaque para os relatos de infarto do miocárdio (IM) em pacientes jovens infectados pelo VIH e sua possível relação com o aparecimento de DAC.<sup>7</sup> Estudos posteriores confirmaram aumento da incidência de DAC nesses indivíduos e, ao longo do tempo, esta passou a ser uma causa importante de morbidade e mortalidade nessa população.<sup>8,9</sup>

Como se pode observar, a relação entre DAC e infecção pelo VIH já se encontra bem documentada. Contudo, ainda não foram definidas estratégias de avaliação de risco cardiovascular específicas para a população infectada pelo VIH. Para isto, é

necessário um melhor conhecimento do risco cardiovascular dessa população, definido não apenas através dos fatores de risco e escores tradicionais, mas também incorporando agravantes do risco. Assim, o ECAC, uma das novas ferramentas para detecção precoce de aterosclerose coronariana, tem utilidade potencial para a estratificação do risco cardiovascular da população com infecção pelo VIH.

## 1.1 OBJETIVOS

São objetivos do presente estudo:

### **Objetivo geral**

Avaliar o risco cardiovascular em indivíduos infectados pelo VIH.

### **Objetivos específicos**

Determinar:

- A avaliação de parâmetros clínicos e laboratoriais da população estudada;
- O risco cardiovascular de acordo com o ERF;
- A presença de doença aterosclerótica coronariana subclínica, inferida pela presença de calcificação coronariana detectada pelo ECAC;
- A estratificação de risco baseada no ECAC;
- A reclassificação do risco determinada pelo ECAC.

# **Capítulo II**

## **Revisão de Literatura**

---

## REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Na década de 1990, foram relatados os primeiros casos de IM em jovens com infecção pelo VIH.<sup>10-12</sup> Vários estudos subsequentes mostraram aumento da mortalidade cardiovascular em indivíduos com infecção pelo VIH.<sup>8,13-15</sup>

Os medicamentos inibidores de protease (IP), drogas potentes no combate ao VIH e parte constante da TARV atual, foram inicialmente responsabilizados pelo aumento da mortalidade cardiovascular de pacientes infectados pelo VIH.<sup>14,15</sup> No primeiro estudo que mostrou a associação entre uso de IP e IM, os pacientes que fizeram uso de IP apresentaram um risco 4,9 vezes maior de sofrerem IM quando comparados aos que não o fizeram.<sup>16</sup> Um grande estudo multicêntrico, iniciado em 1999, que visava a avaliar a ocorrência de doença cardiovascular aterosclerótica associada ao uso de TARV, conhecido como estudo DAD (*Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs*), trouxe importantes contribuições para o entendimento da TARV e DAC, confirmando a associação entre o uso de IP e o risco de IM.<sup>17,18</sup> Contudo, o estudo SMART (*Strategies for Management of Antiretroviral Therapy*) revelou que a DCVA também ocorre sem a TARV, ou quando a mesma é suspensa. O estudo SMART foi interrompido precocemente, quando foi demonstrado que a coorte que fazia uso da TARV intermitente apresentara maiores taxas de eventos por DCVA, assim como maior taxa de mortalidade, quando comparada à coorte da TARV contínua.<sup>19</sup>

Embora a TARV tenha papel importante na ocorrência de DAC, estudos prospectivos com grupos-controle sem infecção pelo VIH também demonstraram relação entre morte por doença cardiovascular e infecção pelo VIH,<sup>12,20</sup> não somente nos pacientes em uso de IP.<sup>21-23</sup> Atualmente, sabe-se que o sistema cardiovascular pode ser afetado tanto pelo VIH<sup>24</sup> quanto pela TARV.<sup>25</sup>

No estudo de Triant et al.<sup>8</sup>, a incidência anual de IM foi 11,13 por 1000 pacientes com VIH, e 6,98 por 1000 indivíduos não infectados, com risco relativo de 1,75, já ajustado por idade, sexo, etnia, presença de hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia.<sup>8</sup>

## 2.2 PATOGÊNESE

Tanto o VIH quanto a TARV podem ter efeitos no sistema cardiovascular mediados por mecanismos inflamatórios,<sup>26</sup> por disfunção endotelial,<sup>24</sup> por um estado de hipercoagulabilidade<sup>27</sup> ou pela presença de dislipidemia.<sup>28</sup> Além disso, o VIH pode ter efeito direto nos tecidos, como demonstrado em estudos *in vitro* nos quais ocorreu lesão de células vasculares e cardíacas causada por proteínas virais.<sup>29,30</sup>

Um estado inflamatório crônico está associado a um mecanismo pró-aterosclerótico.<sup>26</sup> A aterosclerose é acelerada pela inflamação e seu efeito no endotélio mediado, principalmente, pela interleucina-6.<sup>26,31</sup> Um estudo retrospectivo demonstrou, após ajuste para os fatores de risco tradicionais, maiores níveis plasmáticos da proteína-C reativa, um marcador inflamatório em pacientes com infecção pelo VIH, comparados aos indivíduos não infectados.<sup>32</sup>

Nos indivíduos com infecção pelo VIH, a disfunção endotelial tem sido documentada pelos níveis plasmáticos de P-selectina, pelas moléculas de adesão de células vasculares e pelas proteínas quimiotáticas dos monócitos. Todos esses agentes da disfunção endotelial se relacionam com a interação entre o sistema imune e as células endoteliais, participando do processo de formação da placa aterosclerótica.<sup>33,34</sup> Além disso, a disfunção endotelial também pode ser detectada pela medida do fluxo sanguíneo arterial após dilatação da artéria braquial.<sup>24</sup> Os mecanismos da disfunção endotelial relacionada ao VIH ainda não foram inteiramente elucidados mas, segundo o *Swiss HIV Cohort Study* podem incluir: desordens lipídicas associadas com a infecção pelo VIH; ativação endotelial relacionada com as proteínas virais; efeitos nos sistemas de citocinas; e a ação direta do VIH no endotélio e nas células musculares

lisas dos vasos. Nesse estudo, observou-se melhora da disfunção endotelial após o início da TARV.<sup>35</sup>

Além do dano ao endotélio e do estado inflamatório, estudos sugerem um estado de hipercoagulabilidade em pacientes infectados pelo VIH, demonstrado pelo aumento dos níveis séricos de D-dímero, fator de von Willebrand e fragmentos de protrombina, havendo portanto uma relação direta entre a carga viral e o aumento dessas substâncias.<sup>31,34</sup>

Quanto à dislipidemia, as alterações no metabolismo lipídico foram inicialmente relatadas em 1991, em pacientes com SIDA em uso de TARV.<sup>36</sup> Todavia, sabe-se atualmente que a infecção pelo VIH pode, por si só, promover uma diminuição dos níveis de HDL (*high-density lipoprotein*)-colesterol e LDL (*low-density lipoprotein*)-colesterol com um aumento dos níveis de triglicerídeos.<sup>37</sup>

A TARV está relacionada a alterações dos níveis séricos dos lipídeos, sendo estas, em geral, aumento dos triglicerídeos e pequena elevação do LDL-colesterol.<sup>38,39</sup> Incluem-se também nessas alterações do metabolismo lipídico, as lipodistrofias e as redistribuições de gordura corporal.<sup>15,38</sup> Na TARV, os IP são as drogas mais associadas às alterações lipídicas, levando a aumento, principalmente, dos triglicerídeos.<sup>40</sup>

Embora grande parte das atenções se volte para os efeitos do VIH e da TARV sobre o sistema cardiovascular, a população com infecção pelo VIH está sujeita também aos fatores de risco cardiovascular tradicionalmente conhecidos: idade, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), história familiar (HF) de DAC precoce, diabetes mellitus (DM) e dislipidemia. Esta última tem caráter multifatorial, pois além da influência de fatores genéticos e dietéticos, é também afetada pelo próprio vírus e pela TARV. Triant et al.<sup>8</sup> demonstraram maior incidência de fatores de risco tradicionais na população com infecção pelo VIH quando comparada à população em geral, dentre eles HAS (21,2% e 15,9%, respectivamente), DM (11,5% e 6,6%) e dislipidemia (23,3% e 17,6%).<sup>8</sup> Na grande coorte do estudo DAD, bem como em vários outros estudos, o tabagismo teve uma alta prevalente na população infectada pelo VIH.<sup>8,18</sup> Além disso, os abusos de álcool e de drogas ilícitas, mais frequentes na população com infecção

pelo VIH, também podem contribuir para os danos ao sistema cardiovascular.<sup>17</sup>

### 2.3 AVALIAÇÃO DO RISCO DE DOENÇA ATEROSCLERÓTICA CORONARIANA

Atualmente, após o advento da TARV, a infecção pelo VIH adquiriu um caráter de cronicidade. Logo, conhecer o risco de DAC e atuar na sua redução torna-se importante para a diminuição da morbimortalidade dessa população.

As equações de predição de risco de DAC são métodos úteis para a estratificação inicial do risco, sendo práticas por utilizarem variáveis clínicas de fácil avaliação ambulatorial e por auxiliarem na decisão sobre condutas terapêuticas, de acordo com a categoria de risco na qual o indivíduo é alocado. As recomendações atuais sugerem que, em populações gerais, o risco de DAC deva ser avaliado através do escore de risco de Framingham (ERF),<sup>41-43</sup> o que foi estendido para indivíduos infectados pelo VIH e, atualmente, faz parte das “Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV:2008”.<sup>44</sup>

O ERF foi elaborado a partir da coorte do *Framingham Heart Study*, iniciado em 1948.<sup>41,42</sup> É utilizado para estimar a probabilidade de IM e morte por DAC, no cenário de prevenção primária, num período de 10 anos, classificando os indivíduos em baixo, moderado e alto risco.<sup>43</sup> As variáveis pontuadas são: idade, de acordo com o sexo (sexo masculino com pontuação maior em cada faixa etária correspondente do sexo feminino); colesterol total (CT); presença ou não de tabagismo; HDL-colesterol (este recebendo maior pontuação quanto menor seu nível plasmático); e a pressão arterial sistólica (PAS), pontuada conforme o valor mensurado em mmHg e o uso de anti-hipertensivos. Após o somatório dessa pontuação, o total de pontos é associado a um percentual de risco para IM e morte por DAC em 10 anos.<sup>42</sup>

Embora a equação de Framingham não tenha sido desenvolvida para a utilização em indivíduos infectados pelo VIH, até o momento não surgiram equações e escores de risco de DAC específicos para essa população. O ERF tem se demonstrado adequado para a estimativa do risco de DAC quando aplicado a esses pacientes.<sup>21-23</sup>

Por outro lado, no estudo DAD, o ERF mostrou tendência em subestimar eventos cardiovasculares, principalmente em pacientes tabagistas.<sup>45</sup> Isto sugere a necessidade de um escore de risco específico para essa população, inclusive, incorporando a exposição aos IP.<sup>11,45</sup>

O uso de escores de risco cardiovascular em indivíduos com infecção pelo VIH foi investigado por Lima et al.,<sup>46</sup> utilizando o ERF - escore desenvolvido pelo *National Cholesterol Education Program* (NCEP) conhecido como *Adult Treatment Panel III* (ATP III) e o *Prospective Cardiovascular Münster Heart Study* (escore PROCAM). Todos esses escores foram usados a fim de analisar o efeito de um programa de prevenção de DCVA.<sup>46</sup> Os pacientes receberam tratamento conforme a indicação de risco obtida pelos escores e, após seis meses, a intervenção determinou mudanças significativas no risco estimado de DCVA, principalmente quando avaliado pelo ERF.<sup>46</sup>

Na população geral, a “IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose” da Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda a utilização da estratificação de risco cardiovascular e estabelece metas lipídicas para prevenção e tratamento da aterosclerose.<sup>43</sup> Para isso, é indicada a utilização do ERF. Os pacientes de alto risco, facilmente identificados, são: os diabéticos, aqueles com história de doença coronariana ou cerebrovascular, doença arterial periférica (história de claudicação intermitente), doença da aorta e obstrução de carótida maior que 50%. Nessa diretriz, sugere-se a pesquisa adicional de agravantes de risco, como hipertrofia ventricular esquerda, espessamento médio-intimal de carótidas e medida da proteína-C reativa, dentre outros. O escore de cálcio das artérias coronárias (ECAC), obtido através de tomografia computadorizada, é considerado também como fator agravante de risco para DCVA quando o percentil do indivíduo, corrigido para idade e sexo, é maior que 75%.<sup>43,47</sup>

Nessa diretriz são propostas algumas recomendações para grupos especiais, como os indivíduos com infecção pelo VIH. Nesses casos, sugere-se a avaliação do risco de DCVA através do ERF e do perfil lipídico.<sup>43</sup> As “Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV:2008” também preconizam que

pacientes com infecção pelo VIH devem sempre ser avaliados a fim de se identificar o grau de risco cardiovascular. A abordagem é novamente baseada no ERF, respeitando-se algumas características específicas desse grupo populacional, como o uso de IP.<sup>44</sup> Nessa população é recomendada a utilização de exames complementares, incluindo os de imagem como o ECAC, para uma tentativa de melhor estratificação do risco cardiovascular.<sup>44</sup>

## 2.4 AVALIAÇÃO DE ATEROSCLEROSE CORONARIANA SUBCLÍNICA: O PAPEL DO ESCORE DE CÁLCIO

A calcificação das artérias coronárias ocorre quase que exclusivamente por aterosclerose, sendo a quantidade de cálcio correlacionada com a extensão da carga aterosclerótica praticamente de forma linear.<sup>48-50</sup> A pesquisa da calcificação das artérias coronárias e sua quantificação tem sido possível através da tomografia computadorizada.<sup>50</sup> Presume-se a presença de calcificação quando há *pixels* contíguos no sistema arterial coronariano com uma densidade maior que 130 unidades Hounsfield<sup>48</sup> (UH, uma escala de tons de cinza validada para a tomografia computadorizada).<sup>51</sup> A escala de Agatston é a mais usada para medir a quantidade de cálcio nas coronárias;<sup>50,52</sup> é obtida através da medida da área de cada lesão multiplicada por um coeficiente de 1 a 4 (dependendo da atenuação da lesão), sendo que a soma dos pontos de todas as lesões irá gerar uma pontuação final.<sup>50,52</sup> A distribuição dessa pontuação permitiu criar o ECAC, estratificado por idade e sexo de acordo com a modificação proposta por Rumberger e Kaufman<sup>53</sup>, em 2003.<sup>53-55</sup> O ECAC é um exame não invasivo, sem necessidade de contraste, que determina pequena irradiação do paciente (1mSv a 2mSv), e cujas principais limitações residem no fato de a calcificação ser um fenômeno relativamente tardio (mesmo sendo subclínico) na evolução da doença aterosclerótica das coronárias, podendo, portanto, não ser encontrada em indivíduos jovens. O fato é que os eventos de DAC como IM têm, em sua fisiopatologia, múltiplas variáveis para que ocorra, dentre elas, o local anatômico

da placa aterosclerótica, o estado inflamatório, a coagulabilidade e a morfologia da placa aterosclerótica cuja calcificação das artérias coronárias representa somente um desses componentes do complexo fenômeno da aterosclerose.<sup>56,57</sup>

Quando existe calcificação coronariana, a presença de DAC é confirmada, mesmo que subclínica. Caso o valor do escore de cálcio seja elevado (acima de 400 pontos ou do percentil 75 para a idade e sexo), o risco de IM ou morte por DAC é considerado alto.<sup>55,58</sup> Se o ECAC é zero, há baixa probabilidade de IM ou morte por DAC num período de dois a cinco anos.<sup>56,59,60</sup> O ECAC tem se mostrado um preditor independente de eventos cardiovasculares, com valor prognóstico adicional em relação aos fatores de risco tradicionais.<sup>47,58</sup> A avaliação do ECAC complementa outras informações de fatores de risco para DAC, podendo alterar condutas, principalmente em pacientes classificados como de risco moderado pelo ERF.

# **Capítulo III**

## **Metodología**

---

## METODOLOGIA

### 3.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Este é um estudo clínico, descritivo, de caráter transversal, realizado no ambulatório de aterosclerose em VIH do Instituto Nacional de Cardiologia, no período de março 2009 a junho 2010.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia sob o nº 0250/14.08.09 (Anexo A).

### 3.2 POPULAÇÃO AMOSTRAL

Foram estudados 40 indivíduos com idade  $\geq 18$  anos, com infecção pelo VIH, sem sintomas cardiovasculares ou história de DCVA, oriundos de serviços especializados no tratamento de pacientes com infecção pelo VIH. Os pacientes selecionados foram informados dos objetivos e riscos do estudo e concordaram em participar, tendo assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B).

#### 3.2.1 Critérios de Inclusão

Foram considerados neste estudo os seguintes critérios de inclusão:

- Idade  $\geq 18$  anos;
- Infecção pelo VIH confirmada e em acompanhamento ambulatorial;
- Presença de pelo menos um fator de risco tradicional para DAC, dentre os seguintes:
  - Idade ( $\geq 45$  anos para homens e  $\geq 55$  anos para mulheres)<sup>61</sup>
  - Tabagismo corrente (uso de tabaco atual ou interrompido há menos de 30 dias)
  - História familiar de DAC precoce (IM ou morte por DAC em parentes de primeiro grau: se do sexo masculino com idade  $< 55$  anos e se do sexo feminino com idade  $< 65$  anos)<sup>61</sup>
- HAS (diagnóstico prévio e/ou uso de medicação anti-hipertensiva)

- Dislipidemia (diagnóstico prévio e/ou uso de medicação para redução dos níveis de lipídeos)
- DM (diagnóstico prévio e/ou uso de medicação para redução da glicemia)<sup>62,63</sup>

### 3.2.2 Critérios de Exclusão

Foi considerado critério de exclusão, neste estudo, a presença de doença cardiovascular conhecida, definida como:

- Infarto do miocárdio prévio, confirmado através de registros hospitalares ou através da história clínica associada à demonstração de infarto por métodos diagnósticos (eletrocardiograma com ondas Q patológicas em topografia característica,<sup>64</sup> ecocardiograma com alteração de contratilidade segmentar ou ventriculografia com alteração de contratilidade segmentar);
- *Angina pectoris* (estável ou instável), confirmada através de registros hospitalares, laudo médico ou através da história clínica clássica (relato de dor anginosa com dois ou mais dos critérios a seguir: desconforto ou dor retroesternal; desencadeado por exercício ou estresse emocional; aliviado com repouso ou uso de nitroglicerina<sup>65</sup>);
- Doença coronariana isquêmica assintomática (sem *angina pectoris* ou equivalente anginoso),<sup>65</sup> com cineangiocoronariografia evidenciando lesão >50% em uma ou mais artérias coronárias ou teste funcional de imagem (cintilografia miocárdica ou ressonância magnética miocárdica ou ecocardiograma de estresse) documentando isquemia miocárdica;
- Cirurgia prévia de revascularização do miocárdio;
- Angioplastia de artéria coronária prévia;
- Acidente vascular encefálico documentado através de registros hospitalares, laudo médico, exames de neuroimagem ou através de história clínica compatível;
- Doença aneurismática ou estenótica de aorta, documentada através de registros hospitalares, laudo médico ou exames de imagem;
- Doença arterial periférica sintomática, documentada através de registros

hospitalares, laudo médico, exames de imagem ou história clínica compatível.

### 3.3 PROCEDIMENTOS

Todos os pacientes que consentiram em participar foram atendidos por uma equipe multidisciplinar, composta por: cardiologista, assistente social e nutricionista.

Foram obtidos:

- Dados demográficos e clínicos, incluindo os fatores de risco cardiovascular tradicionais, já definidos nos critérios de inclusão. Foi avaliado também o uso atual de TARV e de IP, sendo essas informações obtidas da unidade de tratamento da infecção pelo VIH na forma de prescrição médica ou relatório médico. As drogas foram identificadas como IP conforme seu mecanismo de ação e a orientação do Ministério da Saúde.<sup>44</sup>
- Dados antropométricos: índice de massa corporal (IMC), calculado pela razão entre o peso em kilogramas sobre a altura ao quadrado em metros, considerado normal de 18,5kg/m<sup>2</sup> a 24,9kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso de 25,0 a 29,9kg/m<sup>2</sup> e obeso  $\geq 30,0$ kg/m<sup>2</sup>, categorizadas pela Organização Mundial da Saúde e pelo *National Institutes of Health*,<sup>66,67</sup> circunferência abdominal (CA), medida em cm, na altura da cicatriz umbilical e considerada alterada quando maior que 102cm em homens e 88cm em mulheres.<sup>67-69</sup>
- Medidas da pressão arterial sistêmica em repouso, por esfigmomanômetro de coluna de mercúrio. A pressão arterial foi considerada alterada quando os níveis da PAS se encontravam  $\geq 140$ mmHg ou se os níveis da pressão arterial diastólica (PAD) fossem  $\geq 90$ mmHg, de acordo com a “VI Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial”.<sup>70</sup>

Todos os pacientes foram posteriormente submetidos aos exames de sangue com jejum de 12 horas, no laboratório do Instituto Nacional de Cardiologia. Foram dosados: glicose, triglicerídeos, HDL-colesterol, LDL-colesterol e colesterol total (CT). Para pacientes do sexo feminino em idade fértil, foi realizado também o

beta-gonadotrofina coriônica humana (beta-HCG) qualitativo, devido à realização subsequente de tomografia computadorizada, que determina a emissão de radiação.

Foram considerados os seguintes parâmetros para os exames laboratoriais:

- Glicose: considerada alterada quando  $\geq 100$ mg/dl, de acordo com a *American Diabetes Association*.<sup>71</sup>
- Colesterol total (CT): considerado alterado quando  $\geq 200$ mg/dl e alto quando  $\geq 240$ mg/dl.<sup>61</sup>
- LDL-colesterol (LDL-c): considerado ideal quando  $< 100$ mg/dl; alterado quando  $\geq 130$ mg/dl; alto quando  $\geq 160$ mg/dl e muito alto quando  $\geq 190$ mg/dl.<sup>61</sup>
- Triglicerídeos: considerado alterado quando  $\geq 150$ mg/dl e alto quando  $\geq 200$ mg/dl.<sup>61</sup>
- HDL-colesterol (HDL-c): considerado baixo quando  $< 40$ mg/dl; alto quando  $> 60$ mg/dl;<sup>61</sup> alterado, de acordo com o sexo, quando  $< 45$ mg/dl em homens e  $< 55$ mg/dl em mulheres.<sup>72</sup>

A tomografia computadorizada foi realizada, no período de até uma semana após a coleta dos exames laboratoriais, em um tomógrafo de 64 detectores (*Somatom Sensation 64, Siemens*). Foi usado o escore de Agatston<sup>50,52</sup> a fim de mensurar o ECAC,<sup>53-55</sup> sendo gerados percentis de acordo com a faixa etária e o sexo.<sup>54,73</sup> O risco foi categorizado através do ECAC em: baixo quando não havia cálcio nas coronárias (ECAC=0);<sup>74</sup> moderado quando o ECAC era menor ou igual ao terceiro quartil (percentil 75)<sup>48</sup> para idade e sexo; e alto quando o ECAC era maior que o terceiro quartil para idade e sexo.<sup>43,48,74</sup>

Após o resultado desses exames, todos os pacientes retornaram para nova consulta médica e avaliação dos ERF, calculado de acordo com idade, sexo, nível de CT, presença de tabagismo, nível de HDL-colesterol e PAS. O ERF foi classificado como “baixo” quando o percentual de risco obtido foi inferior a 10%, “moderado” quando o percentual foi  $\geq 10\%$  e  $\leq 20\%$  e “alto” quando acima de 20%.<sup>41-43</sup>

### 3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis com distribuição normal foram expressas como média  $\pm$  desvio-padrão. As variáveis com outras distribuições foram descritas como mediana e desvio interquartilico. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher; já as variáveis contínuas foram analisadas pelo teste t de Student ou pelo teste de Mann-Whitney. Foi feita uma análise de concordância entre o ERF e o ECAC usando a estatística kappa. A reclassificação do risco através do ECAC e a partir do ERF foi calculada como o percentual de indivíduos que mudou de classificação pelo estratificação do ECAC. Em todas as análises, um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo. O programa estatístico utilizado foi o R, versão 2.12.1.<sup>75</sup>

# **Capítulo IV**

## **Resultados**

---

## RESULTADOS

Foram estudados 40 pacientes, com média de idade de 45,9±8,1 anos, variando de 31 anos a 64 anos. Somente 2 (5%) pacientes tinham idade acima de 60 anos. O sexo masculino representava 52,5%. As características demográficas e clínicas dos indivíduos estudados encontram-se na Tabela 1.

**Tabela 1**  
**Características demográficas e clínicas da população estudada**

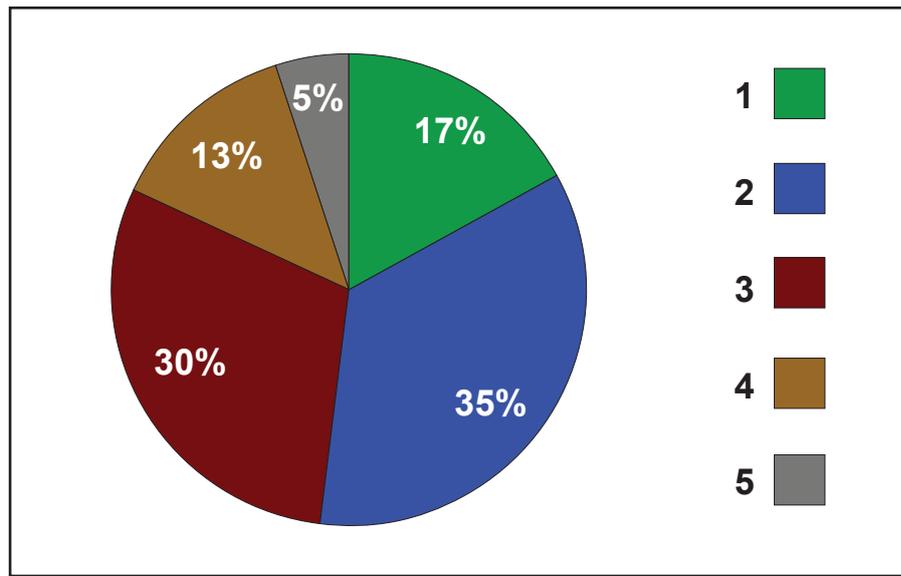
Variáveis	n (%) e médias n=40
Idade (anos)	45,9±8,1
Homens	21 (52,5%)
HAS	22 (55,0%)
DM tipo II	4 (10,0%)
Dislipidemia	27 (67,5%)
HF de DAC precoce	23 (57,5%)
Tabagismo	14 (35,0%)
Carga tabágica (maços.ano)*	8,7
CA- homens (cm)	89,6 ± 9,7
CA- mulheres (cm)	88,3 ± 9,7
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,3 ± 3,4
PAS (mmHg)	124,2 ± 21,9
PAD (mmHg)	80,0 ± 10,9
Glicose (mg/dl)	100,4 ± 13,8
CT (mg/dl)	188,7 ± 33,7
LDL-colesterol (mg/dl)	112,5 ± 28,8
HDL-colesterol -homens (mg/dl)	37,0 ± 11,0
HDL-colesterol- mulheres (mg/dl)	42,6 ± 11,9
Triglicerídeos (mg/dl)*	158,5
ERF(%)*	4,0
ECAC *	0,0
Uso de IP	21 (52,5%)

(\*)Variáveis com representação em mediana

HAS=hipertensão arterial sistêmica; DM=diabetes mellitus; HF de DAC=história familiar de doença arterial coronariana; CA=circunferência abdominal; IMC=índice de massa corpórea; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; CT=colesterol total; LDL=*low density lipoprotein*; HDL=*high density lipoprotein*; ERF=escore de risco de Framingham; ECAC=escore de cálcio das artérias coronárias; IP=inibidor de protease

Conforme os critérios de inclusão no estudo, todos os indivíduos apresentavam, pelo menos, um fator de risco. Dois ou mais fatores de risco foram encontrados em 82,5% dos pacientes, e 5,0% chegaram a apresentar cinco fatores de risco (Figura 1).

A idade de risco para DAC foi observada em 30,0% dos indivíduos, HAS em 55,0%, DM em 10,0% (todos do tipo II), dislipidemia em 67,5% e história familiar de DAC precoce em 57,5%. O tabagismo foi encontrado em 35,0% da população, sendo que a mediana da carga tabágica foi 8,7 maços.ano, com o primeiro quartil de 4,4 maços.ano e o terceiro quartil de 20,0 maços.ano.



**Figura 1**  
Distribuição da população estudada de acordo com o número de fatores de risco

Na avaliação inicial, a média da PAS foi  $124,2 \pm 21,9$  mmHg e da PAD,  $80,0 \pm 10,9$  mmHg. Foram encontrados 27,5% de indivíduos com a pressão arterial alterada. Dentre os indivíduos sabidamente hipertensos, 14 (63,6%) usavam uma ou mais drogas anti-hipertensivas e, destes, 50% mostraram pressão arterial alterada. Dentre os hipertensos que não usavam medicação anti-hipertensiva ( $n=8$ ; 36,4%), 50% apresentavam pressão arterial alterada. Entre os indivíduos que negaram ser hipertensos, todos tiveram a pressão arterial em níveis controlados (PAS <140 mmHg ou PAD <90 mmHg).

O IMC médio encontrado foi  $25,3 \pm 3,4$  kg/m<sup>2</sup>, sendo classificado como normal em 50,0% dos indivíduos, sobrepeso em 42,5% e obesos em 7,5%. A CA média encontrada foi  $89,6 \pm 9,7$  cm nos homens e  $88,3 \pm 9,7$  cm nas mulheres. Foram encontradas significativamente mais mulheres com CA alterada do que homens

(52,6% e 4,8%, respectivamente,  $p=0,001$ ).

A glicemia de jejum média encontrada foi  $100,4\pm 13,8$ mg/dl, com 42,5% dos pacientes com glicemia alterada.

Quanto ao perfil lipídico, o CT médio foi  $188,7\pm 33,7$ mg/dl (127-268mg/dl), sendo que 30,0% dos pacientes apresentaram CT alterado ( $\geq 200$ mg/dl) e 12,5% CT alto ( $\geq 240$ mg/dl). O LDL-colesterol médio foi  $112,5\pm 28,8$ mg/dl (59-184mg/dl), sendo considerado ideal em 30,0%, alterado em 25,0% e alto em 5,0% dos indivíduos. Nenhum indivíduo apresentou LDL-colesterol muito alto ( $\geq 190$ mg/dl). O HDL-colesterol médio foi  $39,7\pm 11,6$ mg/dl (20-71mg/dl), sendo nos homens  $37,0\pm 11,0$ mg/dl e, nas mulheres,  $42,6\pm 11,9$ mg/dl. O HDL-colesterol foi considerado alterado em 82,5% dos indivíduos, baixo em 57,5% e alto em 5,0%. A mediana dos triglicerídeos foi de 158,5mg/dl (43-412mg/dl, sendo o primeiro quartil de 104,0mg/dl e o terceiro quartil de 274,5mg/dl). Os triglicerídeos estavam alterados em 52,5% dos indivíduos e altos em 40,0%.

Todos os pacientes se encontravam em uso de TARV, e 52,5% em uso de IP. Os pacientes em uso de IP não apresentaram diferença significativa nos valores da glicemia, comparados aos pacientes que não faziam uso de IP (102,2mg/dl e 98,5mg/dl, respectivamente,  $p=0,404$ ), bem como na frequência de glicemias alteradas (42,9% e 42,1%, respectivamente,  $p=0,932$ ).

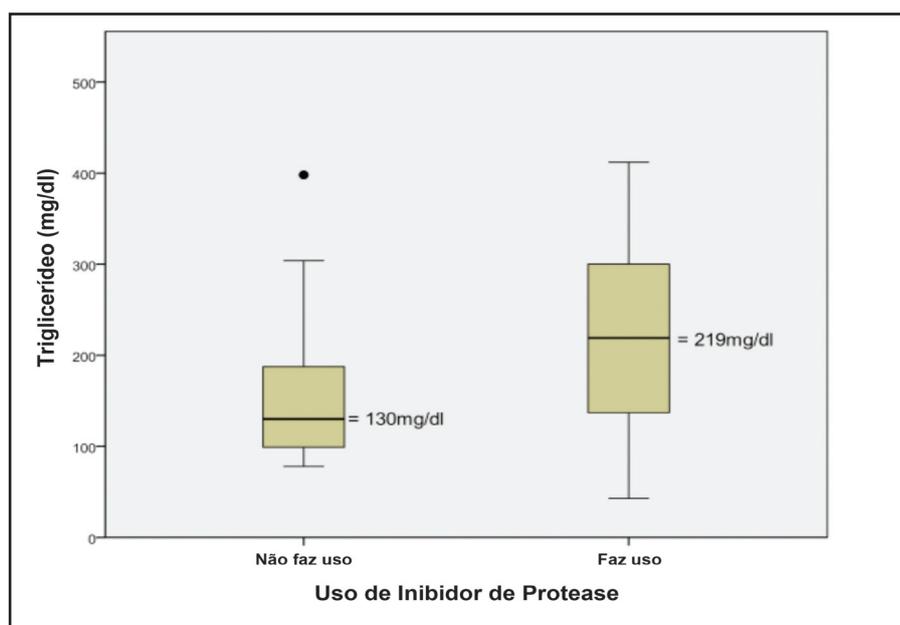
A Tabela 2 permite comparar os pacientes que faziam ou não uso de IP. Não foram detectadas diferenças significativas quanto ao CT, LDL-colesterol e HDL-colesterol. Quando analisados como variáveis categóricas (CT alterado, CT alto, LDL-colesterol ideal, LDL-colesterol alterado, LDL-colesterol alto, HDL-colesterol baixo, HDL-colesterol alto), também não houve diferença estatisticamente significativa, exceto para o HDL-colesterol alterado, ajustado para o sexo, que foi mais frequente no grupo que usava IP ( $p=0,040$ ). Triglicerídeos alterados e altos foram mais comuns nos indivíduos que faziam uso de IP (Figura 2), sendo encontrada uma razão de chance de 5,0 (intervalo de confiança [IC] 95%: 1,2-20,3) para a ocorrência de hipertrigliceridemia associada ao uso de IP.

**Tabela 2**  
**Caracterização de risco segundo o uso de IP na população estudada**

	Com uso de IP n=21(52,5%)	Sem uso de IP n=19(47,5%)	Valor de p
CA (cm)	90,4±11,2	87,4±7,5	0,336
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,9±3,9	24,6±2,8	0,248
Glicose (mg/dl)	102,2±12,7	98,5±14,9	0,404
CT (mg/dl)	192,2±27,9	184,7±39,5	0,493
CT alterado	38,1%	21,1%	0,240
CT alto	9,5%	15,8%	0,654
LDL-colesterol (mg/dl)	112,1±26,5	112,8±31,8	0,936
LDL-colesterol ideal	33,3%	26,3%	0,629
LDL-colesterol alterado	23,8%	26,3%	1,000
LDL-colesterol alto	4,8%	5,3%	1,000
HDL-colesterol (mg/dl)	38,7±8,8	40,7±14,3	0,581
HDL-colesterol baixo	57,1%	57,9%	0,962
HDL-colesterol alterado	95,2%	68,4%	0,040
HDL-colesterol alto	0,0%	10,5%	0,219
Triglicerídeos (mg/dl)	219,0*	130,0*	0,040
Triglicerídeos alterado	71,4%	31,6%	0,012
Triglicerídeos alto	57,1%	21,1%	0,020
ERF (% em 10anos)	4,0%*	3,0%*	0,375
ECAC	0,0*	0,0*	0,782
Cálcio em coronárias	33,3%	31,6%	0,906

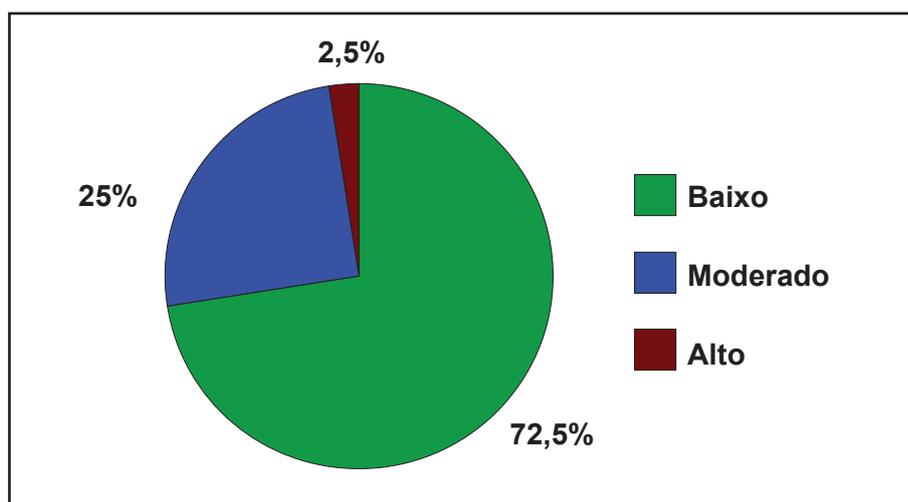
Valores expressos em percentuais, média±desvio-padrão; (\*) valores expressos em mediana

CA=circunferência abdominal; IMC=índice de massa corpórea; CT=colesterol total; LDL=low-density lipoprotein; HDL=high-density lipoprotein; ERF=escore de risco de Framingham; ECAC=escore de cálcio das artérias coronárias; IP=inibidor de protease



**Figura 2**  
**Níveis de triglicerídeos segundo o uso de inibidor de protease, na população estudada**

A avaliação clínica do risco cardiovascular através do ERF mostrou que o risco em 10 anos de IM ou morte por DAC apresentou mediana de 4,0%, primeiro quartil de 2,0% e terceiro quartil de 10,0%. Nesta amostra, 72,5% dos pacientes foram classificados como de baixo risco, 25,0% como de risco moderado e 2,5% (apenas 1 indivíduo) como de risco elevado (Figura 3).



**Figura 3**  
**Distribuição da população estudada segundo o grupo de risco pelo ERF**  
ERF=escore de risco de Framingham

O ECAC obteve mediana de zero pontos, variando o seu valor de zero a 632 pontos. Foi encontrada calcificação coronariana (ECAC>0) em 32,5% dos indivíduos. As características dos pacientes de acordo com a presença de calcificação coronariana encontram-se na Tabela 3. A idade dos indivíduos com calcificação coronariana foi significativamente maior do que aquela de pacientes sem calcificação coronariana ( $p=0,015$ ), conforme se observa na Figura 4; porém, não foram encontradas outras variáveis significativamente diferentes entre indivíduos com e sem calcificação coronariana.

Tabela 3

Características demográficas e clínicas da população estudada, de acordo com a presença ou não de cálcio nas artérias coronárias

	Com calcificação n=13 (32,5%)	Sem calcificação n=27 (67,5%)	Valor de p
Idade média (anos)	50,3±7,3	43,8±7,7	0,015
Homens	9 (42,8%)	12 (57,1%)	0,141
HAS	8 (36,3%)	14 (63,6%)	0,564
DM tipo II	2 (50,0%)	2 (50,0%)	0,392
Dislipidemia	9 (33,3%)	18 (66,6%)	0,584
HF de DAC precoce	8 (34,7%)	15 (65,2%)	0,720
Tabagismo	4 (28,5%)	10 (71,4%)	1,000
Carga tabágica (maços.ano)	5,0*	15,7*	0,229
CA (cm)	90,5±10,3	88,3±9,3	0,506
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,9±3,1	25,5±3,6	0,627
PAS (mmHg)	117,6±17,3	127,4±23,5	0,194
PAD (mmHg)	78,4±8,7	80,7±11,9	0,543
Glicose (mg/dl)	100,1±14,0	100,1±13,9	0,833
CT (mg/dl)	196,6±32,2	184,8±34,3	0,309
LDL-colesterol (mg/dl)	108,4±29,5	114,4±28,8	0,546
HDL-colesterol (mg/dl)	39,6±12,1	39,7±11,7	0,975
Triglicerídeos (mg/dl)	193,0*	140,0*	0,525
ERF (% em 10anos)	8,0%*	3,0%*	0,142
Faz uso de IP	33,3%	66,6%	0,906

Valores expressos como percentuais, média±desvio padrão; (\*)valores expressos em mediana.

HAS=hipertensão arterial sistêmica; DM=diabetes mellitus; HF de DAC=história familiar de doença arterial coronariana; CA=circunferência abdominal; IMC=índice de massa corpórea; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; CT=colesterol total; LDL=*low-density lipoprotein*; HDL=*high-density lipoprotein*; ERF=escore de risco de Framingham; IP= inibidor de protease.

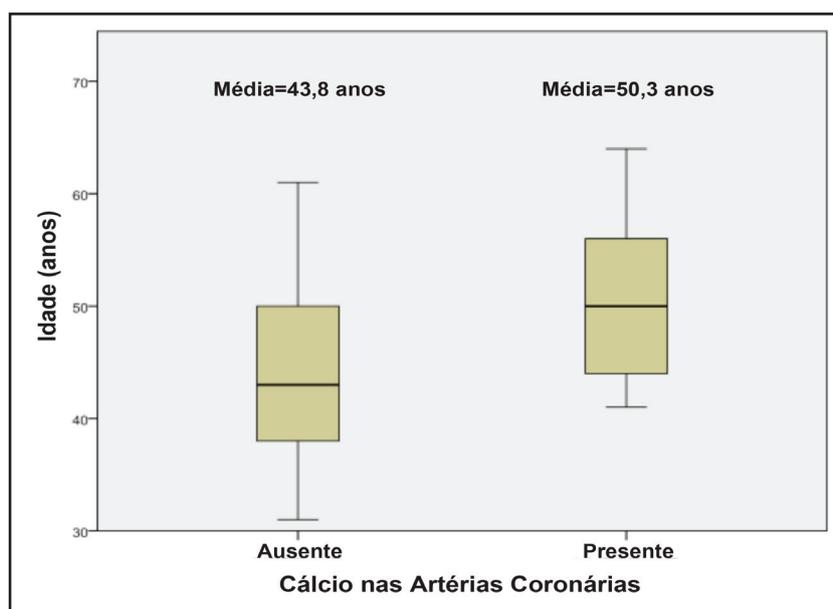


Figura 4

Presença ou ausência de cálcio nas artérias coronárias, de acordo com a idade, na população estudada

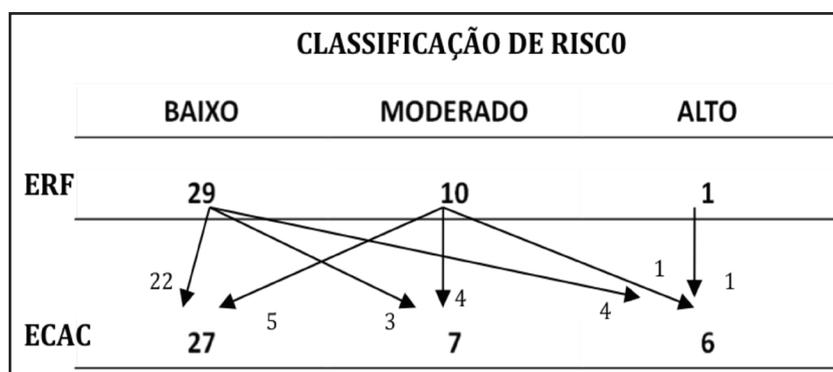
De acordo com os percentis do ECAC, 67,5% dos pacientes apresentaram risco baixo, 17,5% risco moderado e 15,0% risco alto. A avaliação da concordância entre o ERF e o ECAC mostrou que 22 (75,8%) indivíduos com ERF baixo apresentaram risco considerado baixo pelo ECAC, 4 (40,0%) daqueles com risco moderado pelo ERF tiveram risco moderado pelo ECAC, e 100,0% dos sujeitos com risco alto pelo ERF tiveram risco elevado pelo ECAC, com valor de kappa de 0,435 (Tabela 4).

**Tabela 4**  
**Concordância entre o risco do ERF e o risco do ECAC**  
**Risco pelo ERF x Risco pelo ECAC**

	ECAC			Total	
	Baixo	Moderado	Alto		
ERF	Baixo	22	3	4	29
	Moderado	5	4	1	10
	Alto	0	0	1	1
Total	27	7	6	40	

ERF=escore de risco de Framingham; ECAC=escore de cálcio das artérias coronárias

A Figura 5 mostra a reclassificação do risco pelo ERF através do ECAC. No total, 32,5% dos indivíduos mudaram de classificação após a avaliação do ECAC. Dentre os pacientes classificados em baixo risco pelo ERF, 13,7% foram reclassificados pelo ECAC para alto risco e 10,3% para risco moderado. Daqueles com risco moderado, 50% foram realocados para baixo risco e 10% para alto risco. O único paciente de alto risco permaneceu nessa categoria após a realização do ECAC.



**Figura 5**  
**Reclassificação do ERF obtida através do ECAC**

ERF=escore de risco de Framingham; ECAC=escore de cálcio das artérias coronárias

# **Capítulo IV**

## **Discussão**

---

## DISCUSSÃO

A terapia antirretroviral tornou a infecção pelo VIH uma condição crônica, ainda não curável, porém tratável. Tal fato, por sua vez, vem permitindo que a população infectada envelheça e esteja sujeita às doenças crônicas como, por exemplo, as doenças cardiovasculares, em especial a doença aterosclerótica coronariana. Portanto, é extremamente relevante conhecer o risco cardiovascular desses pacientes a fim de planejar possíveis intervenções que possam reduzir esse risco.

Neste trabalho, foram estudados pacientes com infecção pelo VIH com o objetivo de verificar o número de fatores de risco cardiovascular tradicionais, avaliar o risco de DAC através de escores clínicos já consagrados, e investigar o uso do escore de cálcio para diagnóstico de aterosclerose coronariana subclínica e como método adicional para estratificação de risco nesta população.

Nesta amostra, a média de idade foi de  $45,9 \pm 8,1$  anos e somente 30% estavam em idade considerada de risco. Portanto, pode ser considerada uma população jovem para o desenvolvimento de DAC, porém comparável a de outros estudos de populações com VIH.<sup>8,76-78</sup>

Uma proporção elevada dos pacientes (82,5%) apresentava dois ou mais fatores de risco tradicionais, ressaltando a importância de uma adequada estratificação do risco cardiovascular neste grupo.

A hipertensão arterial sistêmica estava presente em 55% dos pacientes, sendo mais frequente do que em outros estudos que demonstram prevalências de 35% a 41%.<sup>79,80</sup> Embora as médias das pressões sistólica e diastólica se encontrassem em níveis considerados controlados pela “VI Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial”<sup>70</sup> ( $124,2 \pm 21,9$  mmHg e  $80,0 \pm 10,9$  mmHg, respectivamente), 27,5% dos pacientes apresentavam níveis de pressão arterial alterados. Estes achados são semelhantes aos descritos na população geral brasileira, na qual os níveis de controle da hipertensão arterial ainda são subótimos,<sup>70,81,82</sup> e dada a influência

da HAS em condições clínicas associadas como doença cardiovascular em geral, indicam a necessidade de maior atenção ao controle da pressão arterial na população infectada pelo VIH.<sup>70</sup>

A DM estava presente em 10% dos pacientes, comparável ao descrito na literatura (6% a 18%),<sup>79,83</sup> embora a glicemia média encontrada neste estudo tenha sido maior que a relatada num estudo com população semelhante.<sup>76</sup> Já foi descrito que o uso de TARV e o descontrole da infecção pelo VIH estão associados aos distúrbios do metabolismo glicêmico, à resistência à insulina e, possivelmente, ao aumento da incidência de DM tipo II.<sup>79,84,85</sup> Os pacientes diabéticos desta amostra já haviam sido diagnosticados como portadores de DM previamente. Como não foi estudada a carga viral nem contagem de linfócitos específicos e por se tratar de um estudo transversal, não foi possível estabelecer uma relação causal do VIH com DM, porém tais mecanismos podem ter contribuído para o aumento da glicemia nesta população.

O tabagismo tem alta prevalência em pacientes com infecção pelo VIH, variando de 47% a 71%, muito mais frequente do que no resto da população.<sup>79,86</sup> O encontrado na presente amostra foi 35%, menor que as prevalências citadas, mas ainda o dobro da prevalência da população brasileira, que foi 17,5% em 2008.<sup>87</sup> A carga tabágica encontrada foi considerada moderada com mediana 8,7 maços.ano porém ainda relevante, uma vez que acima de 5,5 maços.ano existe aumento do risco de DCVA.<sup>88</sup>

A história familiar de DAC foi bem mais frequente na presente amostra (57,5%; contra 17% no *Multicenter AIDS Cohort Study*)<sup>89</sup> o que pode ser atribuído à seleção dos indivíduos com algum fator de risco cardiovascular.

A dislipidemia foi o fator de risco mais frequente, encontrado em 67,5% dos indivíduos. No estudo de Cahn et al.,<sup>90</sup> a prevalência de dislipidemia na população brasileira com infecção pelo VIH foi 57,3%.<sup>90</sup> Embora a elevada taxa de dislipidemia encontrada neste trabalho possa ser explicada pelo uso da TARV ou por um viés de seleção do estudo (pacientes possivelmente encaminhados dos centros de referência em tratamento de infecção pelo VIH devido à presença de dislipidemia), na coorte do *Multicenter AIDS Cohort Study* também foram encontrados 74% de indivíduos com

dislipidemia, proporção significativamente mais elevada do que a dos indivíduos sem infecção pelo VIH (54%).<sup>89</sup>

Os níveis de CT e LDL-colesterol foram considerados alterados, respectivamente, em 30,0%, e 25,5% dos indivíduos, e altos em, respectivamente, 12,5% e 5,0%, pouco superiores aos percentuais descritos por Kingsley et al.<sup>89</sup> As médias de CT e LDL-colesterol foram similares às encontradas no estudo de Mangili et al.<sup>76</sup> O HDL-colesterol estava alterado na grande maioria da população estudada, com 82,5% de indivíduos, de acordo com o sexo. Comparando com o estudo de Mangili et al.,<sup>76</sup> no qual os níveis de HDL-colesterol foram  $40\pm 16\text{mg/dl}$  em homens e  $48\pm 18\text{mg/dl}$  em mulheres, neste estudo obtiveram-se valores menores, de  $37\pm 11\text{mg/dl}$  para homens e  $42\pm 12\text{mg/dl}$  para mulheres.<sup>76</sup> O estudo de Kingsley et al.<sup>89</sup> identificou apenas 40% de indivíduos com o HDL-colesterol baixo, enquanto que, na população aqui estudada foram identificados 57,5% nesse patamar; entretanto, cabe ressaltar que esses autores não levaram em consideração o ajuste do HDL-colesterol de acordo com o sexo.<sup>89</sup> Quanto aos triglicérides, observaram-se 40% de indivíduos com valores  $\geq 200\text{mg/dl}$ , bastante semelhante aos resultados de Kingsley et al. (38%).<sup>89</sup>

Nesta população, 52,5% dos pacientes faziam uso de IP, o que se assemelha a outro estudo com estatísticas brasileiras.<sup>90</sup> Não foram encontradas, na amostra estudada, diferenças significativas nos níveis de CT e LDL-colesterol entre indivíduos em uso ou não de IP, de forma semelhante à literatura que mostra, em geral, menores alterações dessas frações lipídicas.<sup>39,91,92</sup> Entretanto, o HDL-colesterol alterado, já corrigido para o sexo, foi significativamente mais frequente entre os pacientes em uso de IP. Esta diferença já foi relatada na literatura, inclusive associada a risco de IM,<sup>93</sup> sendo necessários estudos mais robustos para avaliação dessa associação. Foi possível demonstrar também a associação entre uso de IP e o aumento dos triglicérides, sendo a mediana no grupo que usava IP de  $219\text{mg/dl}$ , comparada a  $130\text{mg/dl}$  no grupo que não fazia uso. Esta associação também já foi descrita.<sup>94</sup> Por fim, atualmente se sabe que há diferença nos efeitos de drogas da TARV e do IP sobre as frações lipídicas. Entretanto, no presente estudo, as drogas não foram avaliadas

individualmente devido ao pequeno número de pacientes.

A avaliação do risco através do ERF mostrou que a população desta amostra foi de baixo risco (mediana do ERF de 4,0% e terceiro quartil de 10,0%) o que pode ser explicado pela baixa idade da população. É importante destacar que 1/4 dos indivíduos foi classificado segundo o ERF como de risco moderado e 2,5% como de alto risco. No Brasil, Barros et al.<sup>95</sup> compararam diversos escores de risco, e obtiveram uma estratificação pelo ERF de 78,7% com baixo risco, 13,5% com risco moderado e 7,8% com alto risco, ou seja, o percentual de alto risco foi maior que aquele encontrado na população aqui estudada.<sup>95</sup> A significativa proporção de indivíduos com risco moderado mostra a importância de um refinamento da estratificação de risco dessa população a fim de se instituir a melhor terapêutica e reduzir a incidência de eventos cardiovasculares adversos.

Diversos métodos têm sido propostos para avaliar populações assintomáticas de risco moderado para DAC,<sup>43</sup> com intensa discussão sobre os riscos, benefícios e custos determinados pelas estratégias de investigação. O escore de cálcio coronariano tem sido apontado como um bom método para a estratificação de risco de populações de baixo a moderado risco,<sup>43,47</sup> sendo então potencialmente útil para os pacientes da presente amostra (25% com risco moderado pelo ERF). A pesquisa de aterosclerose subclínica através do ECAC mostrou que cerca de 1/3 dos pacientes tinha calcificação coronariana, um indicador da presença de aterosclerose. Estudos realizados com a população geral demonstraram, na faixa etária de 40-45 anos, prevalências de calcificação coronariana de 13,3% a 21%.<sup>78,96</sup> Comparando com a amostra estudada (idade média de 45,9±8,1 anos), a prevalência de cálcio na população geral parece ser menor que a de pacientes com HIV da mesma faixa etária, embora estudos de caso-controle sejam necessários para confirmar essa diferença. A frequência da calcificação encontrada nesta amostra foi semelhante a do estudo de Crum-Cianflone et al.<sup>97</sup> em indivíduos com infecção pelo VIH, no qual 34% dos pacientes apresentaram calcificação nas artérias coronárias.<sup>97</sup> Esta frequência, porém, ainda foi inferior a de outros estudos nos quais a prevalência variou de 45% a 57%.<sup>76,77,89</sup>

Os pacientes com cálcio nas artérias coronárias tinham idade significativamente maior do que aqueles sem calcificação, o que já foi demonstrado em outros estudos de pacientes com e sem infecção pelo VIH.<sup>59,76,89,96</sup> Embora outros estudos também já tenham relatado associação entre calcificação coronariana em indivíduos com VIH e outras variáveis (PAS, triglicerídeos, CT, tabagismo, HF de DAC, dislipidemia),<sup>76,89</sup> não foram encontradas estas associações na população estudada, possivelmente pelo pequeno número de indivíduos.

A concordância entre a estratificação do risco pelo ERF e pelo ECAC obteve um kappa de 0,435. Neste estudo não se dispõe do seguimento clínico dos pacientes e, portanto, não é possível nenhuma inferência a respeito da acurácia dessas duas formas de estratificação de risco para prever a ocorrência de eventos. Outros estudos, em populações gerais, vêm considerando o ECAC superior aos escores clínicos para predição de eventos cardiovasculares.<sup>98-100</sup>

Embora não seja possível estabelecer qual o melhor escore para predição do risco nessa população, pode-se verificar a frequência das modificações nas classes de risco (previamente definidas pelo ERF) proporcionada pelo ECAC. A reclassificação do risco ocorreu em 32,5% dos indivíduos, sendo que a partir da categoria de baixo risco pelo ERF, 24% tiveram seu risco aumentado (10,3% para risco moderado e 13,7% para risco alto), e a partir da categoria de risco moderado (a mais extensamente descrita como principal indicação para refinamento da avaliação de risco), 10% tiveram seu risco aumentado e 50% tiveram o risco reduzido. O efeito do ECAC sobre os indivíduos de risco moderado pelo ERF foi consistente com dados da literatura, que mostram maior frequência de reclassificações exatamente nessa categoria.<sup>58,101,102</sup> Essa habilidade do ECAC o torna atraente para refinar a estratificação de risco na população com infecção pelo VIH. Para indivíduos considerados de alto risco pelo ECAC, possivelmente a abordagem terapêutica seria diferenciada, incluindo mudanças do hábito de vida mais incisivas. Pelo NCEP, uma avaliação de introdução de drogas para dislipidemia seria útil nesses casos,<sup>61</sup> e pela “IV Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose”, a aterosclerose subclínica pode elevar uma categoria

de risco, logicamente, necessitando de abordagens terapêuticas mais agressivas.<sup>43</sup>

## 5.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Uma das limitações do estudo foi a indisponibilidade de dados como o tempo de TARV, de uso de IP e de infecção pelo VIH, que podem estar correlacionados com a ocorrência de DAC.<sup>89</sup> Por isso, o objetivo do mesmo foi apresentar os dados de uma forma descritiva, sem a determinação de relações causais e visando apenas a levantar hipóteses que necessitarão de estudos maiores e seguimento clínico de longo prazo para serem comprovadas. Tais estudos permitirão que, no futuro, se tenha um escore de risco preciso e específico para essa população.

# Conclusões

---

---

## CONCLUSÕES

As principais conclusões deste estudo são:

- O HDL-colesterol e os níveis de triglicérides foram os achados mais afetados no lipidograma desta população.
- O risco de DAC em 10 anos, medido pelo ERF, foi baixo na maioria da população.
- A aterosclerose subclínica, definida pela calcificação coronariana, foi encontrada em 32,5% da população.
- Pelo ECAC: 67,5% dos pacientes tiveram risco baixo, 17,5% risco moderado e 15,0% risco alto.
- O ECAC reclassificou o risco de 32,5% dos indivíduos a partir do ERF.

## Referências

---

---

## REFERÊNCIAS

1. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. UNAIDS. AIDS epidemic update [Internet]. Geneva: [atualizado em 2010; acesso em 2011 jan 11]. Disponível em: [http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2010/20101123\\_globalreport\\_en\[1\].pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2010/20101123_globalreport_en[1].pdf)
2. Rachid M, Schechter M. Epidemiologia. In: Rachid M, Schechter M. Manual de HIV/AIDS. 9ª ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2008.p.4-5.
3. Ministério da Saúde. Aids.gov: Aids no Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [acesso em 2011 jan 11]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/aids-no-brasil>
4. Ministério da Saúde. Aids.gov: Boletim epidemiológico [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [atualizado em 2010; acesso em 2011 jan 11]. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/publicacao/2010/boletim2010\\_preliminar\\_pdf\\_34434.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/publicacao/2010/boletim2010_preliminar_pdf_34434.pdf)
5. Ministério da Saúde. Monitoraids [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [acesso em 2011 jan 10]. Disponível em: <http://sistemas.aids.gov.br/monitoraids/?keyWord=gasto&condicaoFicha=nomeIndicador&desagregacao=1>
6. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sørensen HT, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med.* 2007;146(2):87-95.
7. Currier JS, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, et al. Coronary heart diseases in HIV- infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 33: 506-512.
8. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92; 2506- 2512.
9. D'Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips AN, Reiss P, Weber R, Kirk O; et al. Writing Committee of the D:A:D: Study Group. Cardio and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 2004, 18; 1811-1817.
10. Henry K, Melroe H, Huebsch J, Hermundson J, Levine C, Swensen L, et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet.* 1998; 351: 1328.

11. Vittecoq D, Escaut L, Monsuez JJ. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet*. 1998; 351: 1959.
12. Currier JS, Lundgren JD, Carr A, Klein D, Sabin CA, Sax PE, et al. Epidemiological Evidence for Cardiovascular Disease in HIV-Infected Patients and Relationship to Highly Active Antiretroviral Therapy. *Circulation* 2008;118:e29-e35.
13. Kamin DS, Grinspoon SK. Cardiovascular disease in HIV-positive patients. *AIDS*. 2005; 19: 641-652.
14. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 30: 471– 477.
15. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ; et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patient receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: 51-58.
16. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, et al. HIV Outpatient Study (HOPS) investigators. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet*.2002; 360: 1747-1748.
17. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, D'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al; Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*.2003;349(21):1993–2003.
18. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, D'Arminio Monforte A, El-Sadr W, et al; DAD Study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1723–1735.
19. Phillips AN, Carr A, Neuhaus J, Visnegarwala F, Prineas R, Burman WJ, et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir Ther*. 2008;13:177-187.
20. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2003;348:702–710.

21. Savès M, Chêne G, Ducimetière P, Leport C, Le Moal G, Amouyel P, et al. Risk factors for coronary heart disease in patientes treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 292-298.
22. Klein D, Hurley L, Quesenberry C, Silverberg M, Horberg M, Sidney S. Hospitalization for CHD and MI among Northern California HIV+ and HIV- men: additional follow up, Changes in practice and framingham risk scores. Presented at the 13 conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 5-8, Denver, CO, 2006. Abstract #737.
23. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Long-term survival and serious cardiovascular events in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 47:338-341.
24. Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, Cotter BR, Currier JS, Dubé MP, et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naïve subjects before and after starting potent antiretro viral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trial Group) Study 5152s. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 569-576.
25. Glass TR, Ungsedhapand C, Wolbers M, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 2006;7:404-410
26. Ross AC, Armentrout R, O’Riordan MA, Storer N, Rizk N, Harrill D, et al. Endothelial activation markers are linked to HIV atatus and are independent of antiretroviral therapy and lipoatrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49: 499-506.
27. Madden E, Lee G, Kotler DP, Wanke C, Lewis CE, Tracy R, et al. Associantion of antiretroviral therapy with fibrinogen levels in HIV-infection. *AIDS* 2008; 22: 707-715.
28. Barbaro G. Highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: pathogenesis and cardiovascular risk. *Am J ther* 2006; 13: 248-260.
29. Schechter AD, Berman AB, Yi L, Mosoian A, McManus CM, Berman JW, et al. HIV envelope gp 120 activates human arterial smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98: 10142-10147.
30. Paladugu R, Fu W, Conklin BS, Lin PH, Lumsden AB, Yao Q, et al. HIV Tat protein causes endothelial dysfunction in porcine coronary arteries. *J Vasc Surg*. 2003; 38: 549-555.

31. Kuller L. Elevated levels of interleukin-6 and D-dimer are associated with an increased risk of death in patient with HIV. Presented at 15<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, February, 3-6, 2008; abstract #139.
32. Triant VA, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of C-Reactive Protein and HIV infection with acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 268-273.
33. Francisci D, Giannini S, Baldelli F, Leone M, Belfiori B, Guglielmini G, et al. HIV type 1 infection, and not short-term HAART, induces endothelial dysfunction. *AIDS* 2009; 23: 589-596.
34. Blann AD, Seigneur M, Constans J, Pellegrin JL, Conri C. Soluble P-selectin, thrombocytopenia and von Willebrand factor in HIV infected patients. *Thromb Haemost* 1997; 77: 1221-1222.
35. Wolf K, Tsakiris DA, Weber R, Erb P, Battegay M; Swiss HIV Cohort Study. Antiretroviral therapy reduces markers of endothelial and coagulation activation in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis.* 2002; 185: 456-462.
36. Grunfeld C, Kotler DP, Shigenaga JK, Doerrler W, Tierney A, Wang J, et al. Circulation interferon-alpha levels and hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1991; 90: 154-162.
37. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1045-1052.
38. Pujari SN, Dravid A, Naik E, Bhagat S, Tash K, Nadler JP, et al. Lipodystrophy and dyslipidemia among patients taking first-line, World Health Organization-recommended highly active antiretroviral therapy regimens in Western India. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:199-202.
39. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, Algren H, Pang M, Chernoff DN, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000; 23: 35-43.
40. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 48.

41. Truett J, Cornfield J, Kannel W. A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. *J Chronic Dis* 1967; 20: 511-524.
42. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P; CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286: 180-187.
43. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88 Suppl 1:2-19.
44. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV:2008. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
45. Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, El-sadr W, Weber R, D'Arminio Monforte A, et al. D:A:D Study Group. Predicting the risk of coronary heart disease (CHD) in HIV-infected patients: the D:A:D CHD Risk Equation. Paper presented at: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 27, 2007; Los Angeles, Calif.
46. Lima EM, Gualandro DM, Yu PC, Giuliano Ide C, Marques AC, Calderaro D, et al. Cardiovascular prevention in HIV patients: results from a successful intervention program. *Atherosclerosis.* 2009; 204: 229-232.
47. Grupo de Estudo em Ressonância e Tomografia Cardiovascular (GERT) do Departamento de Cardiologia Clínica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Cardiovascular magnetic resonance and computed tomography imaging guidelines of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(3):e60-100.
48. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation.* 2000; 102: 126-140.
49. Burke AP, Virmani R, Galis Z, Haudenschild CC, Muller JE. 34th Bethesda Conference: Task force #2—What is the pathologic basis for new atherosclerosis imaging techniques? *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1874-1886.

50. Achenbach S, Daniel WG. Tomografia Computadorizada do Coração. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald tratado de doenças cardiovasculares. 7ªed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 355-371.
51. Raju TN. The Nobel chronicles. 1979: Allan MacLeod Cormack (b 1924); and Sir Godfrey Newbold Hounsfield (b 1919). *Lancet*. 1999; 354: 1653.
52. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):827-832.
53. Rumberger JÁ, Kaufman L. A rosetta stone calcium risk stratification: Agatston, volume, and mass score in 11,490 individuals. *AJR Am J Roentgenol*. 2003; 181: 743-748.
54. Nasir K, Raggi P, Rumberger JA, Braunstein JB, Post WS, Budoff MJ, et al. Coronary artery calcium volume scores on electron beam tomography in 12,936 asymptomatic adults. *Am J Cardiol*. 2004; 93: 1146-1149.
55. Hoff JA, Chomka EV, Krainik AJ, Daviglius M, Rich S, Kondos GT. Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults. *Am J Cardiol*. 2001; 87: 1335-1339.
56. Gottlieb I, Sara L, Brinker JA, Lima JA, Rochitte CE. CT coronary calcification: What does a score of “0” mean? *Curr Cardiol Rep*. 2011; 13: 49-56.
57. Falk E, Shah PK, Furter V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995, 92: 657-671.
58. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 378-402.
59. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006; 113: 30-37.

60. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, Blankstein R, Hoffmann U, Cury RC, et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2: 675-688.
61. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143-3421.
62. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, et al. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2007; 13 Suppl 1: 1-68.
63. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2006. *Diabetes Care*. 2006; 29 Suppl 1: S4-S42.
64. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos (2009). *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93(3 suppl 2): 1-19.
65. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Guideline of chronic coronary disease: stable angina. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 83 Suppl 2: 6-43.
66. Bailey KV, Ferro-Luzzi A. Use of body mass index of adults in assessing individual and community nutritional status. *Bull World Health Organ*. 1995; 73: 673-680.
67. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults – the evidence report. *Obesity Res*. 1998; 6(suppl 2): 51S-209S.
68. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79: 379-384.
69. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics Book; 1998.

70. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol. 2010; 95(1 suppl1): 1-51.
71. American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004; 27 Suppl 1: S11-S14.
72. Castelli WP. Cardiovascular disease and multifactorial risk: challenge of the 1980s. Am Heart J. 1983; 106: 1191-1200.
73. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. Mayo Clin Proc 1999; 74:243-252.
74. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Departamento de Cardiologia Clínica. Grupo de Estudo de Ressonância e Tomografia Cardiovascular (GERT). Guideline of Sociedade Brasileira de Cardiologia for resonance and cardiovascular tomography. Executive summary. Arq Bras Cardiol. 2006; 87 Suppl 3: e1-e12.
75. R Development Core Team (2011). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.
76. Mangili A, Gerrior J, Tang AM, O'Leary DH, Polak JK, Schaefer EJ, et al. Risk of cardiovascular disease in a cohort of HIV-infected adults; a study using carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score. Clin Infect Dis. 2006; 43: 1482-1489.
77. Mangili A, Jacobson DL, Gerrior J, Polak JF, Gorbach SL, Wanke CA. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in patients infected with HIV. Clin Infect Dis. 2007; 44: 1368-1374.
78. Davis PH, Dawson JD, Mahoney LT, Lauer RM. Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults: The uscatine study. Circulation. 1999; 100: 838-842.
79. Stein JH, Hadigan CM, Brown TT, Chadwick E, Feinberg J, Friis-Møller N, et al. Prevention strategies for cardiovascular disease in HIV-infected patients. Circulation 2008; 118: e54-e60.

80. Kaplan RC, Kingsley LA, Sharrett AR, Li X, Lazar J, Tien PC, et al. Ten-year predicted coronary heart disease risk in HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 1074-1081.
81. Rosário TM, Scala LCNS, França GVA, Pereira MRG, Jardim PCBV. Prevalência, controle e tratamento da hipertensão arterial sistêmica em Nobres - MT. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93: 672-678.
82. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertension*. 2009; 27: 963-975.
83. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 1179-1184.
84. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud R, Kirk O, D'Arminio Monforte A, et al. DAD Study Group; Cardiovascular disease risk factors in HIV patients: association with antiretroviral therapy: results from the DAD study. *AIDS*. 2003; 17: 1179-1193.
85. Tien PC, Schneider MF, Cole SR, Levine AM, Cohen M, DeHovitz J, et al. Antiretroviral therapy exposure and incidence of diabetes mellitus in Women's Interagency HIV Study. *AIDS*. 2007; 21: 1739-1745.
86. Gritz ER, Vidrine DJ, Lazev AB, Amick BC III, Arduino RC. Smoking behavior in a low-income multiethnic HIV/AIDS population. *Nicotine Tab Res*. 2004; 6: 71-77.
87. Ministério da Saúde . INCA. Publicações, e Pesquisa nacional por amostra de domicílio/tabagismo [Internet]. Brasília: Ministério da saúde. [acesso em 2011 jan 15]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/inca/Arquivos/publicacoes/tabagismo.pdf>
88. Prescott E, Scharling H, Osler M, Schnohr P. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol Community Health*. 2002; 56: 702-706.
89. Kingsley LA, Cuervo-Rojas J, Muñoz A, Palella FJ, Post W, Witt MD, et al. Subclinical coronary atherosclerosis, HIV infection and antiretroviral therapy: Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2008; 22: 1589-1599.

90. Cahn P, Leite O, Rosales A, Cabello R, Alvarez CA, Seas C, et al. Metabolic profile and cardiovascular risk factors among Latin American HIV-infected patients receiving HAART. *Braz J Infect Dis.* 2010; 14: 158-166.
91. Périard D, Telenti A, Sudre P, Cheseaux JJ, Halfon P, Reymond MJ, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors: the Swiss HIV Cohort Study. *Circulation.* 1999; 100: 700-705.
92. van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, van Leth F, Katlama C, Horban A, et al. The Atlantic Study Team . Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in anti-atherogenic lipid profile. *AIDS.* 2001; 15: 5186-5192.
93. Duprez DA, Kuller LH, Tracy R, Otvos J, Cooper DA, Hoy J, et al. Lipoproteina particle subclasses, cardiovascular disease and HIV infection. *Atherosclerosis.* 2009; 207: 524-529.
94. Danner SA, Carr A, Leonard JM, Lehman LM, Gudiol F, Gonzales J, et al. A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, na inhibitor of HIV-1 protease. European-Australian Collaborative Ritonavir Study Group. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1528-1533.
95. Barros ZM, de Alencar Ximenes RA, Miranda-Filho DB, de Albuquerque Mde F, Melo HR, Carvalho EH, et al. Comparacion between the Framingham and prospective cardiovascular of Münster score for risk assessment of coronary heart disease in human immunodeficiency virus-positive patient in Pernambuco, Brazil. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010; 8: 489-497.
96. Loria CM, Liu K, Lewis CE, Hulley SB, Sidney S, Schreiner PJ, et al. Early adult risk factor levels and subsequent coronary artery calcification: the CARDIA study. *J AM Coll Cardiol.* 2007; 49: 2013-2020.
97. Crum-Cianflone N, Stepenosky J, Medina S, Wessman D, Krause D, Boswell G. Clinically significant incidental findings among human immunodeficiency virus-infected mem during computed tomography for determination of coronary artery calcium. *Am J Cardiol.* 2011; 107: 633-637.
98. Nasir K, Michos ED, Blumenthal RS, Raggi P. Detection of high-risk young adults and women by coronary calcium and National Cholesterol Education Program Panel III guideline. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 1931-1936.

99. Goff DC Jr, Bertoni AG, Kramer H, Bonds D, Blumenthal RS, Tsai MY, et al. Dyslipidemia prevalence, treatment, and control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): gender, ethnicity, and coronary artery calcium. *Circulation*. 2006; 113: 598-600.
100. Hecht HS, Budoff MJ, Berman DS, Ehrlich J, Rumberger JA. Coronary artery calcium scanning: Clinical paradigms for cardiac risk assessment and treatment. *Am Heart J*. 2006; 151: 1139-1146.
101. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1663-1669.
102. Raggi P, Cooil B, Callister TQ. Use of electron beam tomography data to develop models for prediction of hard coronary vents. *Am Heart J*. 2001; 141: 375-382.

# Anexos

---

---

**ANEXO A****APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA A SAÚDE  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

**CARTA DE APROVAÇÃO**

**Prezado Senhor:**

**O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Nacional de Cardiologia reuniu-se em 10 de Novembro de 2009 e aprovou por unanimidade o projeto “O perfil de risco cardiovascular nos indivíduos com infecção pelo HIV”. Pesquisa sob a responsabilidade do Investigador Principal Dr. Felipe Dantas Vilela, sendo registrado neste CEP sob o n.º 0250/14.08.09, Folha de rosto n.º:282803, n.º de CAAE:0016.0.185.009-09.**

**Rio de Janeiro, 10 de Novembro de 2009.**

  
Ivan Luiz Cordovil de Oliveira  
Coordenador do CEP

## ANEXO B

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O (A) Senhor (a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa sobre fatores de risco de doença cardíaca e vasculares (pesquisa de medir o risco de morte por problemas cardíacos e de infarto do coração). Será medido através de cálculos matemático, de equações já existentes na literatura médica. Sendo que para isto se realiza coleta de sangue (através de agulha para punção da veia periférica) em jejum de 12 horas, para medida de colesterol e marcadores de inflamação. Será feito tomografia computadorizada das coronárias (artérias do coração), que emite radiação muito baixa (1,7-2,5mSv), cerca de duas radiografias de abdômen (duas chapas de RX da barriga). Este estudo procura identificar as características das pessoas que tem o vírus HIV (soro positivos) e alterações do colesterol no sangue. Seus resultados poderão ser úteis na prevenção de doenças das artérias que levam o sangue ao coração.

A coleta de sangue é um procedimento que será realizado juntamente com seus exames de rotina, não sendo necessária nova punção venosa. Os problemas que podem surgir da realização deste exame são o surgimento de manchas roxas ou dor no local da punção venosa.

Todos os exames são gratuitos e marcados em uma agenda paralela a agenda dos pacientes fora da pesquisa. Para a realização destes exames será feito um cadastro, mas não abertura de prontuário. Os resultados serão encaminhados ao seu médico por você, para que sejam informados e explicados posteriormente a você. Caso tenha comprovação de doença arterial coronariana, em algum exame, será feito a matrícula e abertura de prontuário para tratamento devido, ou acompanhamento periódico em caso de tratamento clínico. Todas as informações são confidenciais, sendo usadas apenas para esta pesquisa, e seu nome ou qualquer identificação não será divulgada. Não haverá recompensa financeira pela participação deste estudo. Este estudo com o resultado destes exames servirá como tese de mestrado do autor (Felippe Dantas Vilela) e para publicações em revistas, jornais e/ou congressos médicos.

A qualquer momento você poderá desistir de participar, sem que haja prejuízo ao seu acompanhamento médico. A não concordância com a inclusão no estudo aqui proposto também não acarretará nenhum prejuízo para o tratamento que recebe habitualmente.

Em virtude de considerar claras e satisfatórias as informações acima expostas, e ficando estabelecido que minhas dúvidas serão esclarecidas sempre que solicitar.

Eu, (nome legível) \_\_\_\_\_, RG ou CPF:

\_\_\_\_\_ tive minhas duvidas esclarecidas e aceito, voluntariamente, ser

incluído neste estudo na presente data:

Rio de Janeiro, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

Assinar: \_\_\_\_\_

Testemunha1: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_

Testemunha2: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_