



**Universidade Federal do Rio de Janeiro**  
**Faculdade de Medicina**  
**Hospital Universitário Clementino Fraga Filho**  
**Instituto do Coração Edson Saad**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicina Cardiologia**

**Doença cardíaca em pacientes infectados por HIV seguidos em Centros de Atendimento e Testagem Voluntária da província de Benguela/Angola**

**Benedito Hernâni da Silva Quinta**

**Março/2020**

**Doença cardíaca em pacientes infectados por HIV seguidos em Centros de Atendimento e Testagem Voluntária da província de Benguela/Angola**

**Benedito Hernâni da Silva Quinta**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Cardiologia.

Orientadores:

Prof.<sup>a</sup> Dra. Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Prof. Dr. Cláudio Querido Fortes

Prof. Dr. Basílio de Bragança Pereira

**Rio de Janeiro**

**Março/2019**

**Doença cardíaca em pacientes infectados por HIV seguidos em Centros de Atendimento e Testagem Voluntária da província de Benguela/Angola**

Benedito Hernâni da Silva Quinta

**Orientadores:**

Prof.<sup>a</sup> Dra. Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Prof. Dr. Cláudio Querido Fortes

Prof. Dr. Basílio de Bragança Pereira

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Cardiologia.

Aprovada por:

---

Presidente, Prof. Dr. Ronaldo de Souza Leão Lima

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Glorimar Rosa

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Luciana Nicolau Aranha

**Rio de Janeiro**

**Março/2020**

## DEDICATÓRIA

Para a minha esposa Isabel, para os meus filhos, Márcio, Luena e Lueje pelo seu apoio incondicional e sacrifício nas longas ausências que acompanharam esta profícua caminhada.

## AGRADECIMENTOS

O reconhecimento do esforço e a identificação dos erros ajudam a crescer, com este olhar sobre mim e sobre a minha vida, à Deus agradeço por tudo o que até hoje alcancei.

Aos meus pais, Joana e Joaquim Quinta (*in memoriam*) por terem sabido com sabedoria, mostrar os melhores caminhos para a vida.

À minha família por todos os momentos que a vida nos proporcionou, com vocês aprendi a ser eu mesmo.

Aos meus professores orientadores, Gláucia Oliveira, Cláudio Fortes e Basílio Pereira, pela oportunidade e por acreditarem neste projeto desde o início e transmitirem confiança mesmo nos momentos mais sombrios, para sempre a minha gratidão.

Meus sinceros agradecimentos aos professores Plínio Resende do Carmo Júnior, Emília Matos do Nascimento, Luciana Nicolau Aranha e Bruno Ferraz pela disponibilidade e importantes contribuições neste trabalho.

Aos Drs. Juan Carlos Carrion Arias e Bruno Andreia, por terem gentilmente aceitado o trabalho de laudar os eletrocardiogramas dos participantes no estudo.

À Direcção do Hospital Geral de Benguela, por possibilitar a realização desta pesquisa naquela unidade, assim como pelo apoio técnico em recursos laboratoriais e de imagem para a materialização do projeto.

Ao Instituto Nacional de Luta contra a AIDS de Angola, em particular a Dra Lúcia Furtado (Diretora) e ao Dr. Cristóvão Domingos por todo apoio laboratorial prestado pelo Instituto, só foi possível graças a vossa sensibilidade.

Aos Professores Mário Fernandes, Albano Ferreira, Pires Capingana e Henrique Cotchi Muela por todo apoio, incentivo e encorajamento.

Ao Dr. Joaquim Saweka, por toda a força, apoio e encorajamento, minha grande referência do ser médico e humano.

Agradeço à toda equipa de apoio ao processo de coleta de dados em Benguela/Angola, os Drs. Adilson Francisco, Acácio Jololo e José Mendes, as enfermeiras, Cremilde Lucamba, Matilde Filomena, Simba Nádía, Idalisa Fadília Balaca, Ana Judith dos Santos e Maria Isabel da Costa, as técnicas do laboratório Maria do Céu Monteiro e Conceição Miranda, por acreditarem no meu trabalho e por contribuírem para meu desenvolvimento pessoal e profissional, sem a vossa parceria não seria possível este projeto.

Aos colegas da pós-graduação, a todos agradeço pelas trocas de conhecimento, opiniões, ajuda mútua e companheirismo.

Ao Henry Ledur, secretário da pós-graduação do ICES, obrigado pelo apoio em todos os processos administrativos.

Aos pacientes que voluntariamente se dispuseram a participar nesta pesquisa, agradeço a confiança.

Aos professores membros da Banca os meus agradecimentos pela disponibilidade e contribuições para o desenvolvimento e melhoria deste projeto.

A todos os professores da Pós-Graduação em Cardiologia pelos ensinamentos e debates ao longo destes dois anos, particularmente, os professores Nelson Albuquerque de Souza e Silva, Lúcia Helena Alvares Salis e Roberto Coury Pedrosa.

“O momento mais importante para uma longa caminhada é o primeiro passo”

## EPÍGRAFE

“O desejo profundo da humanidade pelo conhecimento é justificativa suficiente para a nossa busca contínua.”

Stephen Hawking

## RESUMO

**Autor:** Benedito Hernâni da Silva Quinta

**Título:** Doença cardíaca em pacientes infectados por HIV seguidos em Centros de Atendimento e Testagem Voluntária da província de Benguela/Angola

Dissertação (Mestrado em Medicina: área de concentração Cardiologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2019.

**Fundamento:** Indivíduos que vivem com HIV, têm uma condição de vida diferente da população livre dessa infecção relativamente à morbimortalidade por aterosclerose e eventos cardiovasculares a ela associados. As doenças cardiovasculares (DCV), particularmente, a aterosclerótica, são mais prevalentes e precoces no HIV, quando comparada à população sem infecção. Os países de língua portuguesa (PLP) apresentam relações com fluxos migratórios intensos e múltipla miscigenação, que podem ter produzido padrões genéticos peculiares, suscetíveis de influenciarem determinados perfis de doença. A presente pesquisa teve o objectivo de estudar a doença cardíaca em indivíduos infectados pelo HIV numa população de Angola, por outro lado, procuramos comparar as características epidemiológicas cardiovasculares em pessoas infectadas pelo HIV em países de língua portuguesa

**Método:** Foi realizado um estudo transversal, numa população da província de Benguela/Angola, em que foram prospectivamente inscritos entre Janeiro e Julho de 2019, pacientes atendidos em quatro Centro Ambulatoriais de Consultas Integradas da província de Benguela, seleccionados obedecendo critérios de inclusão e exclusão definidos. Realizamos em paralelo uma revisão sistemática (RS), os dados foram analisados estatisticamente com recurso ao Software Utilizamos as diretrizes do PRISMA para realizar uma revisão sistemática da literatura sobre o perfil epidemiológico CV de indivíduos infectados pelo HIV em PLP com foco nos desfechos CVs secundários alterações do metabolismo dos lípidos (AML) e alterações do metabolismo da glicose (AMG) e desfechos CVs primários (doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC) e morte.

**Resultados:** Numa amostra de 231 indivíduos, divididos em dois grupos, HIV+ (n=163) e HIV- (n=68), com o risco CV avaliado como alto em 4,3%, intermediário em 25,8% e baixo em 69,9%, variáveis eletrocardiográficas foram seleccionadas e estratificadas pelo modelo multinomial: **0** - duração de onda P  $\leq$  80 mseg e intervalo QT  $>$ 360 mseg, **1** - duração de onda P  $\leq$ 80 mseg e intervalo QT  $\leq$  360 mseg e **2** - duração de onda P  $>$  80 mseg, que foram separadas pela CART, partindo da condição de ter ou não HIV. No HIV+ a amplitude da onda P  $>$ 1,5 mV associada com dislipidemia classificou 95,7% dos pacientes do estrato **2**, e 21,7% do estrato **1**. Quando o grupo HIV+ foi comparado com o HIV- somente 7,4% tiveram a onda P  $>$ 1,5 mV. A RS de 748 registros seleccionados em bases de dados, 17 artigos atenderam aos critérios de inclusão e foram separados em desfechos CVs secundários (n = 12), que mostraram AML e AMG em 9 estudos e desfechos CVs primários (n = 5), que não obstante as DCVs serem pouco relatadas nos PLP, observou-se maior incidência de cardiopatia isquêmica e AVC, bem como, maior mortalidade por



DCVs não relacionadas à AIDS entre pessoas com HIV/AIDS, comparadas à pessoas não infectadas pelo HIV.

**Conclusão:** Em indivíduos HIV+, antes do início da terapia antirretroviral combinada (TARVc), anormalidades cardíacas detectáveis pelo ECG podem ser frequentes, com probabilidade de inferir miocardite viral pelo aumento da duração da onda P do ECG. Em relação à RS, os dados limitados sobre doenças CVs em pessoas vivendo com o HIV em PLP, sugerem um aumento da frequência / prevalência das AML e AMG, bem como, maior prevalência de DAC, AVC e morte nos indivíduos infectados pelo HIV comparados com os não HIV.

**Palavras-chave:** HIV, doença cardíaca, aterosclerose, PLP, Revisão.

## Abstract

**Author:** Benedito Hernâni da Silva Quinta

**Title:** Heart disease in HIV-infected patients followed at Centers of Voluntary Testing in the province of Benguela / Angola

Dissertation (Master of Medicine: Cardiology concentration area) - Faculty of Medicine, Federal University of Rio de Janeiro, 2019.

**Background:** Individuals living with HIV have a different life condition than the population free from this infection in relation to morbidity and mortality due to atherosclerosis and associated cardiovascular events. Cardiovascular diseases (CVD), particularly atherosclerosis, are more prevalent and precocious in HIV, when compared to the population without infection. Portuguese-speaking countries (PLP) have relations with intense migratory flows and multiple miscegenation, which may have produced peculiar genetic patterns, susceptible of influencing certain disease profiles. The present research aimed to study heart disease in HIV-infected individuals in a population in Angola, on the other hand, we seek to compare the cardiovascular epidemiological characteristics in HIV-infected people in Portuguese-speaking countries.

**Method:** A cross-sectional study was carried out in a population in the province of Benguela / Angola, in which prospective patients were enrolled between January and July 2019 in four Ambulatory Integrated Consultation Centers in the province of Benguela, selected according to inclusion and exclusion criteria defined. We carried out a systematic review in parallel (RS), the data were analyzed statistically using the software. We used the PRISMA guidelines to conduct a systematic review of the literature on the epidemiological CV profile of HIV-infected individuals in PLP with a focus on secondary CV outcomes changes in lipid metabolism (CLM) and changes in glucose metabolism (CGM) and primary CV outcomes (coronary artery disease (CAD), stroke and death.

**Results:** In a sample of 231 individuals, divided into two groups, HIV + (n = 163) and HIV- (n = 68), with CV risk assessed as high in 4.3%, intermediate in 25.8% and low in 69.9%, electrocardiographic variables were selected and stratified by the multinomial model: 0 - P wave duration  $\leq$  80 msec and QT interval  $>$  360 msec, 1 - P wave duration  $\leq$  80 msec and QT interval  $\leq$  360 msec and 2 - duration of P wave  $>$  80 msec, which were separated by CART, starting from the condition of having HIV or not. In HIV +, the P wave amplitude  $>$  1.5 mV associated with dyslipidemia classified 95.7% of patients in stratum 2, and 21.7% of stratum 1. When the HIV + group was compared with HIV- only 7.4% had a P wave  $>$  1.5 mV. The RS of 748 records selected from databases, 17 articles met the inclusion criteria and were separated into secondary CV outcomes (n = 12), which showed AML and AMG in 9 studies and primary CV outcomes (n = 5), which despite the fact that CVDs are rarely reported in PLPs, there was a higher incidence of ischemic heart disease and stroke, as well as

higher mortality from CVDs not related to AIDS among people with HIV / AIDS, compared to people not infected with HIV.

**Conclusion:** In HIV + individuals, prior to the start of combined antiretroviral therapy (cART), cardiac abnormalities detectable by ECG may be frequent, with a probability of inferring viral myocarditis by increasing the duration of the ECG P wave. In relation to RS, the limited data on CV diseases in people living with HIV in PLP, suggest an increase in the frequency / prevalence of AML and AMG, as well as a higher prevalence of CAD, stroke and death in HIV-infected individuals compared to non-HIV.

**Keywords:** HIV, heart disease, atherosclerosis, Portuguese-speaking countries, Review.

## LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

### Considerações Gerais

<b>Figura 1.1</b> Estimativa de pessoas vivendo com HIV em 2018 .....	4
<b>Figura 1.2</b> A - Mortes relacionadas à AIDS. B - Novas infecções pelo HIV .....	6
<b>Figura 1.3</b> Mortalidade global por DCNT, 2016 .....	7
<b>Figura 1.4</b> Fatores determinantes das DCV em indivíduos infectados pelo HIV	8

### Revisão Sistemática

<b>Figura 5.1</b> Fluxograma para a seleção dos estudos. ....	27
---	----

### Pesquisa de Campo

<b>Figura 6.1</b> <b>A</b> - Mapa da África destacando Angola <b>B</b> - Mapa de Angola destacando a província de Benguela .....	48
<b>Figura 6.2</b> Fluxograma de seleção dos voluntários .....	50
<b>Figura 6.3</b> Árvore de classificação de regressão logística .....	64
<b>Figura 6.4</b> Árvore de classificação de regressão multinomial .....	65
<b>Gráfico 6.1</b> Frequência do risco cardiovascular dos indivíduos HIV(+) estimado de acordo com 30 os critérios da SBC – 2019 .....	62

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

### Revisão Sistemática

**Tabela 5.1** Desfechos CV secundários (AMG, AML e equivalentes de aterosclerose – EMIc aumentada) em indivíduos infectados pelo HIV de PLOP ..... 36

**Tabela 5.2** Desfechos CV primários (DAC, AVC, morte por todas as causas) em indivíduos infectados pelo HIV de PLOP ..... 39

**Quadro 5.1** Síntese da estimativas epidêmicas do HIV/AIDS nos Países de Língua Portuguesa referentes ao ano 2018 de acordo com dados extraídos da *UNAIDS DATA2019* ..... 41

### Pesquisa de Campo

**Tabela 6.1** Características sociodemográficas, antropométricas e clínicas da população ..... 58

**Tabela 6.2** Perfil laboratorial do grupo HIV+ ..... 60

**Tabela 6.3** Características do estudo de ultrassom de carótidas do grupo HIV positivo ..... 61

**Tabela 6.4** Variáveis independentes relevantes selecionadas por regressão logística para desfecho HIV(+) e controle HIV(-) ..... 61

**Quadro 6.1** Classificação internacional da obesidade segundo o índice de massa corporal e risco de doença (OMS) que divide a adiposidade em graus ou classes ..... 52

**Quadro 6.2** Classificação da PA de acordo com a medição no consultório ..... 53

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ACC-AHA	<i>American College of Cardiology / American Heart Association</i>
AIDS	Síndrome de imunodeficiência adquirida
ASS	África Subsahariana
AVC	Acidente vascular cerebral
CC	Circunferência da cintura
CQ	Circunferência do quadril
CT	Colesterol total
CV	Cardiovascular
DAC	Doença arterial coronariana
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes mellitus
ECG	Eletrocardiograma
EMlc	Espessura média íntima de carótidas
HA	Hipertensão arterial
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
HGB	Hospital Geral de Benguela
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IC	Insuficiência cardíaca
IM	Infarto do Miocárdio
IMC	Índice de Massa Corporal
IP	Inibidores de Protease
ITRN	Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos
ITRNN	Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos
LAV	Vírus associado à linfadenopatia
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde

OPAS	Organização Panamericana de Saúde
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PCRus	Proteína C reativa ultra-sensível
PLP	Países de Língua Portuguesa
RDC	República Democrática do Congo
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SBC-DA	Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia
SCHGB	Serviço de Cardiologia do Hospital Geral de Benguela
SIDA	Síndrome de imunodeficiência adquirida (denominação adotada em Angola)
TARV	Tratamento antirretroviral
TARVc	Tratamento antirretroviral combinado
UNAIDS	<i>Joint United Nations Program on HIV/AIDS</i>
VLDL	<i>Very-low-density lipoprotein</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

## SUMÁRIO

<b>Introdução</b> .....	1
<b>1- Considerações iniciais</b> .....	3
1.1- Breve resumo histórico do HIV/AIDS .....	3
1.2- Epidemiologia.....	5
1.3- As doenças cardiovasculares na infecção pelo HIV .....	6
1.4- Fisiopatologia da infecção pelo HIV .....	8
1.5- O tratamento antiretroviral no HIV/AIDS .....	11
1.6- O Risco Cardiovascular no HIV/AIDS .....	11
<b>2- Relevância do estudo</b> .....	16
<b>3- Justificativa</b> .....	17
Referências .....	21
<b>4- Objetivos</b> .....	23
4.1- Objetivos gerais .....	23
4.2- Objetivos específicos .....	23
<b>5- Revisão sistemática</b> .....	24
5.1- Introdução .....	24
5.2- Metodologia .....	26
5.2.1- Estratégia de busca .....	26
5.2.2- Seleção dos estudos .....	26
5.2.3- Extração de dados .....	28
5.2.4- Resultados .....	28
5.2.5- Seleção do estudo .....	28
5.2.6- Desfechos secundários para doenças cardiovasculares .....	29
5.2.7- Desfechos primários para doenças cardiovasculares .....	30
5.3- Discussão .....	32
5.3.1- Resumo da literatura e deficiências atuais .....	32
5.4- Conclusões .....	35
Referências .....	42
<b>6- Pesquisa de campo</b> .....	47
6.1- Introdução .....	47
6.2- Material e métodos .....	48
6.2.1- Desenho do estudo .....	48
6.2.2- Participantes .....	48
6.2.3- Coleta de dados .....	50
6.2.4- Indicadores antropométricos .....	51
6.2.5- Pressão Arterial .....	53
6.2.6- Exames de bioquímica .....	53
6.2.7- Parâmetros relacionados à infecção pelo HIV .....	54



6.2.8-	Eletrocardiograma (ECG) .....	54
6.2.9-	Ecocardiograma .....	54
6.2.10-	Espessura médio-íntima de artérias carótidas (EMIC) .....	55
6.2.11-	Risco cardiovascular .....	56
6.2.12-	Ética .....	56
6.2.13-	Análise estatística .....	56
6.3-	Resultados .....	57
6.4-	Discussão .....	66
6.5-	Conclusão .....	68
	Referências .....	69
<b>7-</b>	<b>Considerações Finais .....</b>	<b>72</b>
7.1-	Reconhecimento .....	73
7.2-	Limitações .....	73
7.3-	Perspectivas futuras .....	73
<b>8-</b>	<b>Conclusões .....</b>	<b>74</b>
<b>Anexos 1</b>	<b>Short communication .....</b>	<b>75</b>
<b>Anexos 2</b>	<b>Termo de consentimento informado .....</b>	<b>83</b>
<b>Anexos 3</b>	<b>Folha de triagem médica .....</b>	<b>85</b>
<b>Anexos 4</b>	<b>Protocolo coleta de dados .....</b>	<b>88</b>
<b>Anexos 5</b>	<b>Parecer do Comité de Ética do Ministério da Saúde de Angola ....</b>	<b>93</b>

## INTRODUÇÃO

A AIDS, uma síndrome causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), tornou-se uma das doenças infecciosas mais devastadoras surgidas na história recente [1, 2].

O ônus da epidemia global do HIV está desproporcionalmente concentrado na África Subsaariana, onde em 2017 ocorreram 61% das mortes globais relacionadas ao HIV. Angola é um País geograficamente situado na região Austral de África, com cerca de 330.000 indivíduos vivendo com HIV. [7,8].

As doenças cardiovasculares (DCVs), particularmente, a aterosclerótica, são mais prevalentes e precoces no HIV, quando se compara à população sem infecção [13]. De igual modo, os fatores de risco tradicionais para DCVs podem ser mais prevalentes nas pessoas com HIV [14] e, os pacientes com infecção pelo HIV possuem um risco cardiovascular maior do que a população geral [15].

O progresso considerável das opções terapêuticas transformaram a infecção pelo HIV de uma doença crônica fatal, para uma doença gerenciável com pouco efeito na expectativa de vida [28] e com melhor prognóstico decorrente do acesso universal da terapia antirretroviral [29,30].

A maior sobrevida em pacientes com HIV, favoreceu o surgimento de manifestações de infecção em estágio avançado, incluindo doenças cardíacas relacionadas ao HIV e foi observado, que o envolvimento cardíaco é comum em pacientes com AIDS e o pericárdio, miocárdio e o endocárdio podem estar envolvidos nesses pacientes [23].

Os escores de risco cardiovascular existentes, não foram previstos para populações infectadas pelo HIV, pelo que, estudos epidemiológicos para determinar se a infecção pelo HIV e a terapia antirretroviral contribuem independentemente para o aumento da DCV através de efeitos em fatores de risco tradicionais ou não tradicionais são necessários [34].

A apresentação do nosso trabalho obedeceu ao racional metodológico definido na sua construção. Assim, o mesmo foi dividido em diferentes secções, nomeadamente: considerações iniciais e objectivos, revisão sistemática, pesquisa de campo e considerações finais.

Nas considerações gerais, procuramos fazer uma abordagem sobre as generalidades através de um breve resumo histórico sobre o HIV/AIDS, a epidemiologia global e particularmente de Angola, de seguida, a perspectiva das DCVs na infecção pelo HIV. A fisiopatologia da infecção pelo HIV, uma breve referência sobre a TARV e o risco cardiovascular no HIV foi apresentado, seguido da relevância e justificativa do estudo, em sequência apresentamos os objectivos.

Uma revisão sistemática ocupa a secção seguinte, tendo sido realizada como uma componente da nossa pesquisa sob o título “**Perfil epidemiológico cardiovascular de indivíduos infectados por HIV em países de língua portuguesa: uma revisão sistemática**”. Esta revisão sistemática ainda encontra-se em processo de submissão em revistas para posterior publicação.

Segue-se a pesquisa de campo realizada numa população de Angola sob o título “**O Eletrocardiograma para predição de acometimento cardíaco em indivíduos infectados pelo HIV na província de Benguela / Angola**”, transformada em artigo sob o formato de *short communication*, submetido nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, *manuscript ID ABC-2020-0175*, 03/Março/2020 (anexo 1), para publicação.

Finalmente, apresentamos as considerações finais, onde, prestamos reconhecimento à todos os colaboradores, as limitações observadas no decurso da pesquisa e as conclusões observadas no final do trabalho.

## 1- Considerações iniciais

O síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) foi reconhecido pela primeira vez como uma doença em 1981, nessa altura, o mundo foi repentinamente confrontado com uma nova epidemia devastadora quando os primeiros casos foram observados. A disseminação repentina de casos, levou os epidemiologistas a estabelecer atividades de vigilância e, em alguns anos, os grupos com maior risco de infecção e modos de transmissão da doença haviam sido identificados [1].

Um retrovírus que foi denominado vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1), foi posteriormente identificado como o agente causador do que se tornou uma das doenças infecciosas mais devastadoras surgidas na história recente, o AIDS [2].

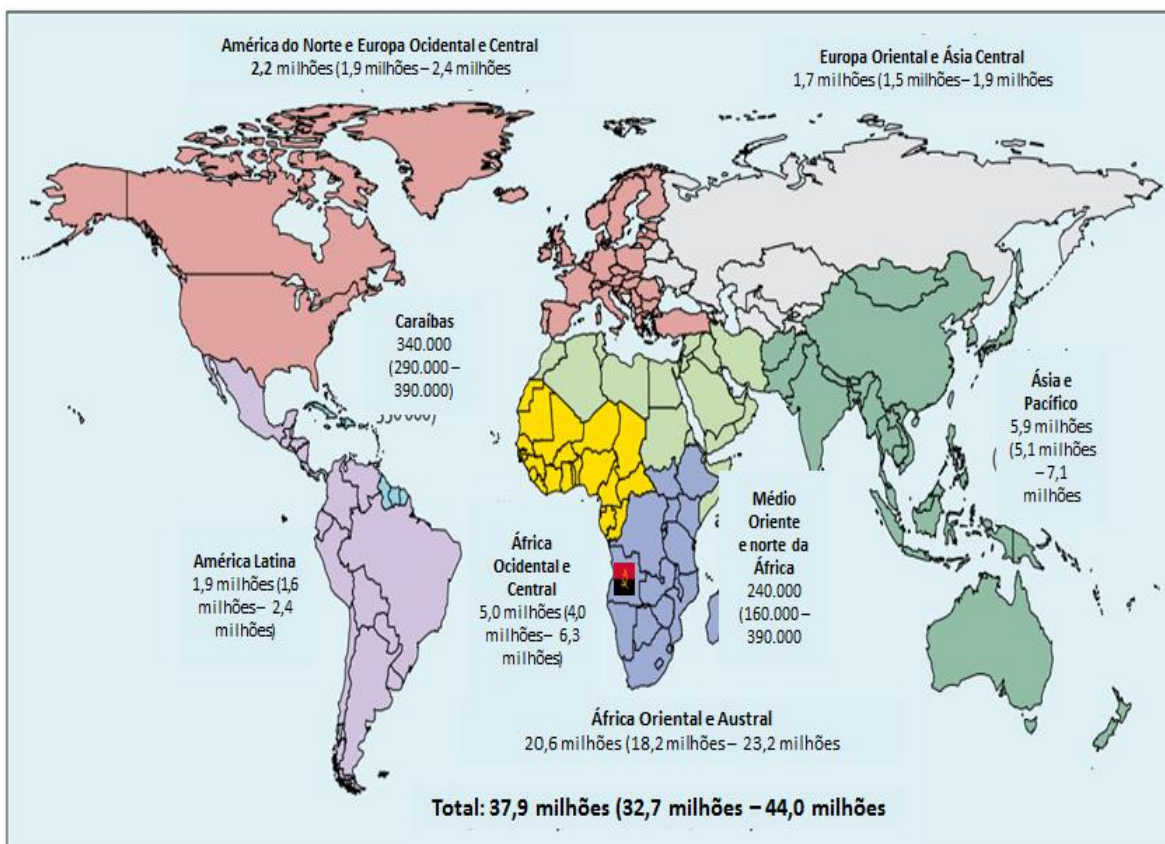
### 1.1-Breve resumo histórico do HIV/AIDS

O HIV foi classificado em tipo 1 e 2, sendo a maioria das infecções causadas pelo HIV 1, que teve início em Kinshasa (República Democrática do Congo - RDC), e cedo espalhou-se da RDC para o Congo para Brazaville (República do Congo), e mais distante ainda para Lubumbashi e Mbuji-Mayi (RDC), por volta de 1937<sup>[3,4]</sup>. Piñeda-Pena e colaboradores, confirmaram na sua pesquisa, que a exportação do HIV 1 para Angola representou a maior parte da migração do HIV 1 para fora de Kinshasa, tal como para Brazzaville ou outras cidades da RDC<sup>[3]</sup>.

Após o reconhecimento do AIDS pela primeira vez como uma nova doença em 1981, o retrovírus humano inicialmente cunhado de vírus associado à linfadenopatia (LAV) em 1983 foi isolado no Instituto Pasteur, Paris, França a partir de uma cultura derivada de uma amostra de biopsia de linfonodo de um paciente com linfadenopatia generalizada, posteriormente denominado vírus da imunodeficiência humana (HIV), um ano depois foram identificados e isolados vírus similares em pacientes com AIDS, ao que seguiu-se o desenvolvimento de um teste serológico para realizar grandes estudos soro-epidemiológicos, que confirmaram o HIV como a causa do AIDS. Esta pesquisa foi a base do primeiro teste de diagnóstico para a infecção pelo HIV<sup>[1]</sup>. A clonagem molecular do HIV e o subsequente sequenciamento nucleotídico do vírus em 1985, foram

mais tarde, instrumentais no desenvolvimento de testes de carga viral e resistência para monitorar pacientes infectados pelo HIV [5].

Desde os relatos dos primeiros casos da AIDS, e de forma muito limitada, o tratamento era orientado para as infecções oportunistas associadas à doença. A compreensão do ciclo de replicação do HIV-1 de forma sequencial permitiu, a comunidade médica e científica, a investigação sobre abordagens antirretrovirais [1]. A delimitação de alvos vulneráveis no ciclo de replicação do HIV, representa uma das histórias de sucesso mais impressionantes na tradução da pesquisa biomédica básica em intervenções que afetam positivamente a vida de milhões de pessoas. Essa conquista levou ao desenvolvimento de terapias altamente eficazes para pessoas infectadas pelo HIV. Os pesquisadores agora entendem o HIV, sua patogênese, e podem diagnosticar rápida e especificamente a infecção por HIV e suprimir a replicação do HIV através do tratamento antirretroviral combinado [6].



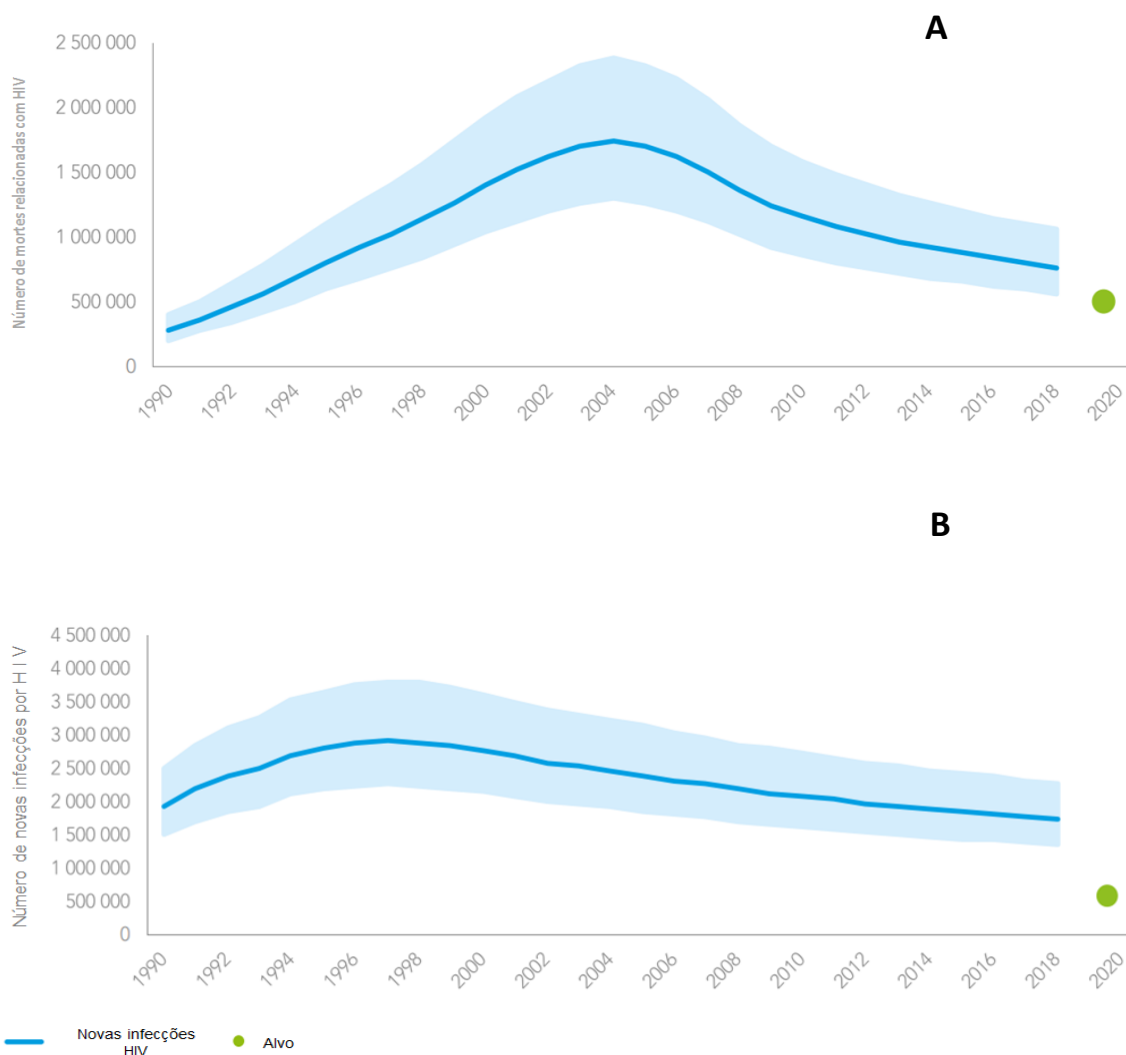
**Figura 1.1:** Estimativa de pessoas vivendo com HIV em 2018. **Fonte:** UNAIDS data 2019.

## 1.2-Epidemiologia

O progresso geral contra a epidemia do HIV é medido através do cálculo da prevalência, incidência e mortes por causas relacionadas à AIDS. O quadro epidemiológico global apresentado nos dados da UNAIDS, mostrou 37,9 milhões de pessoas vivendo com o HIV, 1,7 milhão de novas infecções, o que representa cerca de 5000 infecções por dia (Figura 1.1) [7]. Apesar das tendências permanecerem semelhantes, no entanto, houve um progresso global constante na redução de mortes relacionadas à AIDS na última década e um progresso mais gradual na redução de novas infecções pelo HIV (Figuras 1.2 A e B) [7]. O número de mortes relacionadas à AIDS é o mais baixo deste século, menos de 1 milhão de pessoas morrem a cada ano por doenças relacionadas à AIDS, graças ao acesso contínuo à terapia anti-retroviral [7]. Em 2017 chegou-se ao recorde de 21,7 milhões de pessoas em tratamento em todo mundo. O número anual de mortes por doenças relacionadas à AIDS, entre pessoas vivendo com HIV, em todas as idades, em todo o mundo, caiu de um pico de 1,7 milhão em 2004, para 770 000 em 2018 e desde 2010, a mortalidade relacionada à AIDS teve uma diminuição de 33% [7].

O ônus da epidemia global do HIV está desproporcionalmente concentrado na África Subsaariana, onde o HIV / AIDS continua sendo a causa mais comum de morte na África Subsaariana (ASS), com uma concentração de 61% das mortes globais relacionadas ao HIV. No ano de 2017 ocorreu 75% das mortes e 65% das novas infecções, e é onde residem 71% das pessoas que vivem com o HIV [7]. Angola é um País geograficamente situado na região Austral de África, com uma incidência do HIV de 1,01 / 1000 pessoas / ano, cerca de 330.000 indivíduos vivendo com HIV, 28 mil novos casos e 14 mil óbitos relacionado com o HIV [7,8].

Segundo a UNAIDS, o sucesso em salvar vidas não foi combinado com igual sucesso na redução de novas infecções pelo HIV, estas não estão caindo rápido o suficiente. No entanto, o número anual de novas infecções em todas as idades, desde 2010 caiu de 2,1 milhões para 1,7 milhões em 2018, uma redução de 16% que deixa o mundo distante da meta de 2020 de menos de 500 000 novas infecções [7].



**Figura 1.2:** Estimativa global e metas 1990 – 2018 e 2020. **A** - Mortes relacionadas à AIDS, global. **B** - Novas infecções pelo HIV. **Fonte:** UNAIDS data 2019.

### 1.3- As doenças cardiovasculares na infecção pelo HIV

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), com destaque para as doenças cardiovasculares (DCV), câncer, doenças respiratórias crônicas e diabetes, são de longe a principal causa de morte no mundo. As DCNT em 2016 foram responsáveis por 71% (41 milhões) dos 57 milhões de mortes que ocorreram em todo o globo. Destas, as DCV no mesmo ano, foram responsáveis por 17,9 milhões de mortes, representando 31% de todas as mortes globais conforme representado na figura 1.3 [9,10].



**Figura 1.3:** Mortalidade global por DCNT (% do total de mortos), todas as idades, ambos os sexos, 2016. **Fonte:** *Noncommunicable diseases country profiles 2018*. Geneva: World Health Organization; 2018.

A idade, sexo masculino, tabagismo, diabetes mellitus (DM), dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica são fatores de risco tradicionais para DCV [11]. Também é reconhecido que esses fatores de risco se agrupam e interagem multiplicativamente para promover o risco cardiovascular [12].

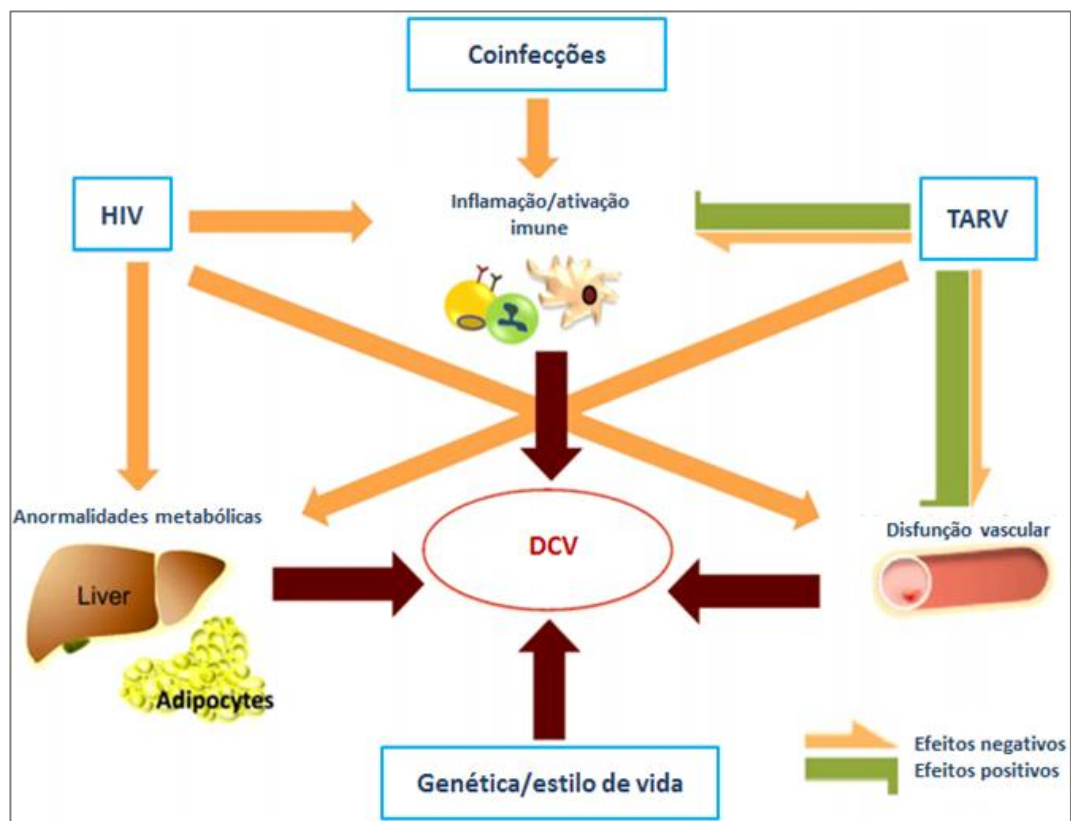
Indivíduos que vivem com HIV, têm uma condição de vida diferente da população livre dessa infecção, no que diz respeito a morbidade e mortalidade por aterosclerose e eventos cardiovasculares a ela associados. As DCVs, particularmente, a aterosclerótica, são mais prevalentes e precoces no HIV, quando se compara à população sem infecção [13]. Estudos demonstram que os fatores de risco tradicionais para DCVs podem ser mais prevalentes nas pessoas com HIV [14], de igual modo, pacientes com infecção por HIV possuem um risco cardiovascular maior do que a população geral [15]. Ladapo et al, afirmaram que nos indivíduos infectados pelo HIV há um risco aumentado de 50% a 100% de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC) em comparação com pessoas não infectadas pelo HIV e, também enfrentam maiores riscos de acidente vascular cerebral, morte súbita e insuficiência cardíaca [15]. A taxa de mortes / 1000 pessoa / ano por doenças cardiovasculares em pacientes com HIV foi de 1,60, de acordo com os dados do *D.A.D study* no seguimento de 33.308 pacientes com HIV em 10 anos [16]. Todo este cenário epidemiológico, fez emergir as DCNTs, com destaque para



as DCVs, que se apresentam como uma das principais causas de morbidade e mortalidade entre pacientes infectados pelo HIV conforme apresentado na figura 1.3 [15].

#### 1.4-Fisiopatologia da infecção pelo HIV

Além dos fatores de risco cardiovascular tradicionais, também há evidências para implicar o HIV na promoção da disfunção celular endotelial. Isso pode ocorrer através de vários mecanismos postulados. Eles incluem citocinas pró-inflamatórias ativadoras do HIV e proteínas pro-coagulantes, além de aumentar a adesão e apoptose das células endoteliais, resultando em danos às células endoteliais [17].



**Figura 1.4:** Fatores determinantes das DCV em indivíduos infectados pelo HIV.

Vários fatores relacionados ao HIV são citados como causadores da disfunção vascular, incluindo disfunção endotelial, ativação das células endoteliais através da ação das proteínas virais, ativação de macrófagos

responsáveis pela formação acelerada de ateroma, distúrbios lipídicos associados ao HIV, mediadores pró-inflamatórios, estado pró-trombótico, infecção direta do HIV sobre células endoteliais e células de músculos lisos vasculares – figura 1.4 [18,19]. É plausível que as consequências crônicas e imunoinflamatórias da infecção crônica por HIV possam promover o desenvolvimento de aterosclerose prematura e o envelhecimento acelerado<sup>[14]</sup>.

Uma das causas da ativação imunológica crônica é a translocação de produtos microbianos do trato gastrointestinal para a circulação [1]. A microbiota intestinal é vista como um órgão endócrino separado, e foi reconhecida como um dos principais fatores ambientais responsáveis pelas doenças metabólicas. Está envolvida, através de um cruzamento molecular com o hospedeiro na manutenção da homeostase energética e estimulação da imunidade do hospedeiro. Mudanças na composição microbiana do intestino causadas por fatores externos podem resultar em uma alteração dramática da relação simbiótica entre as bactérias intestinais e o hospedeiro, o que promove o desenvolvimento de doenças metabólicas [20]. As populações microbianas no trato gastrointestinal são alteradas após a infecção pelo HIV, resultando em disbiose do microbioma, o que exacerba ainda mais a translocação microbiana, a ruptura da barreira epitelial, a inflamação e o funcionamento imunológico da mucosa [20]. A microbiota no HIV provavelmente desempenha um papel importante na contribuição para a patogênese, morbidade e mortalidade do HIV. Duas grandes perturbações nos sistemas microbianos na infecção pelo HIV incluem a translocação microbiana e a disbiose do microbioma. Isto está associado a piores desfechos de saúde em indivíduos infectados pelo HIV [21].

Durante algum tempo, uma questão não resolvida, era se o HIV desempenhava algum papel na gênese das alterações cardiovasculares [22], entretanto, a maior sobrevivência em pacientes com HIV, favoreceu o surgimento de manifestações de infecção em estágio avançado, incluindo doenças cardíacas relacionadas ao HIV e foi observado, que o envolvimento cardíaco é comum em pacientes com AIDS e o pericárdio, miocárdio e / ou endocárdio podem estar envolvidos nesses pacientes [23]. A hipótese de que o HIV per se pode desempenhar um papel na gênese de anormalidades cardíacas em

pacientes infectados pelo HIV foi reforçada pelos dados apresentados por Oliviero e colaboradores [22].

Foi demonstrado em vários estudos a infecção de células miocárdicas pelo HIV [24]. A ativação imune sistêmica começa logo após a infecção pelo HIV caracterizada por mediadores pró-inflamatórios aumentados, baixas taxas de CD4 / CD8, e células T e monócitos exaustos e senescentes [19]. A molécula de superfície celular CD4 foi identificada como o principal receptor para o HIV [1]. Tal como as células neuronais do córtex cerebral, os miócitos também são células reservatórias persistentemente infectadas pelo HIV, que podem liberar cronicamente citocinas citotóxicas como fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6) e endotelina-1, que podem contribuir a danos teciduais progressivos e tardios [24].

Técnicas histoquímicas, imuno-histoquímicas, hibridação in situ e microscopia eletrônica permitiram um aumento expressivo no diagnóstico etiológico dos casos de miocardite e cardiomiopatias em pacientes com AIDS, que resultam de lesões miocárdicas regressivas difusas e efeitos da apoptose associadas à dilatação cardíaca, cujo papel é importante na insuficiência miocárdica relacionada ao HIV [25].

A técnica de hibridação in situ na autópsia de amostras cardíacas de pacientes com AIDS forneceu a primeira evidência microscopicamente documentada de infecção direta do coração pelo HIV [26]. Através dessa técnica, Barbaro e colaboradores, identificaram o HIV na cultura de linfócitos infectados de autópsias de amostras cardíacas de pacientes HIV positivo com doença cardíaca, comparadas com dois grupos que não mostraram hibridação dentro dos miócitos e das células intersticiais cardíacas, nomeadamente, os grupo de controles HIV negativos sem doença cardíaca conhecida, e o grupo HIV sem comprometimento cardíaco [24]. De igual modo, o genoma do HIV-1 foi demonstrado nos miócitos na autópsia cardíaca e no tecido de biópsia de pacientes com cardiomiopatia congestiva [22].

Achados patológicos cardíacos documentaram lesões cardíacas macroscópicas em 82 (18,6%) de 440 pacientes com AIDS, nestes, foi documentada miocardite linfocítica em 36,5%, 14,6% cardiomiopatia dilatada e 64,6% derrames pericárdicos, entre outras alterações [24].

O estudo de Anderson e colaboradores sugeriu que a miocardite em pacientes com HIV podia desempenhar um papel no desenvolvimento de disfunção ventricular [27], entretanto, Oliviero et al, ao comparar pacientes HIV positivo com controles HIV negativos, observaram função sistólica normal em ambos os grupos e uma função diastólica com alterações do relaxamento ou preenchimento pseudonormal em 36% do grupo HIV positivo v.s. 9% no grupo HIV negativo ( $P < 0,001$ ) [22].

Os dados citados confirmam o acometimento cardiovascular em pacientes com HIV virgens de tratamento, na medida em que muitos dos estudos citados foram conduzidos antes da entrada TARVc no seguimento dos pacientes com HIV.

### **1.5-O tratamento antiretroviral no HIV/AIDS**

Do ponto de vista clínico, o resultado da infecção pelo HIV foi revolucionado pelo progresso considerável nas opções terapêuticas disponíveis, que transformaram a infecção pelo HIV de uma doença crônica fatal, para uma doença gerenciável com pouco efeito na expectativa de vida [28]. O prognóstico de pacientes infectados pelo HIV melhorou substancialmente em regiões com acesso universal a TARV [29,30].

No entanto, a TARVc foi apontada como fator suscetível de aumentar o estresse oxidativo em células endoteliais, favorecer a adesão de mononucleares no endotélio vascular e resistência à insulina, capazes de aumentar a acumulação de ácidos graxos e lipídios na parede vascular e favorecer a atividade de imunidade persistente e a inflamação [18,19]. Não obstante, o início precoce da TARVc representa a opção mais eficaz para controlar os efeitos deletérios associados ao melhor controle dos mediadores pro-inflamatórios decorrentes dos efeitos diretos do próprio HIV, bem como, comorbidades não infecciosas.

### **1.6- O Risco Cardiovascular no HIV / AIDS**

A Diretriz de Prevenção Cardiovascular da SBC, para a população geral, afirma que a presença dos fatores de risco clássicos (hipertensão, dislipidemia,

obesidade, sedentarismo, tabagismo, diabetes e histórico familiar) aumenta a probabilidade pré-teste de DCV – com ênfase para a doença arterial coronariana (DAC) – e norteia a prevenção primária e secundária. Vários outros fatores, incluindo questões sociodemográficas, étnicas, culturais, dietéticas e comportamentais, podem também explicar as diferenças na carga de DCV entre as populações e suas tendências ao longo das décadas [31].

Para estimar a gravidade da DCV, foram criados os chamados escores de risco e algoritmos baseados em análises de regressão de estudos populacionais, por meio dos quais a identificação do risco global é aprimorada substancialmente. O escore de risco global (ERG) de Framingham inclui a estimativa em 10 anos de eventos coronarianos, cerebrovasculares, doença arterial periférica ou insuficiência cardíaca (IC) [31]. Tendo como referência a estratificação de risco CV proposta pelo SBC-DA, indivíduos que apresentam múltiplos fatores de risco CV, aterosclerose subclínica ou já tenham tido manifestações da DCV possuem risco elevado para eventos e podem ser classificados de forma diferenciada em quatro níveis de risco CV, nomeadamente: risco muito alto, risco alto, risco intermediário e risco baixo [31].

Não obstante frequências mais altas de fatores de risco tradicionais de DCV terem sido relatados em pessoas infectadas pelo HIV, o impacto do HIV na DCV é mais proeminente em grupos demográficos tradicionalmente de baixo risco, sugerindo que o risco de DCV na infecção pelo HIV tratada também pode ser mediado por fatores não tradicionais [32]. De fato, à medida que a expectativa de vida aumenta e a infecção pelo HIV se torna uma condição crônica, outros fatores de risco, como tabagismo, hábitos alimentares, características sociodemográficas e os efeitos do envelhecimento passam a desempenhar um papel mais importante nessa população. Como consequência, as condições associadas ao processo de envelhecimento foram diagnosticadas com mais frequência em pacientes infectados pelo HIV, incluindo obesidade, diabetes mellitus, síndrome metabólica e, principalmente, doenças cardiovasculares [33].

A evidência epidemiológica de uma associação entre HIV e doenças cardiovasculares vem de várias fontes, incluindo estudos de coorte retrospectivos, bancos de dados administrativos e clínicos, estudos prospectivos de coorte de HIV e estudos clínicos randomizados de terapia

antirretroviral. Tomados em conjunto, esses dados sugerem um risco aumentado de doença cardiovascular em pacientes infectados pelo HIV [34].

Com o aumento da longevidade nos indivíduos infectados pelo HIV, é provável que outras doenças se desenvolvam, semelhante à população em geral, entre estas estão incluídas a obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e outras doenças cardiometabólicas [35]. Nesta população, as DCVs tornaram-se uma importante causa de morbimortalidade, o que pode estar relacionado com os fatores de risco tradicionais, incluindo idade avançada, tabagismo, dislipidemia, resistência à insulina e diminuição da tolerância à glicose [36].

Por outro lado, anormalidades metabólicas e antropométricas citadas como fatores de risco não tradicionais, que incluem lipodistrofia - alterações na composição corporal com perda de gordura subcutânea e / ou acúmulo de gordura visceral foram relatadas em 40 a 50% dos pacientes ambulatoriais infectados pelo HIV e em maior proporção naqueles em TARVc [37]. A inflamação, os efeitos diretos do vírus na vasculatura e os efeitos diretos da TARVc podem contribuir para o aumento do risco de DCV em pessoas infectadas pelo HIV. Essas alterações metabólicas podem estar inter-relacionadas - por exemplo, dislipidemia, resistência à insulina e acúmulo central de gordura [34,36].

A avaliação longitudinal de pacientes com soroconversão para o HIV sugere que há decréscimos no colesterol total, HDL e no LDL e VLDL no momento da infecção, antes do tratamento. Com o início da TARVc, o colesterol total e o LDL aumentam para os níveis pré-infecciosos, mas os níveis baixos de HDL persistem e, posteriormente, observa-se a elevação dos triglicerídeos plasmáticos [28,36]. O colesterol HDL baixo tem sido correlacionado com a ativação imunológica no início do curso da infecção pelo HIV, cujas repercussões podem se estender além da aterosclerose, devido às numerosas funções do HDL, incluindo atividades antioxidantes e antiinflamatórias [28]. O efeito líquido pode ser pró-aterogênico devido à redução significativa no colesterol HDL e aumentos nos níveis de triglicerídeos, LDL oxidado e LDL pequeno e denso [37]. Essas alterações podem desempenhar um papel na formação de placas, recrutamento de macrófagos e formação de células espumosas [34].

Sobre anormalidades do metabolismo dos carboidratos em pessoas infectadas pelo HIV, Hadigan et al, relataram que a hiperinsulinemia é frequentemente observada em associação com lipodistrofia, aumento da relação cintura-quadril e uma corcova de búfalo. Em indivíduos com essas características infectados pelo HIV, a diabetes mellitus foi observada em 7%, em comparação com 0,5% dos indivíduos controles saudáveis pareados por idade e índice de massa corporal (IMC). Nesta população a tolerância diminuída à glicose foi observada em 35% dos indivíduos em comparação com 5% dos controles saudáveis, de igual modo pareados por idade e IMC [38], Brown e colaboradores observaram numa coorte longitudinal que a probabilidade de indivíduos infectados pelo HIV em TARVc desenvolverem diabetes mellitus era 3,1 vezes maior do que em indivíduos controle durante um período de observação de três anos [39]. A TARVc também pode contribuir para a alteração da homeostase da glicose, com os inibidores de protease (IP) e os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) e os inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) relacionados com a resistência à insulina através da redução da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas e indiretamente através de mudanças na distribuição de gordura, respectivamente [36].

O *D.A.D Study group* (2007) confirmou haver associação significativa entre a duração da exposição à TARVc e o risco de infarto do miocárdio (IM), observando taxas de DAC associadas à TARVc, particularmente com o uso de IP em comparação ao uso de ITRNN (por exemplo, 1,16 por ano de uso de IP [IC95% 1,1 a 1,23] versus 1,05 por ano de uso de ITRNN [IC 95% 0,98 a 1,13] acima de 6 anos de exposição), sugerindo de igual modo, que o efeito dessas drogas variava de acordo com a classe de medicamentos, tendo achado uma associação significativa entre a exposição aos IP e o risco de IM que poderia estar associado aos efeitos desses agentes no perfil lipídico sérico [40].

Fatores de risco tradicionais como sexo masculino, idade, tabagismo, diabetes mellitus e dislipidemia, também contribuem para a DAC em um grau semelhante ao observado em pacientes não infectados pelo HIV, entretanto, as taxas de dislipidemia e diabetes parecem ser mais altas entre pacientes infectados pelo HIV [34]. Considerando que a expectativa de vida em pacientes

com HIV em TARVc aproxima-se da população geral, esses fatores podem se tornar ainda mais importantes [36].

A infecção não controlada pelo HIV pode ter uma influência maior nas DCV que a TARV [41]. Tal fato é amplamente considerado pela inflamação crônica e a ativação imune associada à infecção pelo HIV, que são mediadores-chave da lesão de órgãos-alvo, incluindo aterosclerose, e parecem desempenhar um papel na DCV, mesmo quando a replicação do HIV é aparentemente bem controlada ao receber TARV. Os indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana têm níveis significativamente aumentados de biomarcadores inflamatórios (proteína C reativa, interleucina 6, dímero D e cistatina C) associados ao risco de DCV [38]

Devido aos mecanismos subjacentes da doença, os métodos de previsão de DCV na população em geral podem subestimar o grau de aterosclerose entre pessoas infectadas pelo HIV e identificar inadequadamente aqueles que se beneficiariam da prevenção primária [42].

Apesar das taxas de fatores de risco não tradicionais, como inflamação, não terem sido bem avaliados em termos de risco de doença cardiovascular na população infectada pelo HIV, é necessário que se façam estudos epidemiológicos para determinar se a infecção pelo HIV e a terapia antirretroviral contribuem independentemente para o aumento da doença cardiovascular através de efeitos em fatores de risco tradicionais ou não tradicionais. É importante ressaltar que estudos randomizados e controlados serão necessários para determinar a causalidade com relação aos fatores de risco e ao HIV [34].



## 2- RELEVÂNCIA DO ESTUDO

A dupla carga de DCV e HIV em países de baixa e média renda é pouco estudada <sup>[43]</sup>. O discernimento dos fatores de risco modificáveis das DCV na infecção pelo HIV tratada pode ajudar a prevenir e tratar as DCV, reduzindo a carga de doenças e os custos do sistema de saúde e melhorando a qualidade de vida <sup>[32]</sup>. A escassez de estudos prospectivos em ambientes com recursos limitados prejudicam a avaliação do impacto da infecção pelo HIV sobre o risco cardiovascular em populações da ASS, de forma particular em Angola.

Considerando que a ASS tem o maior ônus do HIV no mundo, conforme descrito na secção da epidemiologia, associado ao declínio da morbimortalidade associada a expansão do uso da TARVc na população infectada pelo HIV, as doenças cardiometabólicas se tornarão um grande problema de saúde na ASS, competindo mesmo com doenças infecciosas <sup>[44]</sup>.

A detecção precoce do envolvimento cardiovascular no HIV pode ser útil para iniciar um programa de medicina preventiva o mais rápido possível, o que deve ser instituído mesmo que a relevância clínica da disfunção diastólica precoce e a eventual progressão para insuficiência cardíaca diastólica ou cardiomiopatia por HIV não tenham sido completamente esclarecidos <sup>[22]</sup>

Embora já existam vários estudos em países desenvolvidos que mostraram o impacto do HIV sobre as DCVs, poucos dados foram publicados em países de renda baixa, incluindo a população angolana, onde os pacientes apresentam diversas diferenças contextuais em comparação à população de países de alta renda, aspectos socioeconômicos e psicossociais, que afetam o acesso ao sistema de saúde e a disponibilidade de medicamentos, bem como a prevalência dos fatores de risco tradicionais da aterosclerose. Estes elementos representam um estímulo e um desafio para compreender a situação real deste problema em países como Angola, de forma a orientar a busca de melhores modelos para lidar com a situação.

### 3-JUSTIFICATIVA

Várias publicações, descrevem a associação entre DCV e HIV / AIDS, cuja relação de causa, tem sido referida pelos fatores de risco tradicionais e através do relato do acometimento cardíaco em pacientes com HIV / AIDS com o envolvimento do pericárdio, miocárdio e / ou endocárdio [22,23].

As alterações metabólicas e doença cardíaca associadas ao HIV descritas na literatura, provavelmente, têm um comportamento semelhante em Angola. Descrever esses fenômenos nessa população, poderá inicialmente chamar atenção para abordagens posteriores com enfoque voltado para a identificação de anormalidades CVs potencialmente relacionadas com o HIV, assim como tornar mais efetivas as ações preventivas e a inclusão do risco CV na rotina da avaliação clínica destes pacientes em protocolos específicos, o que representa elemento de interesse para motivar o presente estudo.

O conhecimento da realidade epidemiológica cardiovascular associada ao HIV nos países de língua portuguesa (PLP), tem uma importância considerável que tornaria indispensável à melhor compreensão dos padrões de DCV em pessoas vivendo com o HIV neste grupo populacional. Com isso, poder-se-ia ter uma melhor caracterização epidemiológica da resposta cardiovascular do HIV nestes países. Porém, a busca bibliográfica revelou importantes limitações de dados publicados na maioria desses países, com exceção do Brasil.

Estudar esse fenômeno, tornou-se um objeto de interesse em função da importância epidemiológica que o HIV / AIDS representa para África e de forma particular para Angola, onde não foram realizados estudos para avaliação do perfil epidemiológico cardiovascular em pacientes com HIV / AIDS, considerando a realidade da prevalência de pessoas vivendo com o HIV estimada em 330.000 indivíduos no país.

**Referências:**

1. Barré-Sinoussi F, Ross AI, Delfraissy JF. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol*, 11, n. 12, p. 877-883, 12 2013.
2. Sharp PM, Hahn BH, Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 1, n. 1, p. a006841, Sep 2011.
3. Pineda-Peña AC, Varanda J, Sousa JD, Theys K, *et al.* On the contribution of Angola to the initial spread of HIV-1. *Infect Genet Evol*, 46, p. 219-222, 12 2016.
4. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, Baele G. *et al.* HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science*, 346, n. 6205, p. 56-61, 10 2014.
5. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet*, 384, n. 9939, p. 258-271, Jul 2014.
6. Dieffenbach CW, Fauci AS. Thirty years of HIV and AIDS: future challenges and opportunities. *Ann Intern Med*, 154, n. 11, p. 766-771, Jun 2011.
7. UNAIDS. UNAIDS data 2019. Joint United Nations. Programme on HIV/AIDS. Geneva. Switzerland. 2019.
8. UNAIDS. Global AIDS Monitoring 2018. Indicators for monitoring the 2016. Geneva Switzerland: UNAIDS 2018.
9. WHO. Noncommunicable diseases country profiles 2018. Geneva: World Health Organization, 2018.
10. OPAS/OMS. Doenças Cardiovasculares. Revisado em Maio de 2017. Brasil: Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Brasil 2017.
11. Godoi E, Brandt C, Lacerda H, Godoi J, *et al.* Intima-Media Thickness in the Carotid and Femoral Arteries for Detection of Arteriosclerosis in Human Immunodeficiency Virus-Positive Individuals. *Arq Bras Cardiol*, (1), 108, p. 3-11, 2016.
12. D'agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA. *et al.* General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care The Framingham Heart Study, 117, p. 743-753, 2008.
13. Law MG, Friis-Moller N, El-Sadr WM, Weber R, Reiss P, D'arminio Monforte A, *et al*; D:A:D Study Group. The use of the Framingham

- equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A: D study. *HIV Med.* 2006;7(4):218-30.
14. GEAM/SPNS/GESIDA. Executive summary of the consensus document on metabolic disorders and cardiovascular risk in patients with HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 37, n. 1, p. 50-55, 01 2019. LADAPO et al, 2017.
  15. Ladapo JA, Richards AK, Dewitt CM, Harawa NT, *et al.* Disparities in the Quality of Cardiovascular Care Between HIV-Infected Versus HIV-Uninfected Adults in the United States: A Cross-Sectional Study. *J Am Heart Assoc*, 6, n. 11, Nov 2017.
  16. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud R, *et al.* Cardiovascular disease risk factors in HIV patients –association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS*, 17, p. 1179-1193, 2003.
  17. AJE; MILLER, 2009 Aje TO, Miller M. Cardiovascular disease: A global problem extending into the developing world. *World J Cardiol*, 1, n. 1, p. 3-10, Dec 2009.
  18. Bigna JJ, Tankeu AT, Kaze AD, Noubiap JJ. *et al.* Prevalence and incidence of hypertension in the global HIV-infected population: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*, 7, n. 10, p. e016531, Oct 2017.
  19. Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, Autran B, *et al.* HIV. *Lancet*, 392, n. 10148, p. 685-697, 08 2018.
  20. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, *et al.* Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med*, 8, n. 1, p. 42, Apr 2016.
  21. RAPOSEIRAS-ROUBÍN; TRIANT, 2016 Raposeiras-Roubín S, Triant T. Ischemic Heart Disease in HIV: An In-depth Look at Cardiovascular Risk. *Rev Esp Cardiol.* (12), 69, p. 1204-1213, 2016.
  22. Oliviero U, Bonadies G, Bosso G, Foggia M, Apuzzi V, Cotugno M, Valvano A, Leonardi E, Borgia G, Castello G, Napoli R, Saccà L. Impaired diastolic function in naïve untreated human immunodeficiency virus infected patients. *World J Cardiol* 2010; 2(4): 98-103 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1949-8462/full/v2/i4/98.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.4330/wjc.v2.i4.98>.
  23. Rerkpattanapipat P, Wongpraparut N, Jacobs LE, Kotler MN. Cardiac Manifestations of Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Arch Intern Med.* 2000;160(5):602–608. doi:10.1001/archinte.160.5.602.

24. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, Barbarini G. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei pazienti affetti da AIDS Investigators. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter clinical-pathological study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 14: 1071–1077.
25. Pozzan G, Pagliari C, Tuon FF, Takakura CF, Kauffman MR, Duarte MIS. Diffuse-regressive alterations and apoptosis of myocytes: Possible causes of myocardial dysfunction in HIV-related cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology* 132 (2009) 90–95. doi:10.1016/j.ijcard.2007.10.057
26. Grady WW, Cheng L, Lewis W. Infection of the Heart by the Human Immunodeficiency Virus. *AmJ Cardiol* 1990;66:203-206.
27. Anderson DW, Virmani R, Reilly JM, O-Leary TJ, Cunnion RE, Robinowitz M, Macher AM, Punja U, Villafior ST, and Parrillo JE: Prevalent myocarditis at necropsy in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:792-799.
28. Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis*, 7, n. 12, p. 787-796, Dec 2007.
29. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO. *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*, 338, n. 13, p. 853-860, Mar 1998.
30. Beltrán LM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Egido J, *et al.* Influence of immune activation and inflammatory response on cardiovascular risk associated with the human immunodeficiency virus. *Vasc Health Risk Manag*, 11, p. 35-48, 2015.
31. Précoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, *et al.* Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019; [online]. ahead print, PP.0-0.
32. Diaz CM, Segura ER, Luz PM, Clark JL, *et al.* Traditional and HIV-specific risk factors for cardiovascular morbidity and mortality among HIV-infected adults in Brazil: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*, 16, p. 376, Aug 2016.
33. Pacheco AG, Grinsztejn B, Da Fonseca MDJM, Moreira RI, Veloso VG, Friedman RK, *et al.* (2015) Traditional risk factors are more relevant than HIV-specific ones for carotid intima-media thickness (cIMT) in a Brazilian cohort of HIV-infected patients. *PLoS ONE* 10(2): e0117461. doi:10.1371/journal.pone.0117461

34. Grinspoon S, Grunfeld C, Kotler D, Currier J, Lundgren J, Dubé M, Lipshultz S, Hsue P, Squires K, Schambelan M, Wilson P, Yarasheski K, Hadigan C, Stein J, Eckel R. T1 - State of the Science Conference Initiative to Decrease Cardiovascular Risk and Increase Quality of Care for Patients Living With HIV/AIDS: Executive Summary. *Circulation*. 2008; 118:198-210.
35. Nguyen KA, Peer N, Mills EJ, Kengne AP. A Meta-Analysis of the Metabolic Syndrome Prevalence in the Global HIV-Infected Population. *PLoS One*, 11, n. 3, p. e0150970, 2016.
36. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med*, 352, n. 1, p. 48-62, Jan 2005.
37. Hellerstein Mk, Grunfeld C, Wu K, Christiansen M, Kaempfer S, Kletke C, Shackleton Ch. Increased de novo hepatic lipogenesis in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76: 559–565.
38. Hadigan C, Paules CI, Fauci AS. Association Between Human Immunodeficiency Virus Infection and Cardiovascular Diseases: Finding a Solution to Double Jeopardy. *JAMA Cardiol*, 2, n. 2, p. 123-124, 02 2017.
39. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA. *et al.* Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med*, 165, n. 10, p. 1179-1184, May 2005.
40. D.A.D Study Group. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte AD, El-Sadr W, Thiébaud R, de Wit S, Kirk O, Fontas E, Law MG, Phillips A, Lundgren JD. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007 Apr 26;356(17):1723-35
41. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, *et al.* CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2283–2296. doi:10.1056/NEJMoa062360
42. Zanni MV, Fitch KV, Feldpausch M, *et al.* 2013 American College of Cardiology/American Heart Association and 2004 Adult Treatment Panel III cholesterol guidelines applied to HIV-infected patients with/without subclinical high-risk coronary plaque. *AIDS*. 2014;28(14):2061-2070.
43. Bloomfield GS, Khazanie P, Morris A, Rabadán-Diehl C, Benjamin LA, Murdoch D, *et al.* HIV and Noncommunicable Cardiovascular and Pulmonary Diseases in Low- and Middle-Income Countries in the ART Era: What We Know and Best Directions for Future Research. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;67:S40–53

44. Dillon DG, Gurdasani D, Riha J, Ekoru K. *et al.* Association of HIV and ART with cardiometabolic traits in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*, 42, n. 6, p. 1754-1771, Dec 2013.
45. Pacheco AG, Grinsztejn B, da Fonseca MD, M, Griep RH. *et al.* HIV Infection Is Not Associated with Carotid Intima-Media Thickness in Brazil: A Cross-Sectional Analysis from the INI/ELSA-Brasil Study. *Plos One*, 11, n. 7, Jul 2016. Article.

## **4- OBJETIVOS**

### **4.1- Objetivo Geral**

1. Estudar a doença cardíaca em pacientes infectados por HIV seguidos numa população da província de Benguela/Angola

### **4.2- Objectivos Específicos**

1. Estudar a resposta cardiovascular em indivíduos infectados pelo HIV antes do início da terapia antirretroviral no primeiro contacto com o Serviço de Saúde numa população da província de Benguela/Angola;
2. Determinar a contribuição do ECG como preditor de acometimento cardíaco nos indivíduos infectados pelo HIV antes da TARV.
3. Comparar as características epidemiológica cardiovasculares em pessoas infectadas pelo HIV em países de língua portuguesa;



## 5- REVISÃO SISTEMÁTICA

### Perfil epidemiológico cardiovascular de indivíduos infectados por HIV em países de língua portuguesa: uma revisão sistemática

#### 5.1- INTRODUÇÃO

O número anual de novas infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) caiu de 2,1 milhões em 2010 para 1,7 milhões em 2018, assim como houve uma redução de 33% da mortalidade relacionada ao síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Das 37,9 milhões de pessoas em todo o mundo vivendo com HIV em 2018, 23,3 milhões tiveram acesso a terapia antirretroviral (TARV), mais do que três vezes do número de pessoas que tinham acesso a este tratamento em 2010 [1].

O aumento da sobrevivência nos indivíduos infectados pelo HIV, tal como na população geral, favoreceu o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCVs) [2]. Indivíduos que vivem com HIV, têm uma condição de vida diferente da população livre dessa infecção, no que diz respeito a morbidade e mortalidade por aterosclerose e eventos cardiovasculares a ela associados. As DCVs, particularmente a aterosclerótica, são mais prevalentes e precoces nos pacientes com HIV comparada à população sem infecção [3,4]. Estudos recentes demonstraram que os pacientes com HIV apresentam aproximadamente um risco aumentado de 50% a 100% de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC) em comparação com pessoas não infectadas pelo HIV, e também enfrentam maiores riscos de morte súbita e insuficiência cardíaca [5].

São vários os fatores que podem estar associados com a morbimortalidade por DCV em indivíduos HIV positivo, tais como os fatores de risco tradicionais, incluindo idade avançada, tabagismo, dislipidemia, resistência à insulina e diminuição da tolerância à glicose [6]. Por outro lado, anormalidades metabólicas e antropométricas citadas como fatores de risco não tradicionais, que incluem lipodistrofia - alterações na composição corporal com perda de gordura subcutânea e / ou acúmulo de gordura visceral, foram relatadas em 40 a 50% dos pacientes ambulatoriais infectados pelo HIV e em

maior proporção naqueles em terapia antirretroviral combinada (TARVc) [6]. Essas alterações metabólicas podem estar inter-relacionadas - por exemplo, dislipidemia, resistência à insulina e acúmulo de gordura central [6,7]. Vários fatores relacionados ao HIV são citados como causadores da disfunção vascular, incluindo disfunção endotelial, ativação das células endoteliais através da ação das proteínas virais, ativação de macrófagos responsáveis pela formação acelerada de ateroma, distúrbios lipídicos associados ao HIV, mediadores pró-inflamatórios, estado pró-trombótico, infecção direta do HIV sobre células endoteliais e células de músculos lisos vasculares [4]. É plausível que as consequências crônicas e imunoinflamatórias da infecção crônica por HIV possam promover o desenvolvimento de aterosclerose prematura e o envelhecimento acelerado [8].

Os países de língua portuguesa (PLP) sofreram influência da cultura portuguesa, no entanto, o desenvolvimento socioeconômico ocorreu de forma diferente o que pode ter influenciado nas condições de saúde das populações, como mostrou o estudo de Nascimento et al, ao observar grandes diferenças na importância relativa da carga de DCV nos PLP [9].

Além das diferenças socioeconômicas, os PLP como Angola, Brasil, Cabo-Verde, Guiné Bissau, Moçambique, Portugal, São Tomé e Príncipe e Timor Leste, apresentam relações interculturais, com fluxos migratórios de grande intensidade, associada a múltipla miscigenação entre os mesmos, o que pode provavelmente ter produzido padrões genéticos peculiares, suscetíveis de influenciarem na resposta orgânica a determinados perfis de doença. Neste sentido, o objetivo da presente revisão foi comparar as características epidemiológica cardiovasculares em pessoas infectadas pelo HIV em PLP, o que poderá trazer elementos associados à padrões de doença cardiovascular em indivíduos vivendo com HIV neste grupo populacional.

## 5.2- METODOLOGIA

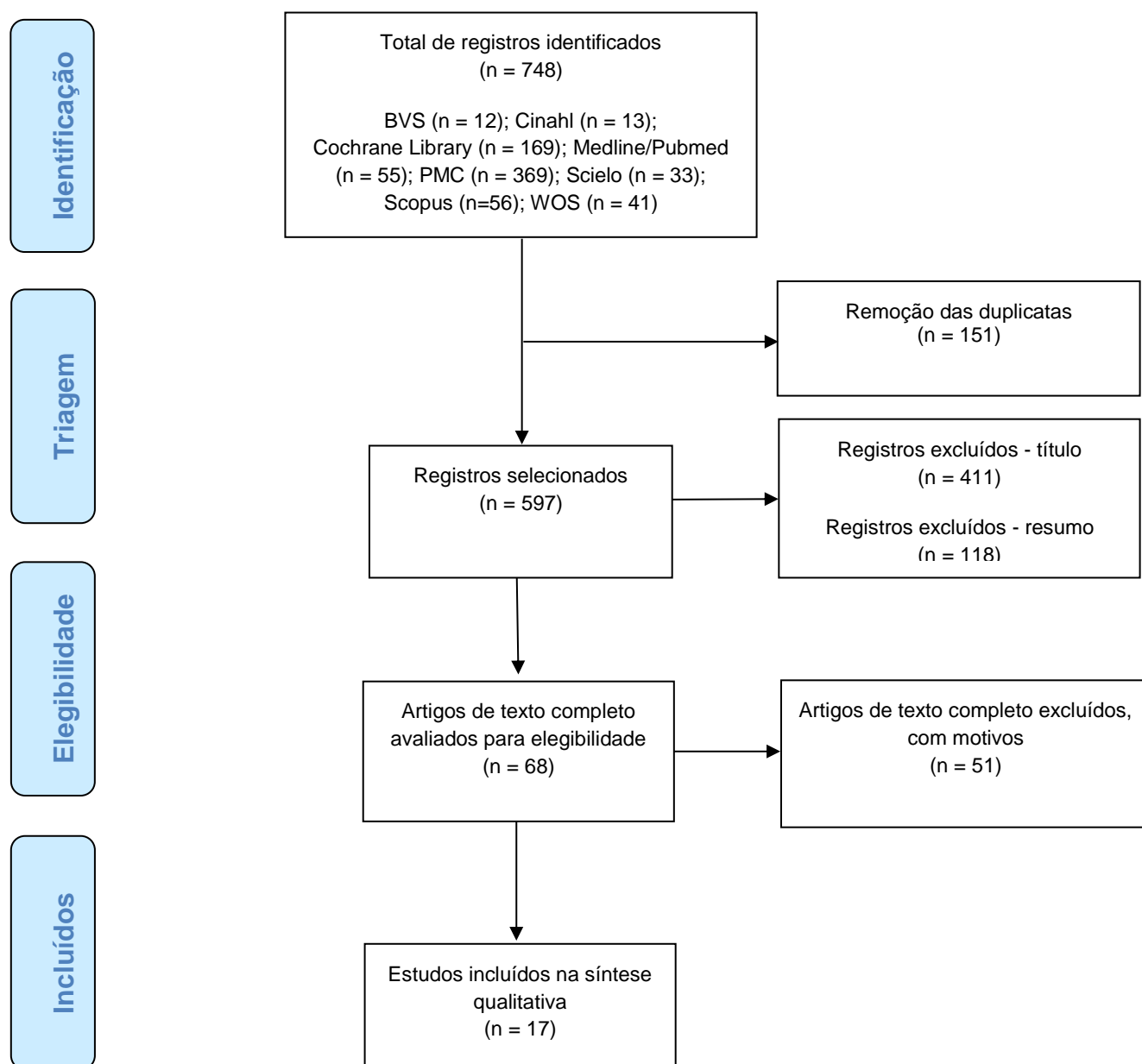
### 5.2.1- Estratégia de busca

Essa revisão sistemática dos desfechos primários e secundários de DCV em indivíduos infectados por HIV em PLP, foi realizada no período de Julho à Agosto de 2019 com a participação de bibliotecárias do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, seguindo as diretrizes de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Fig. 1). O processo de busca não foi limitado a espaços de tempo definidos e incluiu as seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Cochrane Library, Pubmed Central (PMC), Medline via Pubmed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), SCOPUS (Elsevier) e WOS (Clarivate Analytics). Para identificação dos termos padronizados e seus sinônimos (palavras-chave) foi realizada consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), sendo utilizados os operadores lógicos “AND” e “OR” para combinações dos termos utilizados para o rastreamento das publicações: “HIV”, “PLP – *Angola, Brazil, Cape Verde, Guinea-Bissau, Mozambique, São Tome and Principe, Timor-Leste, Portugal, Madeira Island, Sub saharan Africa*” e “*Highly Active Antiretroviral Therapy*”, bem como qualquer um dos seguintes termos: “*Myocardial Infarction*”, “*Cardiovascular Stroke*”, “*Heart Attack*”, “*Cardiovascular Diseases*”, “*Stroke*”, “*Cerebrovascular Accidents*”, “*Cerebrovascular Strokes*”, “*Atherosclerosis*”, “*Carotid Artery Diseases*”, “*Carotid Atherosclerotic Disease*”, “*Coronary Artery Disease*”, “*Coronary Arteriosclerosis*”, “*Intracranial,Arteriosclerosis*”, “*Cerebral Arteriosclerosis*” e “*Intermittent Claudication*”.

### 5.2.2- Seleção dos estudos

A seleção dos artigos relevantes foi realizada gradualmente por dois pesquisadores (BHSQ e LNA) que selecionaram independentemente os artigos por título e resumo, de acordo com os seguintes critérios de inclusão: artigos originais de fonte primária; adultos infectados pelo HIV; populações de PLP - Angola, Brasil, Cabo Verde, Guiné-Bissau, Moçambique, Portugal, São Tomé e Príncipe e Timor Leste; desfechos cardiovasculares relacionados com IM, DAC,

AVC, morte e desfechos equivalentes a aterosclerose, nomeadamente: resistência à insulina, DM, dislipidemia, lipodistrofia. Foram consideradas apenas publicações em inglês, português e espanhol. Por fim, aqueles artigos considerados como potencialmente relevantes, segundo os critérios de elegibilidade, foram recuperados em sua versão completa para a análise mais criteriosa pelos revisores e determinou-se quais estudos seriam incluídos na síntese qualitativa. Em caso de desacordo, um terceiro avaliador (GMMO) foi consultado. O fluxograma para a seleção dos estudos esta descrito na figura 5.1.



**Figura 5.1.** Fluxograma para a seleção dos estudos.

### **5.2.3- Extração de dados**

Dois coautores (BHSQ e LNA) extraíram dados para síntese qualitativa, incluindo: 1) Detalhes do autor [nomes]; 2) Ano da Publicação; 3) Desenho do estudo; 4) População [Tamanho]; 5) TARV; 6) Desfechos primários [DAC, AVC, morte] e 7) Desfechos Secundários [DAC, alterações do metabolismo da glicose (resistência á insulina e DM), alterações do metabolismo dos lípidos (dislipidemia e lipodistrofia)], e posteriormente resumiram os principais achados das análises elegíveis.

### **5.2.4- Resultados**

O processo de seleção dos estudos relevantes está resumido na figura 5.1. No total, 748 registros foram identificados por meio de pesquisas nas bases de dados. Após a remoção das duplicatas, foram avaliados os títulos e resumos de 597 artigos, dos quais 68 artigos foram revisados por meio de textos completos. Destes, 51 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão definidos e, pelas mesmas razões, 17 artigos foram selecionados e incluídos na presente revisão. Dos artigos incluídos nesta revisão sistemática, com foco voltado em PLP, apenas um estudo foi executado em Portugal, sendo os demais realizados no Brasil. Não foram encontrados na literatura estudos sobre DCV em indivíduos infectados com HIV em Angola, Cabo Verde, Guiné-Bissau, Moçambique, São Tomé e Príncipe e Timor Leste.

### **5.2.5- Seleção do estudo**

Os artigos em texto completo selecionados para elegibilidade foram separados em desfechos cardiovasculares primários (n = 5) e secundários (n = 12), conforme mostrado nas tabelas 1 e 2, sendo que, dois artigos apresentaram resultados de ambos os desfechos [22,23]. As 17 análises elegíveis avaliaram o impacto do status do HIV sobre os desfechos para inclusão na síntese qualitativa e extração detalhada de dados.

### 5.2.6- Desfechos secundários para doenças cardiovasculares

A avaliação dos desfechos secundários das DCV, tais como, alterações do metabolismo dos lípidos (dislipidemia, lipodistrofia), alterações do metabolismo da glicose (diabetes mellitus, hiperglicemia, resistência a insulina), e equivalentes de aterosclerose (EMlc aumentada) demonstrou o potencial para um aumento do risco de eventos cardiovasculares em indivíduos infectados pelo HIV na população estudada.

Os desfechos secundários apresentados em 9 estudos mostraram alterações do metabolismo dos lípidos, nomeadamente, a lipodistrofia associada ao HIV (LAHIV), aumentos do colesterol total, LDL e triglicéridos, bem como, diminuição do HDL. De igual modo, foram apresentadas alterações do metabolismo da glicose sob a forma de diabetes mellitus e hiperglicemia. Nestes estudos, também foram observados desfechos combinados representados pela associação de dois ou mais desfechos descritos sob a forma de síndrome metabólica (SM), dislipidemia associada à diabetes mellitus e a espessura média íntima das carótidas.

Pacientes infectados pelo HIV apresentam uma série de anormalidades metabólicas e antropométricas, o efeito que decorre das alterações lipídicas pode ser pró-aterogênico devido à redução significativa no colesterol HDL e aumentos nos níveis de TG e LDL oxidado. Por outro lado, alterações na composição corporal associados a TARVc, particularmente os inibidores de protease (IP) e ITRN podem resultar em resistência à insulina [7].

A tabela 1 apresenta variações da prevalência da LAHIV nos diferentes estudos, mostrando 16,09% (Domingos et al [10]), 55% (Diehl et al [11]), enquanto Freitas et al.[12], observando o gênero e formas de apresentação, mostrou lipoatrofia isolada em 84,7% dos homens, 51,7% de mulheres com lipohipertrofia e 40,4% de formas mistas de lipodistrofia. Ao comparar a LAHIV entre os indivíduos com e sem síndrome metabólica, Diehl et al.<sup>11</sup> mostrou frequências de 55% e 50% respectivamente, enquanto que os esquemas de TARV com inibidores de protease (IP) foram associados a LAHIV em 61% dos indivíduos expostos versus 41% dos não expostos. Os dados de Silva et al.[13] mostraram com significância estatística, a influência da TARVc na diminuição do colesterol HDL, aumentos dos triglicéridos, LDL e colesterol total, tendência

que foi observada em outros estudos [10,14-16]. Nas alterações do metabolismo de glicose (AMG) observadas por Almeida et al.[14] frequências de 2,4% de diabetes mellitus, hiperglicemia em 8% no início do estudo e 20% no acompanhamento. A associação da TARV que incluíram ITRN e IP à maiores alterações metabólicas em função do maior tempo de tratamento foram descritas no estudo de Muller et al[17].

Foram observados desfechos combinados em 5 estudos, tendo sido registrado aumento da prevalência de dislipidemia/lipodistrofia de 11,3% antes da TARVc para 32,4% após o início da TARVc [18]. Dois estudos conduzidos por Alencastro et al [19-20] mostraram uma prevalência de 24,4% e 24,7% de SM, definidos segundo os critérios da AHA/NHLBI. Pacheco et al [21] destacou o papel dos fatores de risco tradicionais em comparação com os fatores específicos para o HIV na determinação do aumento da EMIc entre os pacientes infectados pelo HIV no Brasil.

### **5.2.7- Desfechos primários para doenças cardiovasculares**

Nesta revisão sistemática foram selecionados desfechos primários como a doença arterial coronariana - DAC (infarto do miocárdio, angina instável, doença cardíaca isquêmica), o acidente vascular cerebral (AVC) e morte. Considerando que em 2016, as DCV foram responsáveis por 31% de todas as mortes globais [22,23] e o cenário epidemiológico que destaca as DCVs, como uma das principais causas de morbidade e mortalidade entre pacientes infectados pelo HIV [6], comprovados pelos dados do *D.A.D study* no seguimento de 33.308 pacientes com HIV em 10 anos, que observou taxas de mortes por DCV de 1,60 / 1000 pessoa / ano [24], conhecer o panorama epidemiológico relacionado com estes desfechos pode trazer informações que podem ser importantes particularmente para os PLP.

Apesar dos dados epidemiológicos gerais sobre DCV em Portugal mostrarem em 2010, com base em taxas baseadas nas hospitalizações, 299 doença isquêmica coronária e 290 para o AVC por 100.000 habitantes, dados de desfechos cardiovasculares no HIV nesse país não foram achados para a presente revisão [25]. Outras informações relacionadas a outros PLP não foram de igual modo encontrados na busca, exceto o estudo de Diaz et al [15], que

relatou cardiopatia isquêmica com incidência de 1,80 por 1000 pessoas numa população brasileira, da mesma forma, Oliveira e colaboradores<sup>[16]</sup>, observaram 2,0% de AVC em 1135 pacientes HIV positivo ao estudar a relação do estado imunológico através da contagem de CD4 e TARVc com a progressão de eventos cardiovasculares importantes (Tabela 2).

As mortes por HIV na população do Brasil entre 1999 - 2010 descritas por Fazito et al.<sup>[26]</sup>, mostraram maior aumento na mortalidade por DCVs não relacionadas à AIDS entre pessoas com HIV/AIDS, comparadas à pessoas não infectadas pelo HIV, o que foi igualmente apresentado por Paula et al.<sup>[27]</sup> ao observar aumentos médios ajustados por ano para DCV de 4,0% e 1,0% (P 0,001) nos grupos de HIV e não-HIV, respectivamente. Um dado de interesse foi observado por Domingues et al.<sup>[28]</sup>, ao estudar causas de morte em pessoas vivendo com HIV em São Paulo/Brasil entre 1991 - 2006, tendo apresentado um aumento da mortalidade por DCV de 0,01% no período pré-TARVc (1991–1996) para 1,67% no período pós-TARVc tardio (2000-2006), que foi relacionada com a maior disponibilidade de TARVc, com consequente aumento da sobrevida desse grupo de pessoas e um prognóstico melhor<sup>[29,30]</sup>.



## 5.3- Discussão

### 5.3.1- Resumo da literatura e deficiências atuais

A nossa revisão de literatura permitiu constatar limitações de dados sobre o perfil epidemiológico cardiovascular do HIV nos PLP. Os dados publicados não incluem a maioria dos países, limitando-se a publicações de pesquisas realizadas no Brasil. Foi verificada escassez de publicações realizadas em Portugal e a falta de dados de países da África portuguesa e Timor-Leste.

Portugal pertence ao grupo de países da América do Norte, Europa ocidental e Central, cuja prevalência do HIV no conjunto de países representa 2,2 milhões de infectados, em que foi observado no ano 2018, 740 casos novos, 41.000 pessoas vivendo com HIV e menos de 500 óbitos [37]. Neste País, o HIV/AIDS não tem a mesma importância epidemiológica que nas demais regiões, talvez por essa razão, a pesquisa nessa área não seja muito destacada, daí a exiguidade de publicações.

Por outro lado, o mesmo não se pode dizer dos cinco PLP da África Subsaariana, onde o HIV tem uma elevada importância epidemiológica (figura 2), o que tornaria indispensável a melhor compreensão dos padrões de DCV em pessoas vivendo com o HIV neste grupo populacional e permitiria caracterizar melhor a resposta cardiovascular em indivíduos infectados pelo HIV (quadro 1). Nestes Países, a escassez de infraestruturas e recursos para pesquisa, talvez seja a grande limitação para a produção científica relacionada com o HIV e conseqüentemente, com as DCV nos indivíduos infectados pelo HIV dos países africanos de língua portuguesa.

Na população infectada pelo HIV, as DCVs tornaram-se uma importante causa de morbimortalidade, fato que pode estar relacionado com os fatores de risco tradicionais, incluindo idade avançada, tabagismo, dislipidemia, resistência à insulina e diminuição da tolerância à glicose, de igual modo, fatores de risco não tradicionais tais como, anormalidades metabólicas e antropométricas que incluem lipodistrofia foram relatadas em 40 a 50% dos pacientes ambulatoriais infectados pelo HIV e em maior proporção nos pacientes sob TARVc [31], enquanto na nossa revisão, as prevalências da LAHIV encontradas variaram de 16,09% [10] à 55% [11], com a lipodistrofia isolada

observada em 84,7% dos homens, lipohipertrofia em 51,7% de mulheres e formas mistas de lipodistrofia em 40,4% dos pacientes, segundo os estudo de Freitas et al [12].

A avaliação longitudinal de pacientes com soroconversão para o HIV sugeriram reduções nas concentrações do colesterol total, HDL e no LDL e VLDL no momento da infecção, antes do tratamento. Com o início da TARVc, o colesterol total e o LDL aumentam para os níveis pré-infecciosos, mas os níveis baixos de HDL persistem e, posteriormente, observa-se a elevação dos triglicerídeos plasmáticos [31,32]. Estas alterações, observadas em vários estudos da nossa revisão, foram semelhantes, estatisticamente significantes e de igual modo associadas a TARVc [10,13-16]. O efeito líquido resultante de tais anormalidades pode ser pró-aterogênico devido à redução significativa no colesterol HDL e aumentos nos níveis de triglicerídeos, LDL oxidado e LDL pequeno e denso [33].

Hadigan et al 2017 [34], mostraram em seu trabalho, indivíduos com hiperinsulinemia associada à lipodistrofia apresentando 7% de DM no grupo HIV positivo, comparados com 0,5% dos indivíduos controles HIV negativo pareados por idade e índice de massa corporal [26], enquanto na nossa revisão, Muller et al [17], mostrou frequência de 2,4% de DM e 20% de hiperglicemia após o início da TARVc versus 8% antes do início da TARVc, alterações que foram associadas aos IP e ITRN, tais alterações, foram corroboradas por Grinspoon e Carr [31], que confirmaram o papel da TARVc nas alterações da homeostase da glicose, de igual modo associadas aos IP, ITRN, bem como, aos ITRNN [31].

Devido aos mecanismos subjacentes da doença, os métodos de previsão de DCV na população em geral podem subestimar o grau de aterosclerose entre pessoas infectadas pelo HIV e identificar inadequadamente aqueles que se beneficiariam da prevenção primária [35]. Por outro lado, a infecção pelo HIV por si só, aumenta o risco de DCV independentemente dos fatores de risco tradicionais e da exposição à TARV. Tal fato é amplamente considerado pela inflamação crônica e a ativação imune associada à infecção pelo HIV, que são mediadores-chave da lesão de órgãos-alvo, incluindo aterosclerose, e parecem desempenhar um papel na DCV, mesmo quando a replicação do HIV é aparentemente bem controlada ao receber TARV. Os

indivíduos infectados pelo HIV têm níveis significativamente aumentados de biomarcadores inflamatórios (proteína C reativa, interleucina 6, dímero D e cistatina C) associados ao risco de DCV [34].

Estudos que refletem perfis sobre a DCV no HIV em PLP, que têm a particularidade de serem de países diferentes, porém, com conexões e interações através de fluxos populacionais históricos, com populações mistas e experiências distintas no seguimento de pacientes com HIV, com e sem TARV, poderiam ajudar a compreender os padrões de DCV nestas populações, porém, eventos cardiovasculares como o infarto do miocárdio, AVC, e outros eventos aterotrombóticos associados ao HIV, raramente são identificados e relatados na maioria desses países, de modo que o impacto de qualquer prevalência desses eventos permanece incerto. Pouco mais da metade dos estudos relatam dados transversais, que não capturam riscos, exposições e resultados ao longo do tempo. Por outro lado, os dados de coortes apresentados podem não ser representativos das pessoas vivendo com HIV nesses grupos populacionais.

Estudos de base populacional em pessoas vivendo com HIV nos PLP, poderão esclarecer o perfil epidemiológico das DCV no HIV, nomeadamente, incidência, prevalência, morbidade e mortalidade nessas populações. A investigação orientada para os fatores de risco tradicionais e para os fatores de risco específicos do HIV poderá esclarecer os perfis e padrões de DCV em indivíduos com HIV nos PLP, por um lado para comparação entre si, por outro, para comparar com dados de outras populações com perfis diferentes. Formatos de atendimento integrado que preveja a monitorização do risco cardiovascular em pacientes com HIV devem ser estudados e propostos nesses países. O fato de serem países com padrões socioeconômicos diferentes e com uma língua comum cria uma plataforma, que pode ser usada para adaptar programas e experiências bem-sucedidos de uns para outros sempre que possível. A busca de formatos mais adequados para a triagem de fatores de risco de DCV e o gerenciamento de DCV nos PLP definirá melhores caminhos para intervenções futuras para pessoas vivendo com o HIV.

#### **5.4- Conclusões**

Os dados limitados sobre DCV em pessoas vivendo com o HIV em PLP, relativamente aos desfechos secundários, sugerem um aumento da frequência / prevalência de AML e AMG que pode ser associada tanto aos fatores de risco tradicionais, bem como, como a TARVc, particularmente aos ITRN e IP. Os desfechos primários (DAC, AVC e morte) foram mais prevalentes nos indivíduos infectados pelo HIV, quando comparados com os não HIV.

**Tabela 5.1.** Desfechos CV secundários (AMG, AML e equivalentes de aterosclerose – EMIc aumentada) em indivíduos infectados pelo HIV de PLOP.

Estudo (Local e data)	Desenho do estudo	N	Idade (anos)	Status TARV	Desfechos (AMG, AML e desfechos combinados)
Diehl et al. <sup>[11]</sup>  (Brasil, 2008)	Transversal	180	42,9 ± 10,5	✓ Uso de TARV: nunca usaram 11 (6,1%); uso prévio 12 (6,7%); uso atual 157 (87,2%).	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ A prevalência de LAHIV foi de 55% (p = 0,004);</li> <li>✓ A LAHIV foi mais comum em pacientes expostos a algum IP (61%) do que nos não-expostos (41%) - p = 0,01.</li> <li>✓ Os indivíduos com SM tiveram 65% de frequência de LAHIV, comparado com 50% nos indivíduos sem SM (p = 0,051).</li> </ul>
Almeida et al. <sup>[14]</sup>  (Brasil, 2009)	Coorte retrospectivo	110	37,2 (9,5)	✓ A TARV foi indicada em dois grupos, sendo grupo ITRNN 86 indivíduos (62,8%) e grupo IP 24 indivíduos (41,7%).	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ As AMG mostraram 2,4% de DM e 8% de estado hiperglicêmico no início do estudo, que passou para 20% no acompanhamento.</li> <li>✓ As AML tiveram influência da TARV e mostraram 7,2% de colesterol total aumentado e 32,7% de hipertrigliceridemia no final do estudo.</li> </ul>
Domingos et al. <sup>[10]</sup>  (Brasil, 2009)	Coorte	N=292  ( <sup>1</sup> 235; <sup>2</sup> 57)	41,13 (18-75)	✓ TARV - <b>Grupo 1</b> (n = 23): Grupo controle - HIV infectado sem TARVc; <b>Grupo 2</b> (n = 92): Zidovudina + lamivudina ou didanosina + nevirapina ou efavirenz; <b>Grupo 3</b> (n = 109): Zidovudina + lamivudina ou didanosina + IP; <b>Grupo 4</b> (n = 15): Estavudina + lamivudina ou didanosina + nevirapina ou efavirenz; <b>Grupo 5</b> (n = 53): Estavudina + lamivudina ou didanosina + IP.	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ A prevalência de LAHIV foi de 16,09% (47).</li> <li>✓ Nos grupos com ARV que incluíam IP, foram observados aumentos estatisticamente significantes de triglicérides (P 0,001) de 59% no grupo 3 e 71% no grupo 5 e colesterol total (P 0,05) de 31% no grupo 3 e 38% no grupo 5, ambos comparados com os grupos 1 e 2.</li> </ul>
Silva et al. <sup>[13]</sup>  (Brasil 2009)	Transversal descritivo	319	39,5	✓ <b>TARVc - Grupo A:</b> zidovudina+lamivudina+efavirenz; <b>Grupo B:</b> zidovudina+lamivudina+lopinavir/ritonavir; zidovudina+lamivudina+nelfinavir; <b>Grupo C:</b> zidovudina+lamivudina+atazanavir; <b>Grupo D:</b> estavudina+lamivudina+efavirenz; <b>Grupo E:</b> estavudina+lamivudina+lopinavir/ritonavir; estavudina+lamivudina+nelfinavir; estavudina+didanosina + lopinavir/ritonavir.	✓ Foram observadas variações das concentrações de HDL-C entre os diferentes grupos com destaque para reduções mais marcadas para o grupo E (p = 0,049), o grupo C mostrou concentrações mais elevadas de LDL-C e colesterol total e as concentrações mais altas de triglicéridos foi observada no grupo E.
Alencastro	Transversal	1240	38,6 ±10,1	✓ TARVc - ITRNN e IP (ambos não especificados).	✓ A prevalência geral de SM foi de 24,4% (IC95%: 19,8-29,5), segundo os critérios AHA/NHLBI, e 17,2%

et al. <sup>[19]</sup>  (Brasil, 2011)						(IC95%: 12,1-22,3) pelo NCEP-ATPIII, e entre os pacientes com 60 anos ou mais, essas as taxas aumentaram para 62,5 e 45%, respectivamente.
Ceccato et al. <sup>[18]</sup>  (Brasil, 2011)	et	Transversal.	620	39,2 ± 9,9	✓ Foram prescritos 44 diferentes regimes de TARVc que incluíram ITRN (99,7%), ITRNN (65,9%), IP e inibidores de fusão (31,8%).	A prevalência de dislipidemia / lipodistrofia após o início do TARVc foi de 32,4% (IC 95% = 28,8-36,3%) em comparação com 11,3% antes do TARVc (IC 95% = 10,5-16,0).
Alencastro et al. <sup>[20]</sup>  (Brasil, 2012)		Transversal	1240	38,6 ± 10,1	✓ A TARV foi aplicada em 75,7% (815) indivíduos, nos quais 37,7% eram IP, não referiu outras classes de ARV.	✓ A prevalência da SM segundo os critérios da NCEP-ATPIII, IDF e AHA/NHLBI foi de 17,2% (12.1-22.3 - IC 95%), 22,1% (17.2-27.0 - IC 95%) e 24,7% (19.8-29.5 - IC 95%), respectivamente.
Freitas P et al. <sup>[12]</sup>  (Portugal, 2012)	et	Transversal	368		✓ TARVc – ITRN: 95,0%; ITRNN: 46,5% e IP: 55,2%.	✓ 84,7% de prevalência de lipoatrofia isolada em homens; ✓ 51,7% de prevalência da lipohipertrofia em mulheres; ✓ 40,4% de prevalência de formas mistas de lipodistrofia.
Pacheco et al. <sup>[21]</sup>  (Brasil, 2015)	et	Coorte prospectivo	591		✓ TARVc - ITRNN e IP.	✓ Esse estudo mostrou que os fatores de risco tradicionais para DCVs foram mais relevantes do que os fatores específicos para o HIV na determinação do aumento da EMIc entre os pacientes infectados pelo HIV no Brasil.
Diaz al. <sup>[15]</sup>  (Brasil, 2016)	et	Coorte	2.960	37 (IIQ-30, 43)	Exposição a TARV - 100% ITRN, 76% à ITRNN, 62% à IP, 6% inibidores de integrase, 4% inibidores de fusão, 1% inibidores de entrada.	✓ 61% dos pacientes relataram um ou mais fatores de risco metabólicos relacionados com diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemia e doença renal crônica); ✓ Dos fatores de risco relatados 68% era tabagismo, 50% dislipidemia, 27% hipertensão e 3% apresentaram DCV prévia;
Pacheco et al. <sup>[21]</sup>  (Brasil,	et	Transversal	11.566	51 (45, 58)	✓ Dos 535 pacientes HIV+ com resultados de EMIc, 476 (89%) estavam em uso de TARVc, destes, 73,32% (349) com ITRNN e 59,03% (281) com IP por um tempo médio de 4,64 anos.	✓ A mediana da EMIc do grupo HIV foi menor em comparação com dois grupos diferentes de indivíduos não infectados pelo HIV, porém, considerando o ambiente de renda média do Rio de Janeiro/Brasil, não

2016)						foram observadas diferenças entre o grupo HIV comparado com os grupos HIV negativo.
Oliveira et al. <sup>[16]</sup>	Coorte	1.135	34,7 (18.0–74.6)	✓ TARVc - ITRN (zidovudina, lamivudina, tenofovir), ITRNN (efavirenz e nevirapina) e IP (atazanavir, lopinavir + ritonavir e ritonavir <i>boosted</i> ).		AML: 73,65% de dislipidemia + lipodistrofia, 23,43% de hipertensão arterial e 24,66% de anormalidades lipídicas + hipertensão arterial.
(Brasil, 2018)						
Muller et al. <sup>[17]</sup>	Coorte retrospectivo	538	36,33 (10.88)	✓ TARVc - ITRN, ITRNN e IP.		Os esquemas de tratamento com ITRN associados a IP estiveram associados a maiores alterações lipídicas e maiores alterações metabólicas com maior tempo de tratamento.
(Brasil, 2019)						

<sup>1</sup>avaliação prospectiva; <sup>2</sup>avaliação retrospectiva; **AHA/NHLBI**: *American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute*; **AMG** = alterações do metabolismo da glicose (diabetes, resistência a insulina, hiperinsulinemia); **AML** = alterações do metabolismo dos lípidos (dislipidemia e lipodistrofia); **ARV** = antirretrovirais; **CT** = colesterol total; **DCTN** = doenças crônicas não transmissíveis; **Desfechos combinados** = SM ou combinação de dois ou mais desfechos; **DM** = diabetes mellitus; **EMic** = espessura média íntima de carótidas; **IDF**: International Diabetes Federation; **IF** = inibidor de fusão; **IP** = inibidor de protease; **IIQ** = intervalo interquartilico; **ITRN** = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; **ITRNN** = inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo; **LAHIV** = lipodistrofia associada ao HIV; **NCEPATPIII**: *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*; **SM** = síndrome metabólica (circunferência da cintura >80cm para mulheres e >90cm para homens como componente obrigatório, associado a pelo menos mais dois dos seguintes componentes: PA≥130x85mmHg ou uso de anti-hipertensivo; glicemia de jejum ≥100mg/dL ou diagnóstico de DM tipo 2; TG≥150mg/dL; e HDL-c); **TARV** = terapia antirretroviral.

**Tabela 5.2.** Desfechos CV primários (DAC, AVC, morte por todas as causas) em indivíduos infectados pelo HIV de PLOP.

Estudo (Local e data)	Desenho do estudo	N	Idade	Status TARV	Desfechos primários (DAC, AVC, morte e desfechos combinados)
Fazito et al. <sup>[26]</sup> (Brasil, 2013)	Caso-controle descritivo	6.120.670 (óbitos geral)	Grupo HIV(+) 39	-----	✓ No período de 1999 à 2010 no Brasil foram registados 2,2% de óbitos por HIV, com um aumento médio ajustado por ano de 3,8% no grupo HIV e 0,4% grupo não HIV, tendo sido observado um aumento maior na mortalidade por DCV não relacionadas à AIDS entre pessoas com HIV/AIDS quando comparadas a pessoas não infectadas pelo HIV.
		136.908 (óbitos por HIV)	Grupo HIV(-) 49		
Domingues et al. <sup>[28]</sup> (Brasil, 2014)	Transversal descritivo	64.964 óbitos geral)	-----	-----	✓ Entre 1991 e 2006, dos 64.964 casos de AIDS entre os moradores da cidade de São Paulo, registou-se 32.808 falecimentos, com aumento das mortes causadas por DCV de 0,01% (P - 0,01) no período 1991-1996 para 1,67% no período 2000-2006 (P - 0,01), ✓ Das 160 mortes por DCV relatadas, a DAC apresentou 50% (80) de mortes no período pós-TARVc tardio (2000 - 2006).
		32.808 (óbitos por HIV)			
Paula et al. <sup>[27]</sup> (Brasil, 2014)	Transversal	12.366.853 (óbitos gera)	G. HIV - 41,6 (0,39)	-----	✓ Entre 1999 e 2011 os óbitos por HIV no Brasil representaram 1,23% do total de falecimentos, com aumentos médios ajustados por ano para DCV de 4,0% (IC95% = 21,03–1,05; p, 0,001) e 1,0% (IC95% = 21,00–1,02; p, 0,001) nos grupos de HIV e não-HIV, respectivamente.
		151.706 (óbitos por HIV)	G. não HIV - 66,9 (0,16)		
Díaz et	Coorte	2.960	37 (30, 43)	Exposição a TARV - 100% ITRN, 76% à ITRNN, 62% à IP, 6% inibidores de	✓ Neste estudo em 89 (3,0%) hospitalizações e 33 (1,11%) falecimentos por HIV associado à DCV, foram observadas



al. <sup>[15]</sup> (Brasil, 2016)				integrasse, 4% inibidores de fusão, 1% inibidores de entrada.	incidências de eventos trombótico em 4,71 por 1000 pessoas (IC 95%: 3,76–5,90) e cardiopatia isquêmica em 1,80 por 1000 pessoas (IC 95%: 1,25–2,59).
Oliveira et al. <sup>[16]</sup> (Brasil, 2018)	Coorte	1.135	34,7 (18,0–74,6)	✓ TARVc - ITRN (zidovudina, lamivudina, tenofovir), ITRNN (efavirenz e nevirapina) e IP (atazanavir, lopinavir + ritonavir e ritonavir <i>boosted</i> ).	✓ Ao relacionar o estado imunológico através da contagem de CD4 e a TARV na progressão de eventos CV importantes ou morte, este estudo, mostrou que em 1135 participantes HIV positivo, 87 (7,66%) desenvolveram eventos cardiovasculares importantes, nomeadamente, 16 manifestações de DCV, 23 AVC, 3 trombose, 1 DCV com AVC subsequente e 44 mortes não relacionadas ao HIV.

**AVC** = acidente vascular cerebral; **CV** = cardiovascular; **DAC** =doença arterial coronária; **DCV** = doenças cardiovasculares; **Desfechos combinados** = presença de mais de um desfecho primário; **IP** = inibidor de protease; **ITRN** = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; **ITRNN** = inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo.

**Quadro 5.1:** Síntese das estimativas epidêmicas do HIV/AIDS nos Países de Língua Portuguesa referentes ao ano 2018 de acordo com dados extraídos da *UNAIDS DATA2019*.

Países de Língua Oficial Portuguesa	Pessoas vivendo com HIV		Novas Infecções		Mortes relacionadas à AIDS
	(todas as idades)	Em todas as idades	Incidência por 1000 pessoas	(todas as idades)	
Angola	330 000	28 000	1.01 [0.75–1.29]	14 000	
Brasil	900 000	53 000	0.26 [0.2–0.31]	15 000	
Cabo Verde	2 400	<200	0.19 [0.13–0.29]	<100	
Guiné Bissau	44 000	2 600	1.43 [1.13–1.72]	1 800	
Moçambique	2 200 000	150 000	5.25 [3.2–8.32]	54 000	
Portugal	41 000	740	0.07 [0.06–0.08]	<500	
São Tomé e Príncipe	N/D	N/D	N/D	N/D	
Timor Leste	N/D	N/D	N/D	N/D	
TOTAL	3 517 400	234 540	-----	-----	

**Abreviações:** N/D, não disponível

## Referências

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global AIDS update 2019 – Communities at the centre. Geneva;2019. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/2019-global-AIDS-update>
2. Nguyen KA, Peer N, Mills EJ, Kengne AP. A Meta-Analysis of the Metabolic Syndrome Prevalence in the Global HIV-Infected Population. PLoS One.2016; 11(3):e0150970.
3. Law Mg, Friis-Moller N, El-Sadr Wm, Weber R, Reiss P, D'arminio Monforte A, et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A: D study. HIV Med. 2006;7(4):218-30.
4. Bigna JJ, Tankeu AT, Kaze AD, Noubiap JJ, Nansseu JR. Prevalence and incidence of hypertension in the global HIV-infected population: a systematic reviewand meta-analysis protocol. BMJ Open. 2017;7(10): e016531.
5. Godoi ETAM, Brandt CT, Lacerda HR, Godoi JTAM, de Oliveira DC, Costa GFAS, et al. Espessamento mediointimal nas carótidas e femorais para detectar aterosclerose em pessoas que vivem com o vírus da imunodeficiência humana. Arq Bras Cardiol. 2017; 108(1):3-11.
6. Ladapo JA, Richards AK, DeWitt CM, Harawa NT, Shoptaw S, Cunningham WE,et al. Disparities in the quality of cardiovascular care between HIV-infected versus HIV-uninfected adults in the United States: a cross-sectional study. J Am Heart Assoc. 2017;6(11): e007107.
7. Grinspoon S, Grunfeld C, Kotler D, Currier J, Lundgren J, Dubé M, et al. State of the science conference Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. Circulation. 2008; 118 (2):198-210.
8. GEAM/GESIDA/PNS. Executive summary of the consensus document on metabolic disorders and cardiovascular risk in patients with HIV infection. Enferm Infecc Microbiol Clin.2019; 37(1): 50-55.

9. Nascimento BR, Brant LCC, de Oliveira GMM, Malachias MVB, Reis GMA, Teixeira RA, et al. Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares em Países de Língua Portuguesa: Dados do “Global Burden of Disease”, 1990 a 2016. *Arq Bras Cardiol.*2018;110 (6): 500-511.
10. Domingos H, Cunha RV, Paniago AM, Martins DM, Elkhoury EB, Souza AS. Metabolic effects associated to the highly active antiretroviral therapy (HAART) in AIDS Patients. *Braz J Infect Dis.* 2009;13(2):130-136.
11. Diehl LA, Dias JR, Paes ACS, Thomazini MC, Garcia LR, Eduardo Cinagawa E, et al. Prevalência da Lipodistrofia Associada ao HIV em Pacientes Ambulatoriais Brasileiros: Relação com Síndrome Metabólica e Fatores de Risco Cardiovascular. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52(4):658-667.
12. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, Matos MJ, Madureira AJ, Marques R, et al. Prevalence of obesity and its relationship to clinical lipodystrophy in HIV-infected adults on anti-retroviral therapy. *J Endocrinol Invest.* 2012; 35(11): 964-970.
13. Silva EFR, Bassichetto KC, Lewi DS. Perfil lipídico, fatores de risco cardiovascular e síndrome metabólica em um grupo de pacientes com AIDS. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(2) : 113-118.
14. Almeida SE, Borges M, Fiegenbaum M, Nunes CC , Rossetti ML. Metabolic changes associated with antiretroviral therapy in HIV-positive patients. *Rev Saúde Pública.* 2009;43(2):283-90.
15. Diaz CM, Segura ER, Luz PM, Clark JL, Ribeiro SR, De Boni R, et al. Traditional and HIV-specific risk factors for cardiovascular morbidity and mortality among HIV-infected adults in Brazil: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2016; 16: 376.
16. Oliveira RVC, Shimakura SE, Campos DP, Hökerberg YHM, Victoriano FP, Ribeiro S, et al. Effects of antiretroviral treatment and nadir CD4 count in progression to cardiovascular events and related comorbidities in a HIV Brazilian cohort: a multi-stage approach. *AIDS Care.* 2018; 30(5): 551-559.

17. Muller EV, Gimeno SGA. Risk factors for cardiovascular disease in HIV/AIDS patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART) in the central-southern region of the state of Paraná – Brazil. *Cien Saude Colet.*2019; 24(5):1903-1914.
18. Ceccato MG, Bonolo PF, Souza Neto AI, Araújo FS, Freitas MI. Antiretroviral therapy-associated dyslipidemia in patients from a reference center in Brazil. *Braz J Med Biol Res.*2011; 44(11):1177-1183.
19. Alencastro PR, Fuchs SC, Wolff FH, Ikeda ML, Brandão AB, Barcellos NT. Independent predictors of metabolic syndrome in hiv-infected patients. *AIDS PATIENT CARE STDs.*2011; 25(11):627-34.
20. Alencastro PR, Wolff FH, Oliveira RR., Ikeda ML, Barcellos NT, Brandão AB, et al. Metabolic syndrome and population attributable risk among HIV/AIDS patients: comparison between NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI definitions. *AIDS Res Ther.* 2012;9(1):29.
21. Pacheco AG, Grinsztejn B, Fonseca Mde J, Griep RH, Lotufo P, Bensenor I, et al. HIV Infection is not associated with carotid intimamedia thickness in Brazil: A cross-sectional analysis from the INI/ELSA-Brasil Study. *PLoS ONE.*2016; 11(7): e0158999.
22. WHO. Noncommunicable diseases country profiles 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
23. OPAS/OMS. Doenças Cardiovasculares. Revisado em Maio de 2017. Brasil: Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Brasil 2017.
24. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS.* 2003;17(8):1179–93.
25. Hyle EP, Mayosi BM, Middelkoop K, Mosepele M, Martey EB, Walensky RP, et al. The association between HIV and atherosclerotic cardiovascular disease in sub-Saharan Africa: a systematic review. *BMC Public Health.*2017; 17(1):954.

26. Fazito E, Vasconcelos AM, Pereira MG, Rezende DF. Trends in non-AIDS-related causes of death among adults with HIV/AIDS, Brazil, 1999 to 2010. *Cad. Saúde Pública*.2013;29(8):1644-53.
27. Paula AA, Schechter M, Tuboi SH, Faulhaber JC, Luz PM, Veloso VG, et al. Continuous increase of cardiovascular diseases, diabetes, and non-HIV related cancers as causes of death in HIV-infected individuals in Brazil: An analysis of nationwide data. *PLoS ONE*. 2014; 9(4): e94636.
28. Domingues CS, Waldman EA. Causes of death among people living with AIDS in the pre- and post-HAART Eras in the city of São Paulo, Brazil. *PLoS ONE*.2014; 9(12): e114661.
29. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*.1998; 338(13): 853-860.
30. Beltrán LM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Egido J, García-Puig J, Moreno JA. Influence of immune activation and inflammatory response on cardiovascular risk associated with the human immunodeficiency virus. *Vasc Health Risk Manag*.2015; 11: 35-48.
31. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med*.2005; 352(1): 48-62.
32. Oh J, Hegele R A. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis*.2007; 7(12):787-796.
33. Hellerstein MK, Grunfeld C, Wu K, Christiansen M, Kaempfer S, Kletke C, et al. Increased de novo hepatic lipogenesis in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76: 559 –565.
34. Hadigan C, Paules CL, Fauci AS. Association between human immunodeficiency virus infection and cardiovascular diseases: finding a solution to Double Jeopardy. *JAMA Cardiol*. 2017;; 2(2): 123-124.
35. Zanni MV, Fitch KV, Feldpausch M, Han A, Lee H, Lu MT, et al. 2013 American College of Cardiology/American Heart Association and 2004

Adult Treatment Panel III cholesterol guidelines applied to HIV-infected patients with/without subclinical high-risk coronary plaque. *AIDS*. 2014;28(14):2061-2070.

36. Rocha E, Nogueira P. As doenças cardiovasculares em Portugal e na região Mediterrânica: uma perspetiva epidemiológica. *Revista Factores de Risco*. 2015; 36: 35-44. UNAIDS.
37. UNAIDS data 2019. Joint United Nations. Programme on HIV/AIDS. Geneva. Switzerland. 2019.

## 6- PESQUISA DE CAMPO

### 6.1- INTRODUÇÃO

Existem 37,9 milhões de pessoas vivendo com o HIV, o ônus da epidemia global do HIV está desproporcionalmente concentrado na África Subsaariana, Angola tem cerca de 330.000 indivíduos vivendo com HIV [1].

As doenças cardíacas atribuíveis à infecção pelo HIV são de importância para a saúde pública, pois geralmente são silenciosas, mas têm o potencial de causar altas taxas de mortalidade [2]. Barbaro et al, em estudo clínico-patológico de pacientes com AIDS, documentaram o envolvimento cardíaco, com o relato de cardiomiopatia dilatada, miocardite intersticial linfocítica e cardiomiopatia dilatada [3].

Anormalidades eletrocardiográficas foram demonstradas em infectados pelo HIV, nas quais, têm sido destacadas alterações como intervalo QT prolongado, ondas Q patológicas, alterações inespecíficas do segmento ST e da onda T, arritmias, entre outras [4,5]. Porém, estudos que valorizem a onda P do ECG como preditor de doença cardíaca em indivíduos infectados pelo HIV não foi por nós encontrada na literatura.

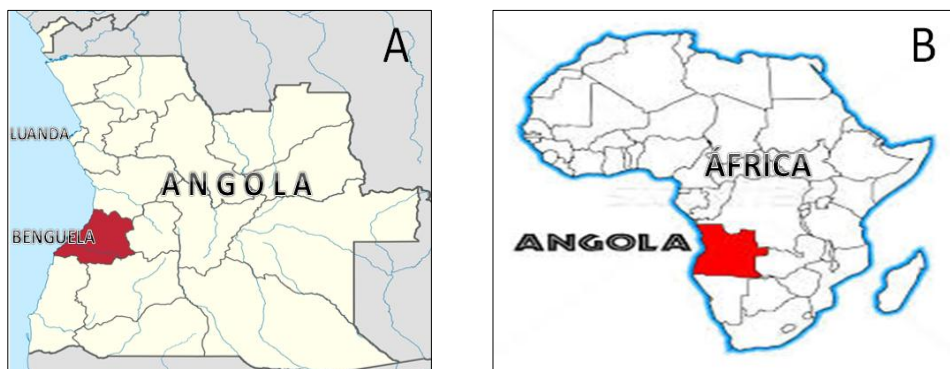
O ECG é um exame que pode estar facilmente disponível na avaliação inicial do paciente com HIV, antes mesmo de começar a terapia antirretroviral (TARV), e capaz de chamar atenção para eventos cardíacos nestes pacientes, influenciando intervenções precoces susceptíveis de reduzir resultados adversos. Neste estudo, trazemos o objetivo de determinar a contribuição do ECG como preditor de acometimento cardíaco nos indivíduos infectados pelo HIV antes da TARV.



## 6.2- MATERIAL E MÉTODOS

### 6.2.1- Desenho do estudo

Foi realizado um estudo transversal numa população de Benguela (figura 6.1 A), província localizada 500 Km à sul de Luanda, capital de Angola, país situado na região austral de África (figura 6.1 B), tendo no período de Janeiro à Julho de 2019, inscrito prospectivamente por seleção espontânea pacientes infectados pelo HIV com diagnóstico recente, atendidos em quatro Centros Ambulatoriais com vocação para seguimento de pessoas infectadas pelo HIV, gerenciados pelas Repartições Municipais de Saúde, dos Municípios da Baía-Farta, Benguela, Catumbela e Lobito. Esses centros são unidades periféricas onde pessoas vivendo com HIV são seguidos regularmente para avaliação clínica, controle sorológico, da imunidade e recepção gratuita de TARVc, neles foi realizada a triagem dos pacientes seguido de encaminhamento para Hospital Geral de Benguela (HGB), uma unidade de referência local para atendimento multidisciplinar, com 670 leitos, 21 serviços e 9 áreas de apoio, com um Serviço de Cardiologia que recebeu os pacientes encaminhados a partir dos centros.



**Figura 6.1.** **A** – Mapa de Angola destacando a província de Benguela. **B** - Mapa da África destacando Angola.

### 6.2.2- Participantes

Cálculo amostral:

$$n = \frac{Z^2 \times p(1-p)}{e^2}, \quad n = \frac{1,96^2 \times 0,25}{0,10^2} = 96$$

O cálculo amostral realizado estimou uma amostra mínima de 96 participantes para a realização do nosso estudo.

Onde:

**n** – Tamanho da amostra

**Z** – Graus de confiança em desvios padrão

Para amostra igual 5% temos  $Z = 1,96$

**p** – estimativa da proporção da doença cardíaca no HIV = 0,25

**e** – margem de erro escolhido = 0,10 ou 10%

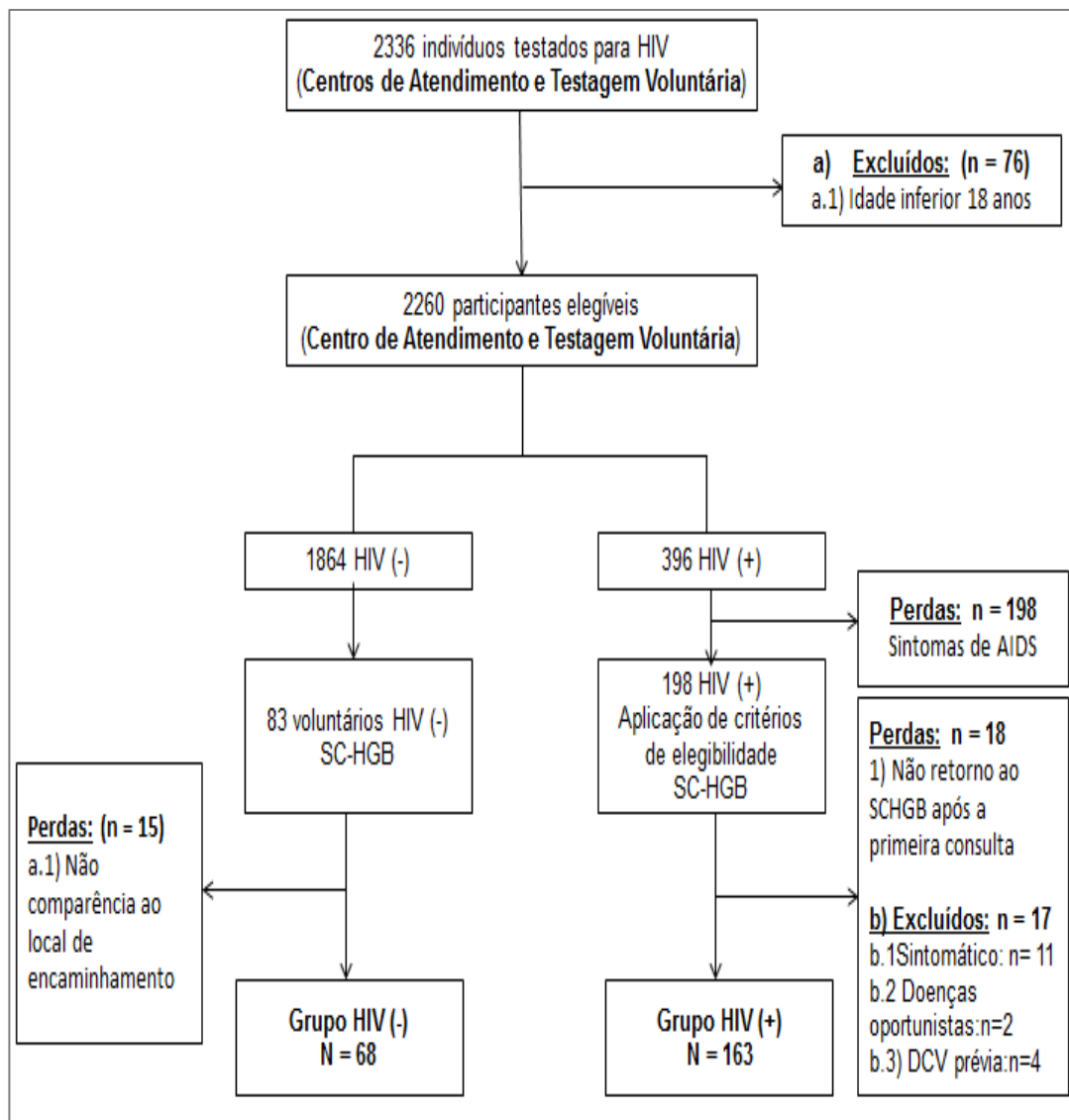
Estimativa dentro de 10% da verdadeira proporção com 95% de confiança

Tiveram critérios de elegibilidade para participar na pesquisa, os indivíduos que acorreram à testagem sorológica voluntária para o HIV, motivados por razões que não foram questionadas aos pacientes, triados nos centros a partir de um universo de 2336 indivíduos, dos quais 76 (3,3%) foram excluídos por terem idade inferior a 18 anos.

Dos 2260 indivíduos elegíveis, 396 eram HIV positivo e 1864 HIV negativos, que foram seleccionados consecutivamente, sendo 198 pacientes para o grupo HIV positivo, de acordo com os critérios de inclusão como: idade igual ou superior a 18 anos, estar infectado pelo HIV, com diagnóstico confirmado, referenciado como novo caso, virgem de TARV ou com início de TARV recente (< 30 dias). Dos 1864 indivíduos HIV negativos à testagem realizada nos referidos centros, o voluntarismo foi o critério considerado, deste grupo, 83 indivíduos manifestaram disponibilidade de participação voluntária como controle HIV negativo, obedecendo o critério de idade semelhante ao grupo HIV positivo, 15 desses indivíduos não se apresentaram no Serviço de Cardiologia do Hospital Geral de Benguela (SC-HGB), tendo sido enquadrados para o estudo como grupo controlo HIV negativo, 68 indivíduos (Figura 6.2).

Após a triagem nos centros, 281 indivíduos elegíveis foram referenciados para o SC-HGB, onde após a assinatura do termo de

consentimento informado, foi aplicado um questionário padronizado durante uma entrevista, com aplicação rigorosa dos critérios de exclusão, nomeadamente: mulheres grávidas, ausência de manifestações clínicas relacionadas à infecção pelo HIV, doenças oportunistas e história progressiva de doença cardiovascular (DAC, AVC, doença arterial periférica e insuficiência cardíaca).



**Figura 6.2:** Fluxograma de seleção dos voluntários

### 6.2.3- Coleta de dados

A equipe envolvida na coleta de dados foi formada por 3 médicos, 1 psicólogo e 6 enfermeiras, todos treinados para administrar os instrumentos de

coleta de dados. Um questionário padronizado foi utilizado para investigar características demográficas, socioeconômicas, que incluíram a renda individual e familiar segundo o número de salários mínimos (ANGOLA. Decreto Presidencial nº 13/19, 2019), características antropométricas, estilo de vida, histórico pessoal e familiar de doença cardiovascular e clínicas.

Na primeira visita ao SCHGB, após a assinatura do termo de consentimento informado (anexo 1), um questionário foi aplicado durante uma entrevista (anexo 2), seguido da realização de um exame físico completo, incluindo aferição da pressão arterial em repouso e antropometria, em ato contínuo foram realizados os exames de eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma. A segunda visita foi para a coleta da amostra de sangue venoso em jejum, posteriormente enviada ao Laboratório Central do Hospital Geral de Benguela e ao Laboratório de Biologia Molecular do Instituto Nacional de Luta contra a AIDS de Angola, onde foram realizadas as análises ao sangue,. Em seguida foi realizado a ultrasonografia para medição da espessura média íntima de carótida (EMlc), terminando com o preenchimento do protocolo coleta de dados (anexo 3).

Foram consideradas as características demográficas (idade – anos completos calculados a partir da data de nascimento, gênero e cor da pele autorreferida), socioeconômicas, grau de escolaridade (autorelatada, medido pelo número de anos em que foram concluídas com sucesso a educação formal, renda individual e familiar), antropométricas (peso, altura, índice de massa corporal, circunferência da cintura, circunferência do quadril), estilo de vida (tabagismo, e atividade física autorreferida), histórico pessoal e familiar de doença cardiovascular. Dados de interesse clínico como a pressão arterial, exames de bioquímica e dados relacionados com o HIV, como a contagem de CD4 e carga viral foram igualmente coletados.

#### 6.2.4- Indicadores antropométricos

Na avaliação antropométrica os pacientes removeram todos os acessórios de metal e usavam roupas leves. O peso corporal foi avaliado com uma balança mecânica antropométrica com estadiômetro do tipo ZT-150, com capacidade máxima de 150 kg e precisão de 0,1 kg. O estadiômetro com

precisão de 0,1 cm foi utilizado para medir a altura com o indivíduo descalço, em posição ortostática, com o dorso encostado ao estadiômetro. O índice de massa corporal (IMC), foi calculado dividindo o peso em quilogramas (Kg), pela altura em metro (m) quadrado ( $IMC = Kg / m^2$ ), cujo resultado foi avaliado de acordo com a classificação internacional da obesidade da OMS e adotada na Diretriz Brasileira de Obesidade de 2016, conforme apresentado no quadro 1 [6].

**Quadro 6.1** – Classificação internacional da obesidade segundo o índice de massa corporal (IMC) e risco de doença (Organização Mundial da Saúde) que divide a adiposidade em graus ou classes.

IMC/Kg/M <sup>2</sup>	CLASSIFICAÇÃO	OBESIDADE GRAU/CLASSE	RISCO DE DOENÇA
<18,5	Magro ou baixo peso	0	Normal ou elevado
18,5 – 24,9	Normal ou eutrófico	0	Normal
25,0 – 29,9	Sobrepeso ou pré-obeso	0	Pouco elevado
30,0 - 34,9	Obesidade	I	Elevado
35,0 – 39,9	Obesidade	II	Muito elevado
≥ 40	Obesidade grave	III	Muitíssimo elevado

Fonte: World Health Organization.

As medidas das circunferências foram realizadas com o uso de uma fita métrica Trena 1,5 MicroLife, com precisão de 0,1 cm e comprimento máximo de 1,5 m. A medida circunferência da cintura (CC) foi realizada com o indivíduo em pé, com o abdômen relaxado, braços descontraídos ao lado do corpo, sendo a fita métrica colocada horizontalmente no ponto médio entre o bordo inferior da última costela e a crista ilíaca. O resultado foi avaliado de acordo com o Relatório da OMS sobre Circunferência da Cintura e Relação Cintura-Quadril de 2008 e considerado alterado se >102 cm para homens e >88 cm para mulheres [7]. A medida da circunferência do quadril (CQ), foi efetuada com o paciente posicionado obedecendo a postura descrita para a medição da CC, com a fita métrica colocada horizontalmente em volta do quadril nas partes mais salientes das protuberâncias dos grandes trocânteres do fêmur, sendo a avaliação feita observando as normas apresentadas no Relatório da OMS sobre Circunferência da Cintura e Relação Cintura-Quadril de 2008, que considera valores alterados para homens, quando superior a 94 cm, e para mulheres, quando superior 80 cm [7].

### 6.2.5- Pressão Arterial

A pressão arterial foi aferida com monitor *B40 V2 da GE Healthcare* em três medições no membro dominante, com intervalo mínimo de 5 minutos entre as medições, com o paciente nas posições em pé, sentado e deitado, seguido do cálculo da média entre as medições, com registo da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e a pressão arterial média (PAM). A hipertensão arterial foi definida como diagnóstico prévio hipertensão arterial, ou uso de medicação anti-hipertensiva e a classificação da pressão arterial foi feita de acordo com as Diretrizes em Hipertensão Arterial para Cuidados Primários nos Países de Língua Portuguesa de 2017 apresentada na tabela 1 [8].

**Quadro 6.2-** Classificação da PA de acordo com a medição no consultório\*

<b>CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>PAS (mmHg)</b>	<b>PAD (mmHg)</b>
Normal	≤ 120	≤ 80
Pré-hipertensão	121 - 139	80 – 89
Hipertensão estágio 1	140 - 159	90 – 99
Hipertensão estágio 2	160 - 179	100 – 109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110

Quando a PAS e a PAD situam-se em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para a classificação da PA. Considera-se hipertensão sistólica isolada se PAS ≥ 140 mmHg e PAD < 90 mmHg, devendo a mesma ser classificada em estágios 1, 2 e 3. PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. \* a partir de 18 anos de idade. Fonte: 7ª Diretriz brasileira de hipertensão arterial, 2016.

### 6.2.6- Exames de bioquímica

Os exames bioquímicos foram realizados com amostras de sangue em jejum de 12 horas e processados no Laboratório Central do Hospital Geral de Benguela. As concentrações bioquímicas de glicose plasmática, colesterol total (CT), colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicérides, ureia, creatinina e proteína C reativa ultrasensível (PCRus), foram medidas pelo método colorimétrico enzimático em um instrumento COBAS C 111 ANALYSER (Roche Diagnostics) no sangue. Diabetes mellitus foi definido como diagnóstico prévio de diabetes mellitus em tratamento, dois níveis de glicose em jejum ≥126 mg / dL sem sintomas, um nível de glicose em jejum ≥126 mg / dL com sintomas, ou um valor de hemoglobina A1c de 6,5 ou superior (SBD, 2017). A dislipidemia foi

definida pelo uso de terapia hipolipemiante, colesterol total > 239 mg / dL, colesterol de LDL > 159 mg /dL, HDL <40 mg / dL ou triglicéridos > 199 mg / dL<sup>[9]</sup>.

#### 6.2.7- Informações relacionada com o HIV

As informações relacionada com o HIV foram coletadas em pacientes com diagnóstico recente, considerados casos novos, virgens de TARV ou com menos de 30 dias de tratamento, sendo que, nestes todos cumpriam o esquema preferencial de TARVc (Tenofovir+Lamivudine/Entricitabine+efavirez) definido pelo protocolo do Instituto Nacional de Luta contra a SIDA de Angola (INLSIDA, 2015). A contagem de linfócitos T CD4 e a determinação da carga viral, foram de igual modo, realizadas com amostras de sangue em jejum de 12 horas, sendo a contagem de linfócitos T CD4/CD8 processada no Laboratório Central do Hospital Geral de Benguela, pelo método de citometria de fluxo, através do instrumento *Partec Cyflow* no Laboratório de Biologia Molecular do Instituto Nacional de Luta contra a SIDA de Angola, através do instrumento NucliSENS EasyQ® HIV-1 v2.0 (Automated), com limites de detecção de 20 a 10.000.000 de cópias por mililitro, também avaliada como uma variável contínua (Log 10 transformado).

#### 6.2.8- Eletrocardiograma (ECG)

O registo do ECG foi realizado em electrocardiógrafo SCHILLER AT – 2 plus de superfície, em decúbito supino, de 12 derivações, correndo a 25 mm/s, amplitude de 10 mm/mV, filtros musculares ativados, registo de 12 derivações simultâneas em todos os pacientes, com análise cega por dois cardiologistas certificados, observando os critérios das III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Electrocardiográficos<sup>[10]</sup>.

#### 6.2.9- Ecocardiograma

O estudo ecocardiográfico foi realizado com aparelho *Hitachi Aloka Medical Releases Noblus, Advanced Versatile Ultrasound with Flexible Style (PICTURE)*, tendo sido indicado apenas para o grupo HIV+. Os parâmetros

foram considerados de acordo com as recomendações da *European Association of Cardiovascular Imaging. European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*<sup>[11]</sup>. As imagens do ventrículo direito (VD), do ventrículo esquerdo (VE) e do átrio esquerdo foram estudadas em modo M e bidimensional, foram medidos os diâmetros do VE na diástole (Diâmetro diastólico do VE-DDVE) e na sístole (Diâmetro sistólico do VE-DSVE), de igual forma, foram medidas as espessuras do septo interventricular na diástole e na sístole, da parede posterior na diástole e na sístole, o diâmetro da raiz aórtica e o diâmetro do átrio esquerdo. A avaliação do pericárdio foi de igual modo realizada. A avaliação da função ventricular esquerda foi feita de acordo com as recomendações da Diretrizes das Indicações da Ecocardiografia da SBC de 2009, mediante análise da função sistólica do VE, utilizando o modo M com a obtenção de medidas precisas e padronizadas das dimensões da cavidade e da espessura das paredes do VE ao final da sístole e da diástole a partir das quais foram calculados a Fração de Ejeção (FE) a partir do método de Teichholz. A análise da função diastólica foi feita através do fluxo mitral (repouso e após manobra de Valsalva), através dos quais se poderá definir 4 padrões de disfunção diastólica, nomeadamente: relaxamento diastólico anormal (grau I de disfunção diastólica), padrão pseudonormal (grau II) e padrões restritivos reversível e irreversível (grau III e IV)<sup>[11]</sup>.

#### 6.2.10- Espessura médio-íntima de artérias carótidas (EMlc).

A EMlc foi medida por ultrassonografia carotídea de porções de 1 cm das paredes distantes dos terços proximal, médio e distal das artérias carótidas comum e das artérias carótidas interna e externa de ambos os lados em área livre de placa, com um transdutor linear (frequência nominal do transdutor central de 7,5 MHz - GE Logiq 7 Ultrasound Machine) ao longo de 3 ciclos cardíacos consecutivos. Esses procedimentos seguiram o consenso de Mannheim<sup>[12]</sup>, foi considerada na medida a distância entre duas linhas ecogênicas representadas pelas interfaces lúmen-íntima e média-adventícia da parede arterial. Foi tido como referência o valor máximo das medições realizadas. A EMlc foi considerada espessada se maior 0,8 mm<sup>[13]</sup>. A placa foi definida como uma estrutura focal que invade o lúmen arterial de pelo menos 0,5 mm ou 50% do valor da espessura média íntima circundante<sup>[12]</sup>.



### 6.2.11- Risco cardiovascular

Na ausência de um escore específico para medir o risco CV em indivíduos infectados pelo HIV, no presente estudo, decidiu-se tomar como referência de avaliação de risco CV, a Diretriz atualizada de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019, que considera quatro níveis de risco CV, nomeadamente: risco muito alto, para os indivíduos que apresentam doença aterosclerótica significativa (coronária, cerebrovascular ou vascular periférica) com ou sem eventos clínicos, risco alto, para os indivíduos que apresentam escore  $> 20\%$  em homens ou  $> 10\%$  em mulheres de acordo com o escore de risco global (ERG) ou que apresentam condições agravantes de risco com base em dados clínicos ou de aterosclerose subclínica, risco intermediário, os indivíduos com ERG entre 5% e 20% no sexo masculino e entre 5% e 10% no sexo feminino e, são considerados de baixo risco CV, adultos entre 30 e 74 anos, de ambos os sexos, cujo risco de eventos CV em 10 anos calculado pelo ERG é inferior a 5% [14].

### 6.2.12- Ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Ministério de Angola (anexo 4), através do parecer nº 10/2020. Após a assinatura do termo de consentimento informado, onde foi elucidada a natureza do estudo, seus objectivos e procedimentos em conformidade com as diretrizes éticas da Declaração de Helsinque de 1975 [15, 16].

### 6.2.13- Análise Estatística

Para a análise dos dados empregou-se o Software R (R CORE TEAM, 2019), elaborando os modelos – 1. Paramétricos: Regressão logística, regressão multinomial, estimados com *elastic net* para a escolha das covariáveis relevantes e em seguida reestimados mantendo-se as variáveis significantes. 2. Não paramétrico: Árvore de classificação (CART) com as variáveis resultantes dos modelos paramétricos.

### 6.3- RESULTADOS

Na população estudada, 63% eram do sexo feminino, com uma média de idade de 35 anos, 97% de raça negra, 45% da população com baixo nível de escolaridade (autorelatada, medido pelo número de anos em que foram concluídas com sucesso a educação formal), perfil antropométrico normal, médias de pressão arterial enquadrados como pré-hipertensão e as variáveis relacionadas ao risco cardiovascular, apresentaram-se com maior frequência no grupo HIV+, exceto a obesidade (Tabela 6.1).

Ambos os grupos mostraram ECGs com 168 exames normais, sendo 107 no grupo HIV+ e 61 no HIV-. Foram observadas algumas alterações eletrocardiográficas em 63 participantes, das quais, 12 hipertrofias ventriculares esquerdas, 10 das quais no grupo HIV(+), 26 transtornos de condução, 22 dos quais correspondentes ao grupo HIV(+), e 25 distúrbios de ritmo, dos quais 24 observados no grupo HIV(+), conforme também apresentado na Tabela 6.1.

O perfil bioquímico mostrou-se normal, a contagem de células T CD4 apresentou valores iguais ou inferiores a 350 cel/ $\mu$  em 57,7% da população, em 70,5% dos indivíduos a carga viral era detectável, com uma variação entre 50 à 100 mil cópias RNA/ml em 64,4% da população estudada (Tabela 6.2).

Na ultrassonografia de carótidas da população HIV positivo apresentada na Tabela 6.3, foram observadas placas ateroscleróticas em 5,5% dos pacientes, enquanto a espessura média-íntima de carótidas (EMIC) não revelou alterações nessa fase do HIV.

Os resultados do estudo ecocardiográfico apresentado na tabela 6.4, apresentou médias de diâmetro de átrio esquerdo de 30 mm ( $\pm$  4,5), diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo de 48 mm ( $\pm$  4,6), diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo de 31 mm ( $\pm$  4,1), a espessura média do septo interventricular e da parede posterior foram de 9 mm ( $\pm$  1,9) e 9 mm ( $\pm$  1,9), respectivamente. A função sistólica medida pela fracção de ejeção, calculada segundo o método de Teichholz, apresentou média de 63% ( $\pm$  6,8). A avaliação da função diastólica mostrou 149 (91,4%) exames normais e 14 disfunções

**Tabela 6.1:** Características sociodemográficas, antropométricas e clínicas da população.

<b>Variáveis</b>	<b>HIV (+) / n = 163</b>	<b>HIV (-) / n = 68</b>	<b>Total / N=231</b>
<b>Idade, anos (média ± dp)</b>	35,8 (±10,3)	33,6 (±10,6)	35,1 (±10,5)
<b>Gênero feminino (%)</b>	102 (63)	44 (63)	146 (63)
<b>Raça</b>			
Negra (%)	157 (67,9)	68 (29,4)	225 (97,3)
Branca (%)	1 (0,6)	0	1 (0,4)
Mestiça (%)	5 (3,1)	0	5 (2,2)
<b>Grau de escolaridade</b>			
Analfabeto (%)	16 (6,9)	0	16 (6,9)
1º Ciclo - 1ª à 9ª Classe (%)	71 (30,7)	17 (7,4)	88 (38,1)
2º Ciclo - 10ª à 13ª Classe (%)	62 (26,8)	39 (16,9)	101 (43,7)
Ensino Superior (%)	14 (6,1)	12 (5,2)	26 (11,3)
<b>Renda (salário mínimo - 39.707,16 Kwanzas = 80,60 USD = 36,53 Reais)</b>			
Individual em salários mín. (média ± dp)	1,9 (± 2,5)	2,2 (±2,7)	2,03 (±2,63)
Familiar em salários mín. (média ± dp)	2,5 (± 3,0)	2,4 (±2,8)	2,46(±2,96)
<b>Medidas antropométricas</b>			
Peso - Kg (média ± dp)	60,0 (± 13,0)	NA	60,0 (± 13,0)
Altura - cm (média ± dp)	163,0 (± 17,0)	NA	163,0 (± 17,0)
Índice de Massa Corporal (média ± dp)	23,4 (± 17,0)	NA	23,4 (± 17,0)
Circunferência abdominal - cm (média ± dp)	80,0 (± 9,9)	NA	80,0 (± 9,9)
Circunferência Quadril - cm (média ± dp)	93,1 (± 10,6)	NA	93,1 (± 10,6)
<b>Pressão arterial</b>			
Pressão Arterial Sistólica (média ± dp)	139 (±25)	139 (±28)	139 (±26)
Pressão Arterial Diastólica (média ± dp)	87 (±13)	82 (±16)	86 (±14)
Pressão Arterial Média (média ± dp)	104 (±16)	100 (±22)	103 (±18)
<b>Antecedentes de risco CV</b>			
Antecedentes familiares de DCV (%)	18 (7,8)	7 (3,0)	25 (10,8)
Antecedentes pessoais de HAS (%)	35 (15,1)	9 (3,9)	44 (19)
Antecedentes pessoais de DM (%)	8 (3,5)	2 (0,9)	10 (4,4)
Antecedentes pessoais de dislipidemia (%)	2 (0,9)	2 (0,9)	4 (1,8)

Obesidade (%)	6 (2,6)	7 (3,0)	13 (5,6)
Sedentarismo (%)	58 (25,1)	24 (10,3)	82 (35,4)
Tabagismo (%)	25 (10,8)	1 (0,4)	26 (11,2)

**ECG**

Duração onda P mseg (média ± dp)	88,7 (± 10,7)	81,2 (± 4,7)
Amplitude onda P mV (média ± dp)	1,7 (± 0,4)	1,7 (± 0,3)
Intervalo PR mseg (média ± dp)	151 (± 23,5)	140 (± 0)
Intervalo QT mseg (média ± dp)	362 (± 20,1)	377 (± 19,8)
Diagnóstico ECG		
Exame normal (%)	107 (65,6)	61 (89,7)
HVE (%)	<b>10 (6,1)</b>	2 (2,9)
Transtornos de condução (%)	22 (9,5)	4 ( <b>5,9</b> )
Distúrbios de ritmo (%)	24 (10,3)	1 ( <b>1,5</b> )

---

**DM** – diabetes Mellitus; **HTA** – Hipertensão arterial; **HVE** - hipertrofia ventricular esquerda **NA** - Não aferida.

diastólica, sendo, 13 (8%) por diminuição do relaxamento e 1 (0,6%) com padrão pseudonormal. A avaliação diagnóstica conclusiva apresentou 154 (94,5%) exames normais e 9 (5,5%) exames alterados, sendo, 4 (2,5%) cardiopatias hipertensivas, 3 (1,8%) miocardiopatias dilatadas, 1 (0,6%) cardiopatia isquêmica e 1 (0,6%) doença pericárdica.

Tomando como referência, a Diretriz de Prevenção Cardiovascular da SBC – 2019, o gráfico 1 mostra a frequência de risco cardiovascular da população estudada, tendo sido observado um alto risco cardiovascular em 4,3% da população, sobretudo em mulheres que apresentaram 3,7% de alto risco cardiovascular. Desta amostra, 25,8% apresentou um risco cardiovascular intermediário, observando-se nessa categoria 16,6% de indivíduos do sexo masculino. A maioria dos participantes foi enquadrada na categoria de baixo risco cardiovascular, representando 69,9%.

**Tabela 6.2:** Perfil laboratorial do grupo HIV+.

<b>Exames laboratoriais</b>	<b>HIV (+) / n = 163</b>
<b>Perfil bioquímico</b>	
Glicemia mg/dL (média ± dp)	79,9 (± 15,8)
Colesterol total mg/dL (média ± dp)	144,9 (± 37,3)
HDL - C mg/dL (média ± dp)	44,6 (± 24,9)
LDL - C mg/dL (média ± dp)	89,9 (± 34,4)
Triglicéridos mg/dL (média ± dp)	86,9 (± 48,8)
Ureia mg/dL (média ± dp)	22,1 (± 13,0)
Creatinina mg/dL (média ± dp)	0,8 (± 0,6)
PCRus mg/dL (média ± dp)	11,3 (± 25,3)
<b>Factores específicos relacionados ao HIV</b>	
Contagem de células T CD4	
<200 cel/μ (%)	46 (28,2)
200 à 350 cel/μ (%)	48 (29,5)
≥ 350 cel/μ (%)	69 (42,3)
Carga Viral	
100.000 à 1 Milhão cópias RNA/ml	10 (6,1)
50 à 100.000 cópias RNA/ml	105 (64,4)
<50 cópias RNA/ml	48 (29,5)

**HDL** - High-density lipoprotein; **LDL** - Low-density lipoprotein; **PCRus** – Proteína C reativa ultra sensível.

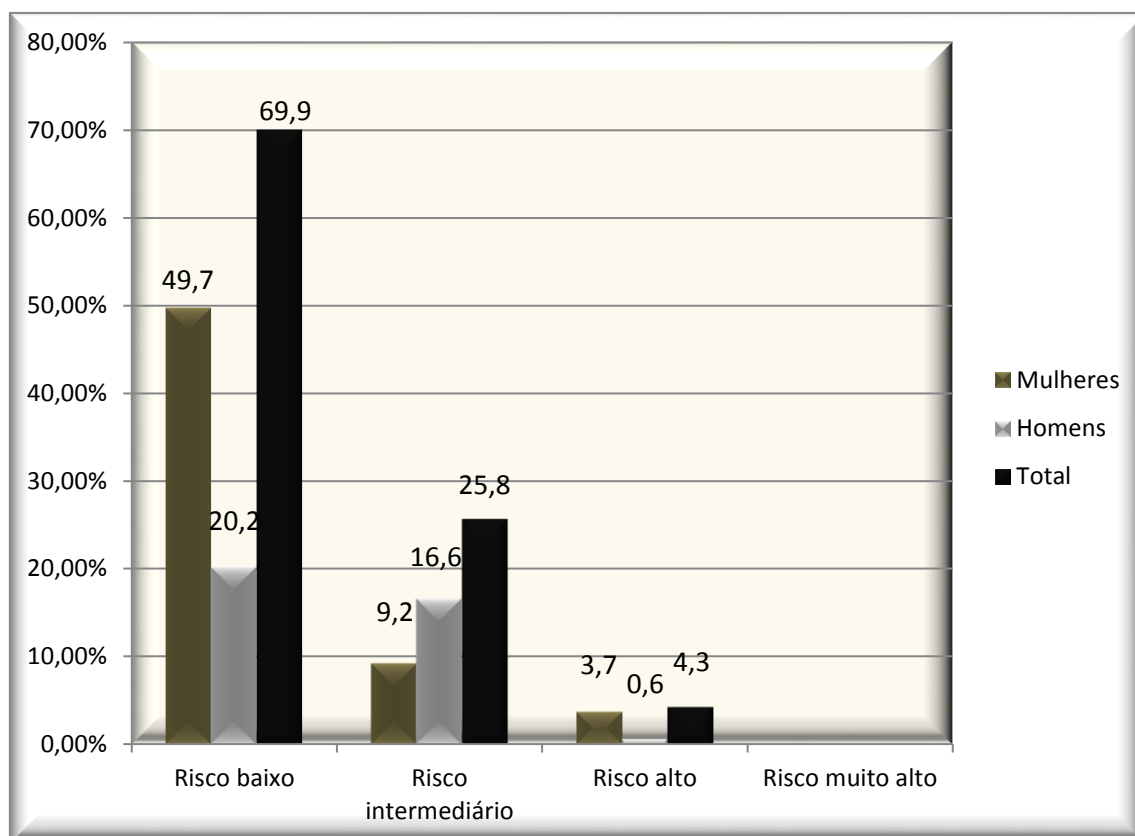
**Tabela 6.3:** Características do estudo de ultrassom de carótidas do grupo HIV positivo.

Variáveis	HIV (+) / n = 163
<b>EMlc direita</b>	
1/3 Proximal mm (média ± dp)	0,6 (± 0,1)
1/3 Médio mm (média ± dp)	0,6 (± 0,11)
1/3 Distal mm (média ± dp)	0,8 (± 0,17)
Carótida interna mm (média ± dp)	0,5 (± 0,13)
Carótida externa mm (média ± dp)	0,5 (± 0,13)
<b>EMlc esquerda</b>	
1/3 Proximal mm (média ± dp)	0,6 (± 0,11)
1/3 Médio mm (média ± dp)	0,6 (± 0,11)
1/3 Distal mm (média ± dp)	0,8 (± 0,14)
Carótida interna mm (média ± dp)	0,5 (± 0,12)
Carótida externa mm (média ± dp)	0,5 (± 0,13)
<b>Presença de placa (%)</b>	9 (5,5)
<b>EMlc - espessura média-intima de carótidas</b>	

**Tabela 6.4:** Características dos estudos de ecocardiograma da população HIV+.

Ecocardiograma	HIV (+) n = 163
Átrio esquerdo mm (média ± dp)	30 (± 4,5)
Septo IV mm (média ± dp)	9 (± 1,9)
Parede posterior mm (média ± dp)	9 (± 1,9)
Diâmetro diastólico VE mm (média ± dp)	48 (± 4,6)
Diâmetro sistólico VE mm (média ± dp)	31 (± 4,1)
Fração de ejeção % (média ± dp)	63 (± 6,8)
Função diastólica	
Normal (%)	149 (91,4)
Diminuição do relaxamento (%)	13 (8)
Padrão pseudonormal (%)	1 (0,6)
Diagnóstico ecocardiográfico	
Exame normal (%)	154 (94,5)
Cardiopatia hipertensiva (%)	4 (2,5)
Cardiopatia isquêmica (%)	1 (0,6)
Miocardiopatia dilatada (%)	3 (1,8)
Doença pericárdica (%)	1 (0,6)

Septo IV – septo interventricular



**Gráfico 6.1:** Frequência do risco cardiovascular dos indivíduos HIV(+) estimado de acordo com os critérios da SBC - 2019.

Para análise dos dados foram usados métodos paramétricos de regressão logística e regressão multinomial, com recurso à análise de inteligência artificial - *machine learning* - por *elastic net*, seguidos da análise por métodos não paramétricos pela árvore de classificação.

Não obstante o HIV ser um elemento de exposição, na análise inicial de todas as variáveis, o HIV foi definido como desfecho. Assim, foram realizadas regressões logísticas sequenciais partindo da análise inicial com todas as variáveis descritas na tabela 6.5, em que, à partida, a inversão da matriz não permitiu fazer o modelo, porém, a CART separou duração da onda P, o grau de escolaridade e o intervalo QT como variáveis significantes. De seguida, todas as variáveis foram novamente submetidas à análise de regressão logística com *elastic net* para seleção das variáveis significantes.

As variáveis escolhidas pelo *elastic net* foram submetidas à regressão logística no modelo 1, que selecionou um conjunto de variáveis relevantes, que tiveram de igual modo, correspondente na sua CART, processo que foi seguido no modelo 2 e CART correspondente a partir das variáveis do modelo 1 e no modelo 3 e CART correspondente a partir das variáveis do modelo 2.

A regressão logística do modelo 3 selecionou as variáveis relevantes descritas na tabela 6.5. A CART do modelo 3, considerando o nível de significância de 0,05% mostrou a duração da onda P e o intervalo QT como variáveis significantes (figura 6.3).

Finalmente, a CART (figura 6.4) separou três grupos, nomeadamente, **grupo 0** - ECG onda P  $\leq 80$  msec e intervalo QT  $\leq 360$  msec (N=122), **grupo 1** - ECG onda P  $\leq 80$  msec e intervalo QT  $> 360$  msec (N=37) e o **grupo 2** - ECG onda P  $> 80$  msec (N=72). Os três grupos foram considerados equivalentes de acometimento miocárdico, pelo que foi decidido que fossem analisados em regressão multinomial como variáveis de desfecho.

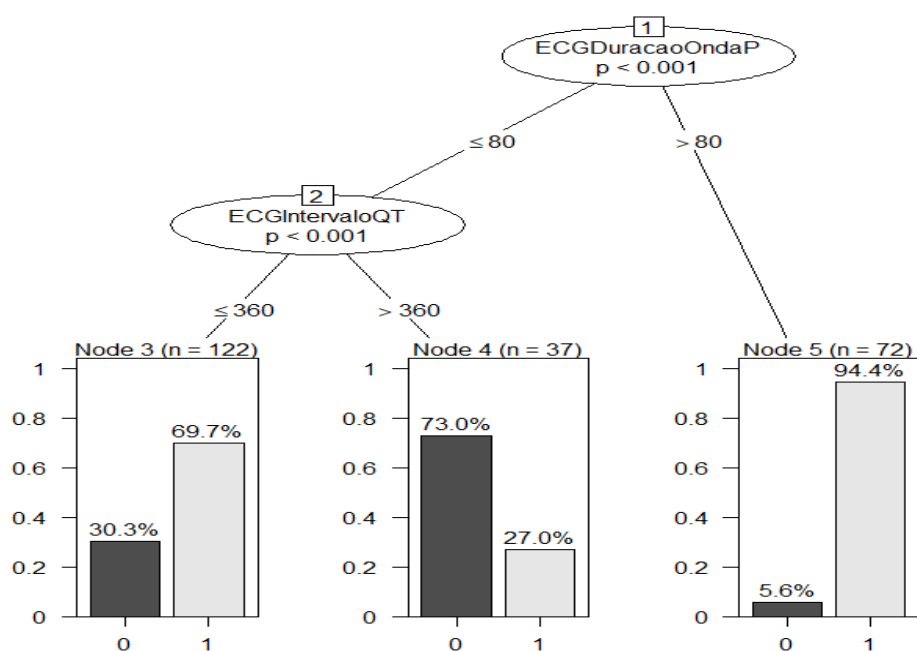
Com a definição dos desfechos (grupo 0, grupo 1 e grupo 2), foram selecionadas todas variáveis independentes (Idade, sexo, raça, grau de escolaridade, renda familiar, renda individual, PAS, PAD, PAM, HPF, DCV, HAS, DM, dislipidemia, obesidade, sedentarismo, tabagismo, amplitude onda P, Intervalo PR e HIV).

A regressão multinomial foi realizada de forma sequencial, partindo do modelo 1 com todas as variáveis independentes, seguida do modelo 2 e 3, nos quais, as variáveis independentes resultaram dos modelos anteriores, selecionados pelo *elastic net*. As CARTs correspondentes no modelo 1 e 2 separaram o HIV, grau de escolaridade, amplitude onda P e dislipidemia como variáveis relevantes e no modelo 3 a CART separou o HIV, amplitude onda P e dislipidemia como variáveis significantes (figura 3). Neste modelo final, a CART separou grupos pela condição HIV(+) ou HIV(-). Nos HIV(+) a amplitude da onda P  $> 1,5$ mV associada com dislipidemia classificou 95,7% dos pacientes do grupo 2, e 21,7% do grupo 1. Quando o grupo HIV(+) foi comparado com o HIV(-), nestes, observou-se apenas 7,4% de onda P com duração aumentada.

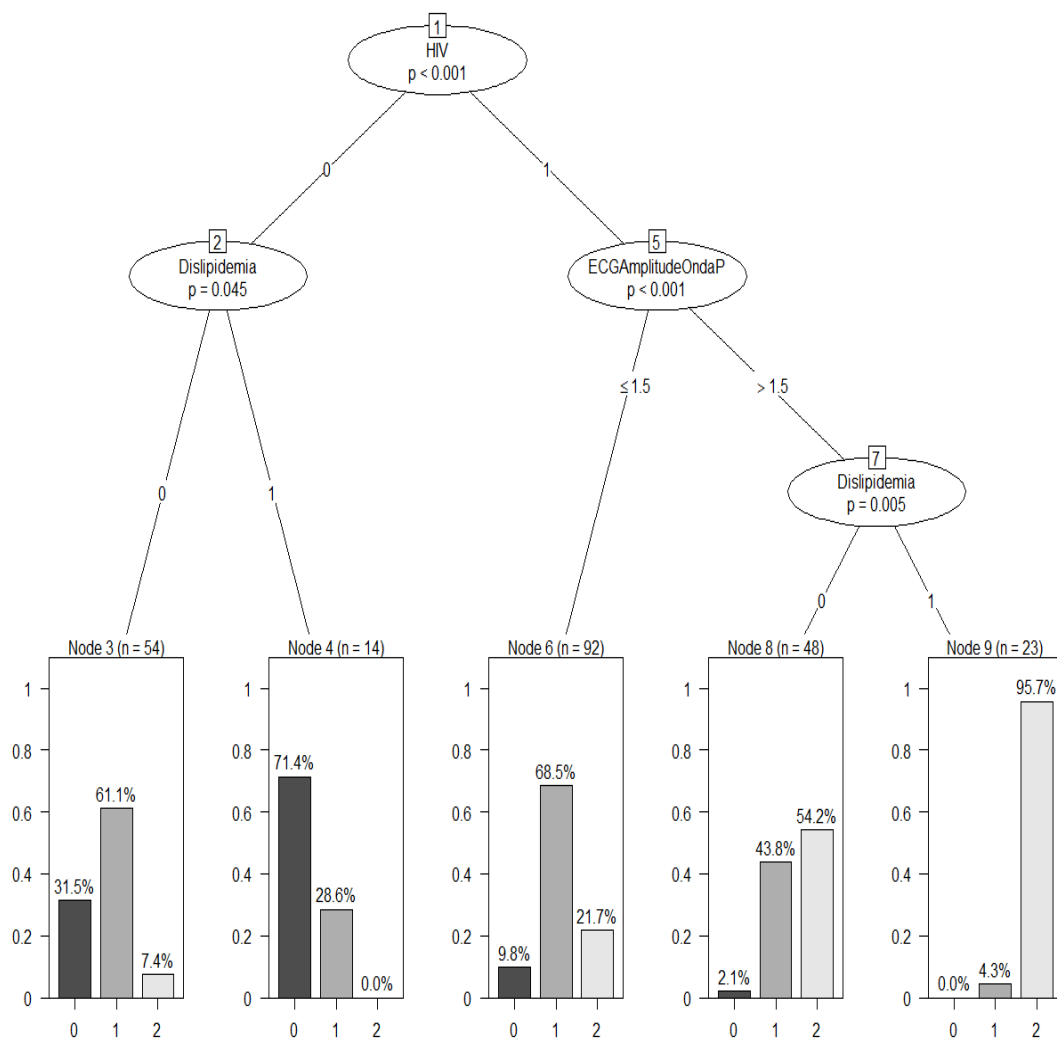


**Tabela 6.5:** Variáveis independentes relevantes selecionadas por regressão logística para desfecho HIV(+) e controle HIV(-).

Variáveis	Estimativa	Erro Padrão	Valor z	Pr (> z )	P
Sexo	1.04691	0.52467	1.995	0.046005	0.05
Obesidade	-4.03634	1.37507	-2.935	0.003332	0.01
Tabagismo	6.16312	2.58000	2.389	0.016903	0.05
Renda Familiar	3.97310	1.17390	3.385	0.000713	<b>0.001</b>
Renda Individual	-4.14247	1.17867	-3.515	0.000441	<b>0.001</b>
PAS	-0.04081	0.01515	-2.693	0.007073	0.01
PAD	0.07927	0.02897	2.736	0.006214	0.01
Duração Onda P	0.17040	0.04248	4.012	6.03e-05	<b>0.001</b>
Amplitude Onda P	-1.44652	0.70778	-2.044	0.040980	0.05
Intervalo PR	0.21336	0.06816	3.130	0.001747	0.01
Intervalo QT	-0.06809	0.01653	-4.120	3.79e-05	<b>0.001</b>



**Figura 6.3:** Árvore de classificação de regressão logística.



**Figura 6.4:** Árvore de classificação de regressão multinomial.

## 6.4- Discussão

Em várias publicações foram relatadas anormalidades cardíacas em estudos in vivo e em autópsias de populações infectadas pelo HIV virgens de tratamento [21]. A eletrocardiografia é efetivamente usada para detectar doenças cardíacas [2].

Triant et al (2018), ao avaliar o desempenho das funções do escores de risco de Framingham e do ACC / AHA numa coorte longitudinal de cuidados clínicos com o HIV, concluíram existir um ajuste inadequado dos modelos quando aplicados ao HIV, devido a imprecisão dos algoritmos estabelecidos para a população geral, com subestimação consistente do risco no HIV [22]. Os resultados sobre o risco CV na amostra do presente estudo, mostrou uma frequência de risco CV alto em 4,3% da população, com maior destaque para o gênero feminino com 3,7% e um risco intermediário em 25,8% dos indivíduos. Estes achados, provavelmente não sejam reflexo do risco real nesse grupo de sujeitos, considerando os resultados apresentados por Triant e colaboradores, que demonstraram que as funções estabelecidas de previsão de risco de DCV em indivíduos infectados pelo HIV subestimam o risco real nesse grupo.

O aparecimento de diferentes alterações elétricas no ECG de indivíduos infectados pelo HIV, tais como, intervalo QT prolongado, onda Q patológica, alterações inespecíficas do segmento ST e da onda T, arritmias associadas à miocardite intersticial linfocítica e cardiomiopatia dilatada [3, 23], chama atenção para o importante papel deste simples, mas importante recurso de diagnóstico na monitorização do envolvimento cardíaco neste grupo de pacientes. A valorização da onda P do ECG como elemento preditor de acometimento cardíaco no indivíduo infectado pelo HIV foi questionada por nós, no entanto, não obtivemos o suporte da literatura na busca realizada.

Pozzan e colaboradores, em estudo de pacientes infectados pelo HIV selecionados pelo critério baseado na ausência de TARV, demonstrou algum grau de alteração cardíaca em 83% das necropsias de pacientes com AIDS e 74% dos casos apresentaram diferentes graus de dilatação cardíaca associados a miocardite e lesão de cardiomiócitos [24]. De igual modo no mesmo estudo, afirmaram que a prevalência de anormalidades cardíacas

relacionadas à AIDS antes da era da TARV variava de 18,6% a 92,3%. A lesão cardíaca no HIV possui mecanismos patogênicos multifatoriais como efeitos prolongados da imunossupressão, infecção miocárdica pelo HIV, resposta autoimune à infecção viral, cardiotoxicidade direta e indireta e deficiências nutricionais [24]. com consequências crônicas e imunoinflamatórias da infecção crônica por HIV, que podem promover o desenvolvimento de aterosclerose prematura e o envelhecimento acelerado[25], no qual, a ativação imune sistêmica tem início logo após a infecção pelo HIV, com mediadores pró-inflamatórios aumentados, baixas taxas de CD4 / CD8, e células T e monócitos exaustos e senescentes [26].

Blanchard et al, usaram a ecocardiografia seriada para estudar prospectivamente dois grupos de indivíduos infectados pelo HIV, sendo o grupo A, pacientes com AIDS ou complexo relacionado à AIDS e, outro, o grupo B, pacientes com infecção assintomática pelo HIV, com o propósito de definir a prevalência e evolução de lesões cardíacas. Nestes, foram identificadas anormalidades ecocardiográficas em 52% do grupo A e 40% do grupo B. No nosso estudo, 94,5% dos exames foram normais e 5,5% mostraram alterações ecocardiográficas distribuídas em 2,5% cardiopatias hipertensivas, 1,8% miocardiopatias dilatadas, 0,6% cardiopatia isquêmica e 0,6% doença pericárdica [27].

Okoye e Anyabolu observaram eventos eletrocardiográficos anormais em 70% de 250 indivíduos HIV positivo virgens de TARV e 35% de 200 sujeitos HIV negativos. Entre as várias anormalidades eletrocardiográficas que observaram no grupo HIV positivo, 64% apresentaram bradicardia sinusal, 48% QTc prolongado, 30% com depressão do segmento ST e onda T invertida em 21,6%[2]. Dos 250 indivíduos HIV positivos sem TARV 12,8% apresentaram onda P mitral na derivação DII, enquanto que esse evento no grupo HIV negativo foi observado em 8% dos indivíduos.

No entanto no nosso estudo, foram observados eventos eletrocardiográficos anormais em 34,4% de 163 indivíduos HIV positivos virgens de TARVc e 10% em 68 indivíduos controles negativos. Dentre os achados eletrocardiográficos anormais do grupo HIV positivo, foram

observados 13,5% taquicardia sinusal, 7,3% bloqueios divisionais, 6,1% hipertrofias ventriculares esquerdas e 0,6% bradicardia sinusal. Por outro lado, a valorização da onda P no presente estudo em pacientes HIV (+) sem terapia antirretroviral, com baixa contagem de CD4 e carga viral significativa, com indícios de acometimento inflamatório sistêmico e cardiovascular representativos de miocardite viral ativa, mostrou que onda P com amplitude >1,5mV associada com dislipidemia ocorreram em 95,7% dos pacientes HIV positivo, e apenas em 7,4% dos HIV negativo.

É importante verificar a reprodutibilidade desse achado em outras populações e seu significado prognóstico em estudos longitudinais, para que seja recomendado como exame de rotina nos pacientes HIV positivo.

## **6.5- Conclusão**

Em indivíduos HIV positivo, virgens de tratamento, atendidas no primeiro contacto com o Serviço de Saúde, as anormalidades cardíacas detectáveis pelo ECG foram frequentes. Não obstante a necessidade de um estudo de seguimento destes pacientes para confirmar os nossos achados, porém, pelos dados do presente estudo, a probabilidade de miocardite viral pode ser sugerida pelo aumento da duração da onda P do ECG e, pode ter um papel importante no seguimento desses pacientes em meios com escassez de recursos. Entretanto, abre perspectivas de mais pesquisas sobre essa anormalidade associadas a infecção pelo HIV.

**REFERÊNCIAS:**

1. UNAIDS. UNAIDS data 2019. Joint United Nations. Programme on HIV/AIDS. Geneva. Switzerland. 2019.
2. Okoye IC, Anyabolu EN. Electrocardiographic abnormalities in treatment-naïve HIV subjects in south-east Nigeria. *Cardiovasc J Afr.* 2017;28(5):315–318. doi:10.5830/CVJA-2017-013
3. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, Barbarini G. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei pazienti affetti da AIDS Investigators. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter clinical-pathological study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 14: 1071–1077.
4. Myerson M, Kaplan-Lewis E, Poltavskiy E, Ferris D, Bang H. Prolonged QTc in HIV-Infected Patients: A Need for Routine ECG Screening. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2019;18:2325958219833926. doi:10.1177/2325958219833926
5. Siwak E, Suchacz MM, Cielniak I, Kubicka J, Pulik P, Sapała M, Burkacka EF. QTc interval prolongation in asymptomatic HIV – infected patients treated and untreated with antiretroviral therapy. *Postepy Hig Med Dosw* (online), 2019; 73: 225-231. e-ISSN 1732-2693.
6. ABESO (ed.). Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. 4ª edição ed. São Paulo: Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica, 2016.
7. WHO. Waist circumference and waist–hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva: World Health Organization.: 8–11 p. 2008.
8. Oliveira G, Mendes M, Malachias M, Morais J. *et al.* 2017: Diretrizes em Hipertensão Arterial para Cuidados Primários nos Países de Língua Portuguesa. *Arq Bras Cardiol*, (5), 109, p. 389-396, 2017.
9. Xavier HT, Izar M, Faria Neto J R, Assad M. *et al.* V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*, 1, 101, 2013.
10. Pastore CA, Pinho JA, Pinho C, Samesima N, Pereira-Filho HG, Kruse JCL, *et al.* III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos. *Arq Bras Cardiol* 2016; 106(4Supl.1):1-23.

11. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J. *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16, n. 3, p. 233-270, Mar 2015.
12. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H. *et al.* Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis*, 18, n. 4, p. 346-349, 2004.
13. dos Santos S, de Alcantara M, Freire C, Cantisano A, *et al.* Posicionamento de Ultrassonografia Vascular do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. *Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc.* (3) 32, p. 157-197, 2019.
14. Prêcoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, *et al.* Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019; [online]. ahead print, PP.0-0.
15. Hothorn T, Zeileis A (2015). partykit: A Modular Toolkit for Recursive Partytitioning in R. *Journal of Machine Learning Research*, 16, 3905-3909. URL <http://jmlr.org/papers/v16/hothorn15a.html>.
16. R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
17. Pastore CA, Pinho JA, Pinho C, Samesima N, Pereira-Filho HG, Kruse JCL, *et al.* III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos. *Arq Bras Cardiol* 2016; 106(4Supl.1):1-23.
18. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J. *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16, n. 3, p. 233-270, Mar 2015.
19. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Kownator S, Prati P, Rundek T, Taylor A, Bornstein N, Csiba L, Vicaut E, Woo KS, Zannad F. Mannheim Intima-Media Thickness Consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:346–349 DOI: 10.1159/000081812.
20. Hothorn T, Zeileis A (2015). partykit: A Modular Toolkit for Recursive Partytitioning in R. *Journal of Machine Learning Research*, 16, 3905-3909. URL <http://jmlr.org/papers/v16/hothorn15a.html>.

21. Oliviero U, Bonadies G, Bosso G, Foggia M, Apuzzi V, Cotugno M, Valvano A, Leonardi E, Borgia G, Castello G, Napoli R, Saccà L. Impaired diastolic function in naïve untreated human immunodeficiency virus infected patients. *World J Cardiol* 2010; 2(4): 98-103 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1949-8462/full/v2/i4/98.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.4330/wjc.v2.i4.98>.
22. Triant VA, Perez J, Regan S, Massaro JM, Meigs JB, Grinspoon SK, Ralph B, D'Agostino RB. Cardiovascular Risk Prediction Functions Underestimate Risk in HIV Infection. *Circulation*. 2018;137:2203–2214. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028975.
23. Rerkpattanapipat P, Wongpraparut N, Jacobs LE, Kotler MN. Cardiac Manifestations of Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Arch Intern Med*. 2000;160(5):602–608. doi:10.1001/archinte.160.5.602.
24. Pozzan G, Pagliari C, Tuon FF, Takakura CF, Kauffman MR, Duarte MI. Diffuse-regressive alterations and apoptosis of myocytes: possible causes of myocardial dysfunction in HIV-related cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2009; 132: 90-95.
25. GEAM/SPNS/GESIDA. Executive summary of the consensus document on metabolic disorders and cardiovascular risk in patients with HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 37, n. 1, p. 50-55, 01 2019.
26. Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, Autran B, *et al.* HIV. *Lancet*, 392, n. 10148, p. 685-697, 08 2018.
27. Blanchard DG, Hagenhoff C, Chow LC, Mcann HU, Dittrich Howard. Reversibility of Cardiac Abnormalities in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Individuals: A Serial Echocardiographic Study. *JACC Vol.* 17, N° 6, May 1991:1270-6.



## 7- CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo que apresentamos neste trabalho, resultou de inquietações inicialmente sobre como seria o comportamento cardiovascular do HIV em populações de Angola, questionamento que se estendeu de forma natural para os PLP em função da intensidade das relações entre os povos desse espaço comunitário, no qual, a busca de mais informações que pudessem conduzir à alguma compreensão do fenômeno em Angola, foi de seguida levada ao interesse de uma abordagem comparativa com os demais PLP, que justificou a realização de uma revisão sistemática em paralelo com a abordagem analítica transversal de uma amostra da população.

A intenção de abordar este problema através de dados sociodemográficos, clínicos, laboratoriais e de imagem, foi colocada no delineamento do estudo, porém, condições logísticas pouco favoráveis limitaram a realização do doseamento de biomarcadores inflamatórios. Estas provas teriam um papel importante para responder a questão levantada, cujos resultados valorizaram particularmente o ECG como variável preditora de doença cardíaca no HIV numa população virgem de tratamento de Angola, aspecto que poderia reforçar as conclusões do estudo.

Não obstante, consideramos relevantes os achados observados devido ao próprio quadro epidemiológico contextualizado às características dos demais países da África Subsaariana, dos quais Angola faz parte, marcado pela fraca disponibilidade de meios de diagnósticos capazes de identificar eventos CV precoces no processo de acompanhamento desses pacientes, o que constitui um elemento limitante. Por outro lado, propor um meio de diagnóstico de baixo custo como o ECG, pode trazer um diferencial qualitativo na avaliação e seguimento de pacientes com elevada suspeição de acometimento CV, o que torna o estudo relevante, tendo em conta a inexistência de estudos similares em populações de Angola. Pensamos que dessa forma, podemos trazer contribuições no tratamento e prevenção de DCV nos indivíduos infectados pelo HIV em Angola.

### 7.1- Reconhecimento

Reconhecemos a disponibilidade dos pacientes que participaram neste estudo, bem como, o apoio das equipes dos centros de seguimento de pacientes infectados pelo HIV dos municípios de Benguela, Baía Farta, Catumbela e Lobito, a entrega dos médicos, enfermeiras e técnicas do Hospital Geral de Benguela e ao Instituto Nacional de Luta contra o SIDA de Angola, sem o qual não seria possível o presente trabalho.

### 7.2- Limitações

Nas diferentes etapas da implementação do projeto, foram observadas limitações relacionadas com a impossibilidade de realização de biomarcadores por limitações de recursos financeiros.

### 7.3- Perspectivas Futuras

Continuar a investigação em coortes com amostras maiores para comprovar e conferir robustez aos achados levantados deste estudo.

Manter o foco de interesse de pesquisa na DCV no HIV com perspectiva de colaboração com os PLP e explorar as diferentes experiências bem sucedidas sobre o HIV.

## 8- CONCLUSÕES

O resultado do nosso trabalho conduziu-nos às seguintes conclusões:

1. Tendo em conta que tratou-se de uma população jovem, infectada pelo HIV, antes do início da TARV, no primeiro contacto com o serviço de saúde e com 30,1% de risco CV situado entre o intermediário e alto, o ECG foi a variável que apresentou alterações CV mais destacadas.

2. O ECG pode ser um importante recurso de diagnóstico na monitorização do envolvimento cardíaco nos indivíduos com HIV virgens de TARV, considerando as alterações eletrocardiográficas observadas pela associação das alterações da onda P e dislipidemia em 98% nos indivíduos HIV positivo comparados com 7,4% no HIV negativo.

3. Não obstante a marcada escassez de publicações sobre a resposta CV das pessoas com HIV, nos PLP foram observadas anormalidades metabólicas (dislipidemia, LAHIV, DM e hiperglicemia) associadas a TARVc, particularmente os IP e ITRN, por outro lado, eventos CV importantes como IM, AVC ou outros nos PLP com ou sem TARVc raramente são relatados;

## ANEXO 1

### Short communication

O Eletrocardiograma para predição de acometimento cardíaco em indivíduos infectados pelo HIV na província de Benguela/Angola.

**Autores:** Benedito Hernâni da Silva Quinta, Plínio Resende do Carmo Júnior, Luciana Nicolau Aranha, Bruno Ferraz de Oliveira Gomes, Emília Matos do Nascimento. Cláudio Querido Fortes, Basílio de Bragança Pereira, Gláucia Maria Moraes de Oliveira

#### RESUMO

**Fundamento:** Anormalidades cardiovasculares(CV) ocorrem em HIV(+), porém poucos estudaram o eletrocardiograma (ECG) como preditor de doença CV.

**Objectivo:** Investigar o ECG como preditor de acometimento CV nos HIV(+)

**Método** Estudo transversal com 231 pacientes consecutivamente atendidos em centros de triagem para HIV angolanos, entre Janeiro e Julho de 2019, divididos em dois grupos: HIV(+)(diagnóstico confirmado de HIV=163) e HIV(-)=68. Incluíram-se todos com idade  $\geq 18$ anos sem manifestações clínicas da infecção pelo HIV, e excluíram-se os com história pregressa de doença CV e gravidez. Empregou-se questionário sociodemográfico, exame físico, antropometria e ECG. Nos HIV(+) foi ainda realizado exames bioquímicos, contagem de linfócitos CD4/CD8, carga viral, ecocardiograma transtorácico e Doppler de carótidas. Os dados foram analisados com o Software R, gerando modelos de regressão multinomial e árvore de classificação (CART), com significância de 5%.

**Resultados.** No modelo multinomial identificou-se os estratos: **0** - duração de onda P  $\leq 80$  msec e intervalo QT  $>360$  msec, **1** - duração de onda P  $\leq 80$  msec e intervalo QT  $\leq 360$  msec e **2** - duração de onda P  $> 80$  msec. A CAART separou os grupos, partindo da condição de ter ou não HIV. Nos HIV(+) a amplitude da onda P  $>1,5$  mV associada com dislipidemia classificou 95,7% dos pacientes do estrato **2**, e 21,7% do estrato **1**. Quando o grupo HIV(+) foi comparado com o HIV(-) somente 7,4% tiveram a onda P  $>1,5$  mV.

**Conclusão:** Os pacientes HIV(+) com indícios de acometimento inflamatório sistêmico e CV apresentaram amplitude da onda P > 1,5 mV associada com dislipidemia.

**Palavras-chave:** HIV, ECG, onda P, miocardite.

## INTRODUÇÃO

Existem 37,9 milhões de pessoas HIV (+) no mundo, e o ônus da epidemia global por HIV está desproporcionalmente concentrado na África Subsaariana<sup>1</sup>. Angola tem cerca de 330.000 indivíduos HIV (+)<sup>2</sup>. As doenças cardiovasculares (DCV) atribuíveis à infecção pelo HIV são geralmente silenciosas com letalidade elevada<sup>3,4</sup>. Estudo clínico-patológico de pacientes HIV(+) documentou o envolvimento cardíaco, com o relato de cardiomiopatia dilatada e miocardite intersticial linfocítica<sup>5</sup>.

Anormalidades no eletrocardiograma (ECG) foram demonstradas em HIV (+), com intervalo QT prolongado, ondas Q patológicas, alterações inespecíficas do segmento ST e da onda T, arritmias, entre outras<sup>6,7</sup>. O objetivo desse estudo foi determinar a contribuição do ECG como preditor de acometimento cardíaco nos pacientes HIV(+).

## MÉTODOS

Estudo transversal com 231 pacientes consecutivamente atendidos em quatro centros de triagem para HIV em Benguela/Angola, entre Janeiro e Julho de 2019, tendo assinado o consentimento informado, e aprovado pelo Instituto Nacional de Investigação em Saúde de Angola. Os pacientes foram divididos em dois grupos: HIV(+) (diagnóstico confirmado de HIV, n=163) e HIV(-) (n=68). Incluíram-se todos com idade  $\geq 18$  anos sem manifestações clínicas relacionadas à infecção pelo HIV, e excluíram-se os com história pregressa de DCV e gravidez. Os pacientes foram submetidos a um questionário padronizado com informações sociodemográficas, exame físico, antropometria e ECG (análise cega por dois cardiologistas certificados)<sup>8</sup>. O grupo HIV (+) foi encaminhado para realização de exames bioquímicos, contagem de linfócitos T

CD4/CD8, carga viral, ecocardiograma transtorácico e eco Doppler de carotidas<sup>9</sup>.

Para a análise dos dados empregou-se o Software R<sup>10</sup>, elaborando os modelos: regressão multinomial, com *elastic net* para a escolha das covariáveis relevantes (mantendo-se as variáveis significantes), e não paramétrico – árvore de classificação (CART), com todas as variáveis iniciais e com as resultantes do modelo multinomial final<sup>11</sup>

## RESULTADOS

Observou-se 168 ECG normais, 107 no grupo HIV(+) e 61 no HIV(-). Em ambos os grupos o perfil bioquímico mostrou-se normal. A contagem de células T CD4/CD8 apresentou valores iguais ou inferiores a 350 cel/ $\mu$  em 57,7%, e em 70,5% dos indivíduos a carga viral foi detectável, sendo 50 à 100 mil cópias RNA/ml em 64,4% dos indivíduos (Tabela 1).

No modelo multinomial para identificação dos preditores dos desfechos com estratos: **0** - duração de onda P  $\leq$  80 msec e intervalo QT  $>$ 360 msec, **1** - duração de onda P  $\leq$ 80 msec e intervalo QT  $\leq$  360 msec e **2** - duração de onda P  $>$  80 msec, foram selecionadas, com significância de 0,05: HIV, dislipidemia e amplitude da onda P. A árvore de classificação separou os grupos, partindo da condição de ter ou não ter HIV. Nos indivíduos HIV positivo a amplitude da onda P  $>$ 1,5 mV associada com dislipidemia classificou 95,7% dos pacientes do estrato **2**, e 21,7% do estrato **1**. Quando o grupo HIV positivo foi levado a comparação com o HIV negativo, foi observado que neste, somente 7,4% tiveram a onda P com a duração aumentada (Figura 1).

## DISCUSSÃO

O aparecimento de diferentes alterações elétricas no ECG de indivíduos HIV(+), como intervalo QT prolongado, onda Q patológica, alterações inespecíficas do segmento ST e da onda T, arritmias associadas à miocardite intersticial linfocítica e cardiomiopatia dilatada<sup>5,12</sup>, chama atenção para o

importante papel do ECG para identificação de comprometimento cardíaco. Pozzan et al <sup>13</sup> demonstraram alteração cardíaca em 83% das necropsias de pacientes HIV (+), sendo 74% dos casos com dilatação cardíaca associados a miocardite e lesão de cardiomiócitos. A prevalência de anormalidades cardíacas relacionadas à AIDS variou de 18,6% a 92,3%.<sup>13</sup> Okoye e Anyabolu<sup>4</sup> observaram ECG anormais em 70% de 250 sujeitos HIV(+) , com 64% taquicardia sinusal, 48% QTc prolongado, 30% depressão do segmento ST, 21,6% onda T invertida, e 12,8% de onda P mitral), enquanto em 35% de 200 HIV(-) foi demonstrado somente 8% de onda P mitral em DII.

A lesão cardíaca no HIV possui mecanismos patogênicos multifatoriais como efeitos prolongados da imunossupressão, infecção miocárdica pelo HIV, resposta autoimune à infecção viral, cardiotoxicidade direta e indireta e deficiências nutricionais <sup>3,13</sup>

Esse estudo piloto em pacientes HIV (+) sem terapia antiretroviral, com baixa contagem de CD4 e carga viral significativa, sugerindo infecção ativa não tratada e indícios de acometimento inflamatório sistêmico e cardiovascular representados por miocardite viral ativa, mostrou que onda P com amplitude >1,5mV associada com dislipidemia ocorreu em 95,7% dos pacientes HIV (+) , e apenas em 7,4% dos HIV (-). É importante verificar a reprodutibilidade desse achado em outras populações e seu significado prognóstico em estudos longitudinais, para que seja recomendado como exame de rotina nos pacientes HIV (+).

## REFERÊNCIAS

- 1- DWYER-LINDGREN L, CORK MA, ET AL. Mapping HIV prevalence in sub-Saharan Africa between 2000 and 2017. [Nature](#) 2019; 570, 189–93.
- 2- UNAIDS. UNAIDS data 2019. Joint United Nations. Programme on HIV/AIDS. Geneva. Switzerland. 2019.
- 3- CURRIE PF, JACOB AJ, FOREMAN AR, ELTON RA, BRETTLER RP, BOON NA. Heart muscle disease related to HIV infection: prognostic implications. *BMJ* 1994; 309:1605–7.
- 4- OKOYE IC, ANYABOLU EN. Electrocardiographic abnormalities in treatment-naïve HIV subjects in south-east Nigeria. *Cardiovasc J Afr.* 2017;28(5):315–318.
- 5- BARBARO G, DI LORENZO G, GRISORIO B, BARBARINI G. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei pazienti affetti da AIDS Investigators. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome: a

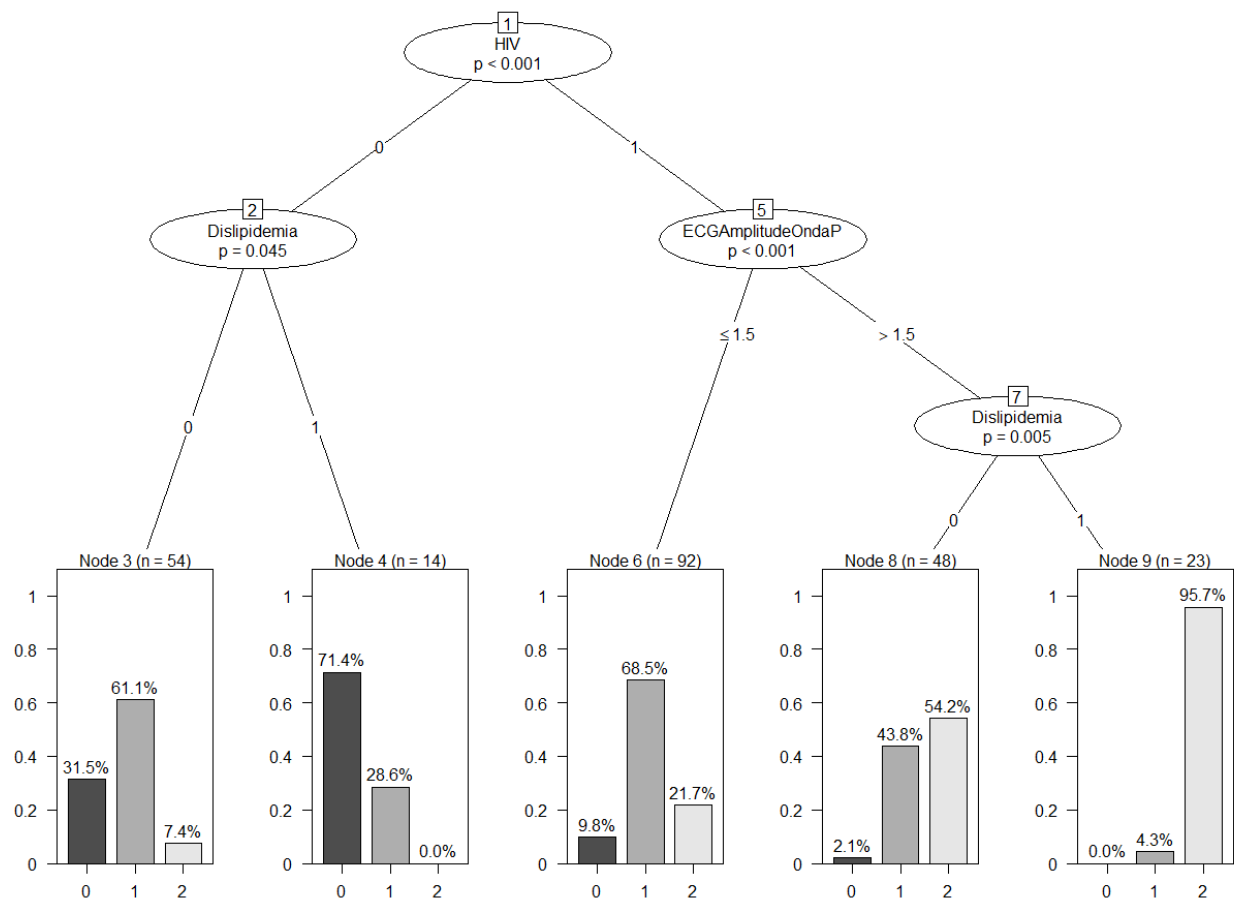
- multicenter clinical-pathological study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 14: 1071–1077.
- 6- MYERSON M, KAPLAN-LEWIS E, POLTAVSKIY E, FERRIS D, BANG H. Prolonged QTc in HIV-Infected Patients: A Need for Routine ECG Screening. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2019;18: 2325958219833926.
  - 7- SIWAK E, SUCHACZ MM, CIELNIAK I, KUBICKA J, PULIK P, SAPUŁA M, BURKACKA EF. QTc interval prolongation in asymptomatic HIV – infected patients treated and untreated with antiretroviral therapy. *Postepy Hig Med Dosw* 2019; 73: 225-231.
  - 8- Pastore CA, Pinho JA, Pinho C, Samesima N, Pereira-Filho HG, Kruse JCL. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Electrocardiográficos. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 106(4Supl.1):1-23
  - 9- LANG RM, BADANO LP, MOR-AVI V, AFILALO J. *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015 16, 3, 233-70.
  - 10-R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
  - 11-Torsten Hothorn, Achim Zeileis (2015). partykit: A Modular Toolkit for Recursive Partytioning in R. *Journal of Machine Learning Research*, 16, 3905-3909. URL <http://jmlr.org/papers/v16/hothorn15a.html>
  - 12-RERKPATTANAPIPAT P, WONGPRAPARUT N, JACOBS LE, KOTLER MN. Cardiac Manifestations of Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Arch Intern Med.* 2000;160(5):602–608.
  - 13-POZZAN G, PAGLIARI C, TUON FF, TAKAKURA CF, KAUFFMAN MR, DUARTE MI. Diffuse-regressive alterations and apoptosis of myocytes: possible causes of myocardial dysfunction in HIV-related cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2009; 132: 90-95.



**Tabela 1:** Características sociodemográficas, antropométricas, laboratoriais e eletrocardiográficas dos pacientes HIV positivo e negativo

<b>Variáveis</b>	<b>HIV (+)</b> <b>n = 163</b>	<b>HIV (-)</b> <b>n = 68</b>
Idade, anos (média ± dp)	35,8 (±10,3)	33,6 (10,6)
Gênero feminino (%)	102 (63)	44 (63)
<b>Raça (%)</b>		
Negra	157 (67,9)	68 (29,4)
Branca	1 (0,6)	0
Mestiça	5 (3,1)	0
<b>Escolaridade (%)</b>		
Analfabeto	16 (6,9)	0
1ª à 9ª Classe	71 (30,7)	17 (7,4)
10ª à 13ª Classe	62 (26,8)	39 (16,9)
Ensino Superior	14 (6,1)	12 (5,2)
<b>Renda em salários mín. (média ± dp)</b>		
Individual	1,9 (± 2,5)	2,2 (±2,7)
Familiar	2,5 (± 3,0)	2,4 (±2,8)
<b>Medidas antropométricas média ± dp)</b>		
Peso Kg	60,0 (± 13,0)	NA
Altura cm	163,0 (± 17,0)	NA
Índice de Massa Corporal	23,4 (± 17,0)	NA
Circunferência abdominal cm	80,0 (± 9,9)	NA
Circunferência Quadril cm	93,1 (± 10,6)	NA
<b>Pressão arterial (média ± dp)</b>		
Pressão Arterial Sistólica	139 (±25)	139 (±28)
Pressão Arterial Diastólica	87 (±13)	82 (±16)
Pressão Arterial Média	104 (±16)	100 (±22)
<b>Antecedentes de risco CV (%)</b>		
Antecedentes familiares de DCV	18 (7,8)	7 (3,0)
Antecedentes pessoais de HAS	35 (15,1)	9 (3,9)
Antecedentes pessoais de DM	8 (3,5)	2 (0,9)

Antecedentes pessoais de dislipidemia	2 (0,9)	2 (0,9)
Obesidade	6 (2,6)	7 (3,0)
Sedentarismo	58 (25,1)	24 (10,3)
Tabagismo	25 (10,8)	1 (0,4)
<b>ECG (média ± dp)</b>		
Duração onda P mseg	88,7 (± 10,7)	81,2 (± 4,7)
Amplitude onda P mV	1,7 (± 0,4)	1,7 (± 0,3)
Intervalo PR mseg	151 (± 23,5)	140 (± 0)
Intervalo QT mseg	362 (± 20,1)	377 (± 19,8)
<b>Diagnósticos (%)</b>		
Hipertrofia ventricular esquerda	10 (4,3)	2 (0,9)
Transtornos de condução	22 (9,5)	4 (1,7)
Distúrbios de ritmo	24 (10,3)	1 (0,4)
<b>Perfilbioquímico (média ± dp)</b>		
mg/dL		
Glicemia	79,9 (± 15,8)	
Colesterol total	144,9 (± 37,3)	
HDL - C	44,6 (± 24,9)	
LDL - C	89,9 (± 34,4)	
Triglicéridos	86,9 (± 48,8)	
Ureia	22,1 (± 13,0)	
Creatinina	0,8 (± 0,6)	
PCR ultrasensível	11,3 (± 25,3)	
<b>Fatores específicos HIV (+)</b>		
<b>Contagem de células T CD4 cel/μ (%)</b>		
<200	46 (28,2)	
200 à 350	48 (29,5)	
≥ 350	69 (42,3)	
<b>Carga Viral (cópias RNA/ml)</b>		
100.000 à 1 Milhão	10 (6,1)	
50 à 100.000	105 (64,4)	
<50	48 (29,5)	



**Figura 1:** Árvore de classificação para estratificação do indivíduos HIV positivo e negativo.

## ANEXO 2

### Termo de consentimento informado

Nº de Registo: \_\_\_\_\_

Bilhete de Identidade nº: \_\_\_\_\_

## TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ anos Sexo: ( )M ( )F

Profissão: \_\_\_\_\_ Telefone 1: \_\_\_\_\_ Telefone 2: \_\_\_\_\_

Estado civil: \_\_\_\_\_ Endereço residencial: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_

Data de início de seguimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Processo nº: \_\_\_\_\_

Em muitos Países do mundo as instituições de saúde como Hospitais, Clínicas e Centros de Saúde têm solicitado autorização dos seus pacientes para o uso das informações obtidas durante o seu atendimento ou internamento hospitalar. Estas informações são destinadas exclusivamente para formação de bancos de dados, através dos quais os profissionais de saúde têm a oportunidade de realizar estudos e com isso promover o desenvolvimento da ciência, modificar condutas na área médica e buscar melhores tratamentos.

Por isso, o Senhor (a) esta sendo convidado (a) a participar desse estudo, que esta a ser desenvolvido nessa instituição e esclarecemos que todas as informações obtidas serão mantidas em sigilo, ou seja, nenhuma informação será usada isoladamente. Através desse termos assumimos o compromisso de fazer o uso das informações sempre em conjunto com a dos outros pacientes e sem identificar quem pertence.

#### Por quem e como serão realizadas as pesquisas?

As pesquisas serão realizadas por profissionais da área médica através de informações que serão recolhidas por inquérito e da sua ficha de seguimento, Os profissionais terão a oportunidade de verificar tudo o que diz respeito a sua condição de saúde e doença desde que iniciou o seu seguimento nesta unidade de saúde. A partir dos estudos realizados, poderão apresentar os resultados encontrados em eventos científicos, para que outros profissionais e acadêmicos tenham melhor compreensão sobre como agir em casos parecidos, o que poderá facilitar o atendimento e dar ainda maior segurança na prestação de cuidados de saúde à outros pacientes que venham a ter situações de saúde ou doença semelhantes.

#### Em que consiste a minha participação?

A sua participação consiste exclusivamente em autorizar o uso das informações recolhidas para que os profissionais interessados possam ser acessadas e desenvolver pesquisas clínicas. Vale realçar que nenhuma intervenção será realizada, isto é, nenhum procedimento relacionado a pesquisa, apenas o uso das informações recolhidas por inquérito, os dados da sua ficha de seguimento, bem como, exames laboratoriais.

#### Terei algum custo ou benefício pela participação?

O Senhor (a) não terá custos ao autorizar a sua participação, também não haverá remuneração ou compensação financeira.

#### Caso eu não autorize a minha participação sofrerei alguma penalização?

A sua participação é voluntária e caso não queira que as suas informações sejam utilizadas não terá nenhum problema. Não haverá nenhuma penalidade ou prejuízo em relação o seu seguimento futuro ou de sue familiares. A equipa de ciência que o único propósito da pesquisa é ter uma melhor compreensão sobre a sua doença e se não for dada a sua autorização para o uso de seus dados não haverá qualquer tipo de penalização.

Diante das informações apresentadas informo ter ficado claro para mim que todas as informações utilizadas terão finalidade científica e educacional e que as minhas informações serão mantidas em sigilo, não havendo qualquer identificação como participante da pesquisa.

Fico ciente que poderá haver contacto por telefone pela equipa de investigadores devidamente identificada, solicitando que forneção informações adicionais sobre a minha saúde e exames referentes ao meu seguimento médico.

Também ficou claro que poderei desistir de autorizar o uso das minhas informações a qualquer tempo sem qualquer prejuízo para mim, seja agora ou em data futura.

Informo ainda que recebi uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme as normas observadas em pesquisas envolvendo seres humanos.

Declaro por fim, estar ciente do teor deste termo e concordo em autorizar o uso das minhas informações, sabendo que poderei desistir da autorização a qualquer tempo, sem sofrer qualquer tipo de penalidade ou constrangimento. Poderei inclusive obter informações adicionais ou esclarecer dúvidas de ordem ética e/ou científica através dos contactos abaixo.

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Nome por extenso do paciente ou  
Responsável legal

Assinatura do paciente ou  
Responsável legal

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Nome do médico responsável

Assinatura do médico responsável

**ANEXO 3****Folha de triagem médica**

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_

Nº de Registo: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ anos Sexo M ( ) F ( )

Bilhete de Identidade nº: \_\_\_\_\_

**FOLHA DE TRIAGEM MÉDICA****ANAMNESE:****1. Sintomas:**

Dispneia 1.Sim 2.Não 9.NI

Dispneia em: 1. Repouso deitada 2.Repouso sentada 3.Pequenos esforços 4.Médios esforços  
5.Grandes esforços

Edema 1.Sim 2.Não 9.NI

DPN 1.Sim 2.Não 9.NI

Ortopneia 1.Sim 2.Não 9.NI

Classe funcional 1. NYHA I 2.NYHA II 3.NYHA III 4.NYHA IV

Atividade física 1.Sim 2.Não 9.NI

Tosse 1.Sim 2.Não 9.NI

Palpitações 1.Sim 2.Não 9.NI

Síncope 1.Sim 2.Não 9.NI

Formigamento 1.Sim 2.Não 9.NI

Claudicação 1.Sim 2.Não 9.NI

Turvação visual 1.Sim 2.Não 9.NI

Anorexia 1.Sim 2.Não 9.NI

Sistema urinário Frequência: \_\_\_\_\_ Cor da urina: \_\_\_\_\_

Noctúria 1.Sim 2.Não 9.NI

Alterações gastrointestinais: 1. Diarréia 2. Constipação 3.Flatulência 4.Náuseas 5. Vômitos  
6.Azia 7. Rfluxo gastroesofágico 8.Eructação 9. Disfagia 10. Odinofagia 11. Sem  
alterações

Outros: \_\_\_\_\_

## 2. Antecedentes e Fatores de Risco:

Diagnósticos de base e comorbidades:

Sedentarismo 1.Sim 2.Não 9.NI

Atividade física 1.Sim 2.Não 9.NI Qual? \_\_\_\_\_ Por quanto tempo? \_\_\_\_\_

Atividade física de acordo com IPAQ: 1. Muito ativo 2. Ativo 3. Irregularmente ativo 4.

Sedentário Estresse 1.Sim 2.Não 9.NI

HAS 1.Sim 2.Não 9.NI Em TTO? 1.Sim 2.Não 9.NI Regular? \_\_\_\_\_

DM tipo 1 1.Sim 2.Não 9.NI / DM tipo 2 1.Sim 2.Não 9.NI

Dislipidemia 1.Sim 2.Não 9.NI

AVE hemorrágico 1.Sim 2.Não 9.NI Recente? \_\_\_\_\_

AVE isquêmico 1.Sim 2.Não 9.NI Recente? \_\_\_\_\_

AVE não especificado 1.Sim 2.Não 9.NI Recente? \_\_\_\_\_

Angina instável 1.Sim 2.Não 9.NI Insuf. coronar. Crônica 1.Sim 2.Não 9.NI

IAM prévio 1.Sim 2.Não 9.NI Recente

Arritmias / Distúrbios de condução? 1.Sim 2.Não 9.NI ~

Dçs valvares moderadas a graves? 1.Sim 2.Não 9.NI

Outras doenças: \_\_\_\_\_

Hist. familiar de DAC 1.Sim 2.Não 9.NI Hist. Familiar de DCV 1.Sim 2.Não 9.NI Hist.

Familiar de alterações na tireóide 1.Sim 2.Não 9.NI Hist. Familiar de diabetes 1.Sim 2.Não

9.NI Hist. Familiar de dislipidemia 1.Sim 2.Não 9.NI Hist. Familiar de obesidade 1.Sim

2.Não 9.NI Hist. Familiar de doença renal 1.Sim 2.Não 9.NI

## 3. Exame Físico

PA: \_\_\_\_\_ X \_\_\_\_\_ mmHg FC: \_\_\_\_\_ bpm Peso: \_\_\_\_\_ Kg Altura: \_\_\_\_\_ cm

IMC: \_\_\_\_\_ Kg/m<sup>2</sup>

Dispnéico 1.Sim 2.Não9.NI / Edema 1.Sim 2.Não9.NI

Nível de consciência: 1.vigíl 2.sonolento3.torporoso 4.coma 9.NI

Orientação: 1.orientado 2.desorientado9.NI

Aparelho Cardio-Vascular: Bulhas? 1.Norm 2.Hipo 3.Hiper 9.NI B3?

Ritmo regular? 1.Sim 2.Não9.NI / B4? \_\_\_\_

Sopro? 1.Sistólico 2.Diastólico3.Não 9.NI Foco? 1.aórtico 2.mitral3.tricúspide 4.pulmonar  
5.aórtico acessório 6.pancardíaco 9.NI Quantas cruzes em 6? 1. 1 2. 2 3. 3 4. 4 5. 5 6. 6  
9.NI Turgência jugular patológica? 1.Sim 2.Não9.NI

Pulsos periféricos? 1.Amplo/Normal 2.Reduzido/Alterado\* 9.NI \* Que região?  
\_\_\_\_\_

Sopro carotídeo? 1.Sim 2.Não9.NI Aparelho Respiratório: Estertores? 1.Sim 2.Não9.NI

**O Médico:** \_\_\_\_\_

**O Coordenador da Pesquisa:** \_\_\_\_\_

**DATA:** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_



## ANEXO 4

## Protocolo coleta de dados

Nº de Registo: \_\_\_\_\_

Bilhete de Identidade nº: \_\_\_\_\_

## PROTOCOLO COLETA DE DADOS

## I. IDENTIFICAÇÃO

Data da 1ª consulta: \_\_/\_\_/\_\_(dd/mm/aaaa). Data da 2ª consulta \_\_/\_\_/\_\_(dd/mm/aaaa)

1. Nome do paciente: \_\_\_\_\_ 2. B.I. nº \_\_\_\_\_

3. Data de nascimento: \_\_/\_\_/\_\_(dd/mm/aaaa) 4. Idade: \_\_\_\_ (em anos) (não calcule, transcreva)

5. Gênero: \_\_\_\_ Masculino/Feminino 6. Cor da pele: \_\_\_\_ Branca/Mestiça/Negra/Outra

7. Endereço: \_\_\_\_\_ (bairro, município, província)

8. Telefone 1: \_\_\_\_\_ Telefone 2: \_\_\_\_\_

## II. CONDIÇÕES SÓCIO-ECONÔMICAS

9. Escolaridade: 1. Analfabeto \_\_ 1º ciclo \_\_ Classe (1ª classe à 9ª classe), 2º ciclo \_\_ Classe (9ª classe à 13ª classe), Formação Superior \_\_ (Graduação Universitária), Formação Pós-graduada \_\_ (Pós-graduação).;

10. Trabalha ou Trabalhava? 1. Sim \_\_ 2. Não \_\_ 3. Aposentado \_\_ 4. Doméstica(o) \_\_ 5. Estudante \_\_

11. Profissão: \_\_\_\_\_ 12. Ocupação: \_\_\_\_\_

13. Renda familiar: \_\_\_\_\_ (Unidade de medida – Kwanzas) 2. Salários mínimos \_\_\_\_\_

14. Renda individual: \_\_\_\_\_ (Unidade de medida – Kwanzas) 2. Salários mínimos \_\_\_\_\_

## III. PRESSÃO ARTERIAL (Segundo os critérios das Diretrizes de 2017 para manejo da hipertensão arterial em cuidados primários nos Países de Língua Portuguesa)

**1ª CONSULTA**

1ª MEDIÇÃO: Data \_\_/\_\_/\_\_; Hora: \_\_\_\_:\_\_\_\_

Em pé – 15. PAS (mmHg): \_\_/\_\_; 16. PAD (mmHg): \_\_/\_\_; 17. PAM: (mmHg): \_\_/\_\_\_\_

2ª MEDIÇÃO: Data \_\_/\_\_/\_\_; Hora: \_\_\_\_:\_\_\_\_

Sentado 18. PAS (mmHg): \_\_/\_\_; 19. PAD (mmHg): \_\_/\_\_; 20. PAM: (mmHg): \_\_/\_\_\_\_

3ª MEDIÇÃO: Data \_\_/\_\_/\_\_; Hora: \_\_\_\_:\_\_\_\_

Deitado 21. PAS (mmHg): \_\_/\_\_; 22. PAD (mmHg): \_\_/\_\_; 23. PAM: (mmHg): \_\_/\_\_\_\_

**2ª CONSULTA**

**1ª MEDIÇÃO:** Data \_\_ / \_\_ / \_\_; Hora: \_\_:\_\_

**Em pé – 24.PAS** (mmHg): \_\_/\_\_; **25. PAD** (mmHg): \_\_/\_\_; **26. PAM:** (mmHg): \_\_/\_\_\_

**2ª MEDIÇÃO:** Data \_\_ / \_\_ / \_\_; Hora: \_\_:\_\_

**Sentado 27.PAS** (mmHg): \_\_/\_\_; **28. PAD** (mmHg): \_\_/\_\_; **29. PAM:** (mmHg): \_\_/\_\_\_

**3ª MEDIÇÃO:** Data \_\_ / \_\_ / \_\_; Hora: \_\_:\_\_

**Deitado 30.PAS** (mmHg): \_\_/\_\_; **31. PAD** (mmHg): \_\_/\_\_; **32. PAM:** (mmHg): \_\_/\_\_\_

#### IV. FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES

##### 33.História Familiar (Parente (Pt) – Pai (P), Mãe (M), Irmãos(Ir), Avós(A))

Pt.1 \_\_\_ **DAC:** \_\_\_ Sim/Não **AVC:** \_\_\_ Sim/Não Morte súbita: \_\_\_ Sim/Não **Desconhece:** \_\_\_

Pt.2 \_\_\_ **DAC:** \_\_\_ Sim/Não **AVC:** \_\_\_ Sim/Não Morte súbita: \_\_\_ Sim/Não **Desconhece:** \_\_\_

Pt.3 \_\_\_ **DAC:** \_\_\_ Sim/Não **AVC:** \_\_\_ Sim/Não Morte súbita: \_\_\_ Sim/Não **Desconhece:** \_\_\_

**34.Diabetes Mellitus:** \_\_\_ Sim/Não/Desconhece Tempo de doença: \_\_\_\_\_ (anos)

**35.HAS:** \_\_\_ Sim/Não/Desconhece Tempo de doença: \_\_\_\_\_ (anos)

**36.Dislipidemia:** \_\_\_ Sim/Não/Desconhece Tempo de doença: \_\_\_\_\_ (anos)

**37. Obesidade:** \_\_\_ Sim/Não/Desconhece Tempo de doença: \_\_\_\_\_ (anos)

**38. Peso** (Kg): \_\_; **31. Altura** (Cm) \_\_; **32. IMC** (Kg/m<sup>2</sup>sup. corp.): \_\_; **33. Circ. Abdom.** (Cm): \_\_\_\_\_;

**39. Circ Quadril:** \_\_\_\_\_ (cm)

**40. Tabagismo:** \_\_\_ Sim/Não/Desconhece **Tempo:** \_\_ (anos) Quantidade: \_\_\_ (cigarros/dia)

**41. Sedentarismo:** \_\_\_\_\_ Sim/Não/Desconhece

#### V. EXAMES LABORATORIAIS

**BIOQUÍMICOS**

42. Glicemia (mg/dl): \_\_\_\_\_ ; 43. Colesterol Total (mg/dl): \_\_\_\_\_ ; 44. HDL-C (mg/dl): \_\_\_\_\_ ; 45. LDL-C (mg/dl): \_\_\_\_\_ ; 46. Triglic. (mg/dl): \_\_\_\_\_ ; 47. Creat (mg/dl): \_\_\_\_\_ ; 48. Ureia (mg/dl): \_\_\_\_\_ . 49. PCRus (mg/dl): \_\_\_\_\_

### IMUNOLÓGICOS

50. Tempo de confirmação diagnóstica positiva para o VIH: \_\_\_\_\_ anos/ \_\_\_\_\_ meses;

51. Contagem de T CD4: \_\_\_\_\_ células/mm<sup>3</sup>.

52. Carga Viral: \_\_\_\_\_ cop RNA/mL

## VI. TARV

### 54. ESQUEMA ALTERNATIVO

IDADE	53. ESQUEMA PREFERENCIAL	Intolerância ou toxicidade TDF	ou Intolerância ou toxicidade ao EFV	ou Impossibilidade de uso de TDF e EFV	de
Adultos e Adolescentes (> 35 KG)	— TDF+3TC/FTC+EFV	— AZT+3TC EFV	— TDF+3TC+ATV/r	— AZT+3TC+ATV/r	
		— ABC+3TC+EFV	— TDF+3TC+LPV/r	— AZT+3TC+LPV/r	
		— ddl+3TC+EFV	— TDF+3TC+NVP	— AZT+3TC+NVP	
				— ABC+3TC+ATV/r	
				— ABC+3TC+LPV/r	
				— ABC+3TC+NVP	
				— ddl+3TC+ATV/r	
				— ddl+3TC+LPV/r	
				—	

Recomendações para início de TARV em adultos (inclusive gestantes) e adolescentes de 10 a 19 anos e com peso > 35 Kg.

**Fonte:** Normas de Tratamento Antiretroviral. Instituto Nacional de Luta Contra o SIDA. Ministério da Saúde de Angola. 4ª Edição. 2015.

## VII. ELETROCARDIOGRAMA :

Fez? \_\_\_\_\_ Sim/Não      Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (dd/mm/aaaa)

**55. Ritmo:** \_\_\_\_\_ **56. Eixo:** \_\_\_\_\_ **57. FC:** \_\_\_\_\_

**58. Arritmias/ Distúrbios de condução:** \_\_\_ Sim/Não **59. Se sim, qual?** \_\_\_\_\_

**60. Aumento AE:** \_\_\_ Sim/Não **61. Aumento AD:** \_\_\_ Sim/Não

**62. BAV** \_\_\_ 1ºgrau/2ºgrau/3º grau/T **63. BRD:** \_\_\_ Sim/Não; **64. BRE:** \_\_\_ Sim/Não; **65. BDAS:** \_\_\_ Sim/Não

**66. HVE:** \_\_\_ Sim/Não      **67. HVD:** \_\_\_ Sim/Não      **68. Seg ST:** \_\_\_ Normal/Infra/Supra

**69. Onda T:** \_\_\_ Normal/Negativa e simétrica      **70. Intervalo QT:** \_\_\_ Normal/aumentado

**71. ECG:** \_\_\_\_\_ normal/alterado

**72. Diagnóstico:** \_\_\_\_\_

## VIII. ECOCARDIOGRÁMA

**73. AE (mm):** \_\_\_\_\_ **74 SIV IV(mm) :** \_\_\_\_\_; **75 PP (mm):** \_\_\_\_\_; **76 DDVE (mm):** \_\_\_\_\_;

**77 DSVE(mm):** \_\_\_\_\_; **78 FE (%)**: \_\_\_\_\_; **79. Função Sistólica:** Normal \_\_\_; Disfunç. leve \_\_\_; Disfunç. mod. \_\_\_; Disfunç. grave. \_\_\_\_\_;

**80 Hipocinesia difusa:** \_\_\_ Sim/Não; **81. Hipocinesia:** \_\_\_ Sim/Não – Segmentos:

\_\_\_\_\_ ; **82. Acinesia:** \_\_\_\_\_

**83. Função Diastólica:** Normal \_\_\_\_; Disf. Grau 1 \_\_\_\_; Disf. Grau 2 \_\_\_\_; Disf. Grau 3 \_\_\_\_

**84. Valvulopatias mod./graves:** \_\_\_\_ Sim/Não; Se sim, Quais? \_\_\_\_\_

**85. PSAP:** Normal \_\_\_\_; Hipt. Pulm. Leve \_\_\_\_; Hipt. Pulm. mod. \_\_\_\_; Hipt. Pulm. grave \_\_\_\_;

**86. Pericárdio:** Normal: \_\_\_\_; Derrame Leve \_\_\_\_; Derrame mod. \_\_\_\_; Derrame importante \_\_\_\_;

**87. Diagnóstico Ecocardiográfico :** \_\_\_\_\_;

**88. Outros Diagnósticos :** \_\_\_\_\_.

### XIX. ULTRASONOGRAFIA DE ARTÉRIAS CARÓTIDAS

		Espessura (mm)	média-íntima	Presença de Placa	
		Normal	Aumentada	Sim	Não
<b>Artéria Direita</b>	<b>carótida</b>				
		c. comum - Terço Proximal			
		c. comum - Terço Médio			
		c. comum - Terço distal (bulbo)			
		a. c. Interna			
		a. c. Externa			
<b>Artéria Esquerda</b>	<b>carótida</b>				
		c. comum - Terço Proximal			
		c. comum - Terço Médio			
		c. comum - Terço distal (bulbo)			
		a. c. Interna			
		a. c. Externa			

O Pesquisador: \_\_\_\_\_

O Coordenador da Pesquisa: \_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

## ANEXO 5

## Parecer do Comité de Ética do Ministério da Saúde de Angola



REPÚBLICA DE ANGOLA  
MINISTÉRIO DA SAÚDE

COMITÉ DE ÉTICA

PARECER N.º 10 /2020

Sobre o projecto de pesquisa intitulado «Frequência de Factores de Risco Cardiovascular e Doença Cardíaca em Pacientes Infectados por HIV seguidos num Centro de Atendimento e Testagem Voluntária em Benguela/Angola», submetido a este Comité pelo Sr. Benedito Hernani da Silva Quinta, aluno matriculado no Programa de Pós-Graduação em Cardiologia no Instituto de Cardiologia Edson Saad, da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

A leitura e análise do projecto em epígrafe permitiu ao Comité de Ética constatar a pretensão em contribuir na actualização de conhecimento e das informações referentes ao contexto epidemiológico podendo identificar os factores de risco cardiovascular que possam estar associados a portadores do VIH, contribuindo desta forma para o estabelecimento de medidas preventivas bem como a avaliação rotineira do risco cardiovascular no acompanhamento clínico dos pacientes com infecção por VIH.

O projecto enquadra-se na iniciativa e estratégia do Ministério da Saúde na melhoria de acções de prevenção e promoção da saúde dos angolanos. As questões de ética relativamente às amostras usadas estão acauteladas e o Comité considera o protocolo do estudo «**aprovado**», autorizando o aluno a desenvolver as suas actividades para responder ao questionamento levantado.

Luanda, aos 19 de Fevereiro de 2020.

A PRESIDENTE DO CE  
  
Joana Filipa Machado de Moraes