

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**CONCORDÂNCIA DOS ESCORES DE RISCO
CARDIOVASCULAR EM INDIVÍDUOS INFECTADOS
PELO HIV E HCV**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Paula Rubin Facco Librelotto

Santa Maria – RS
2016

**CONCORDÂNCIA DOS ESCORES DE RISCO
CARDIOVASCULAR EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO
HIV E HCV**

Paula Rubin Facco Librelotto

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, Área de Concentração em promoção e Tecnologia em saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências da Saúde**.

Orientadora: Maristela de Oliveira Beck

Santa Maria, RS, Brasil
2016

Facco Librelotto, Paula
CONCORDÂNCIA DOS ESCORES DE RISCO
CARDIOVASCULAR EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV E
HCV/ Paula Facco Librelotto. – 2016
86p,;30cm

Orientadora: Maristela de Oliveira Beck
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação
em Ciências da Saúde, RS, 2016.

1. HIV 2. Hepatite C 3. Escore de Risco Cardiovascular 4.
Escore de Risco de Framingham 5. Escore de Risco de Reynolds
6. Escore de Risco Global I de Oliveira Beck, Maristela II Título

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**À comissão examinadora, abaixo assinada, aprova a dissertação de
Mestrado**

**CONCORDÂNCIA DOS ESCORES DE RISCO CARDIOVASCULAR
EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV E HCV**

Elaborada por

Paula Rubin Facco Librelotto

Como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Ciências da Saúde

COMISSÃO EXAMINADORA

Maristela de Oliveira Beck, Dr.
(Orientadora)

Fabio Lopes Pedro, Dr. (UNIFRA)

Alexandre Vargas Schwarzbald, Dr. (UFSM)

Diego Chemelo, Dr. (UFSM) - Suplente

Santa Maria, 12 de agosto de 2016.

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a Deus, agradecendo-lhe por ser presença constante em minha vida, por ser meu guia nas dificuldades, por me trazer tranquilidade e luz nas decisões e me permitir poder exercer esse dom que é a medicina.

Dedico a minha família por ser o pilar de minha vida. Meu pai Paulo a força, minha mãe Sandra a proteção e meus irmãos Jonas e Josiane o aconchego. Sem vocês eu nada seria. Agradeço o apoio emocional e financeiro para que meus sonhos sejam nossos, e sejam possíveis!

Dedico ao meu incansável Marido Rafael, por ser amigo, paciente, presente mesmo na distância. Agradeço o apoio incondicional, a compreensão e o seu amor.

Dedico aos meus colegas de residência médica em Infectologia pelo companheirismo e aos meus mestres pelos ensinamentos e exemplos durante esse período.

Em especial dedico a minha orientadora Dra. Maristela de Oliveira Beck e minha colega Helen Minussi Cezimbra por serem protagonistas desse projeto e me orientarem na execução do mesmo.

Não poderia deixar de dedicar e agradecer a todos os pacientes que confiaram em mim e proporcionaram que esse trabalho existisse.

“Quando você cuida de alguém que realmente está precisando, você vira um herói. Porque o arquétipo de herói é a pessoa que, se precisar, enfrenta a escuridão e segue com amor e coragem porque acredita que algo pode ser mudado para melhor”

Patch Adams

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Mestrado em Ciências da Saúde
Universidade Federal de Santa Maria

CONCORDÂNCIA DOS ESCORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV E HCV

AUTORA: PAULA RUBIN FACCO LIBRELOTTO
ORIENTADOR: MARISTELA DE OLIVEIRA BECK

Santa Maria, agosto de 2016.

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é uma doença pandêmica grave, emergente, considerada um dos maiores problemas de saúde mundial. A introdução da terapia antirretroviral de alta eficácia permitiu a redução da deficiência imunológica causada pelo vírus, diminuição da morbimortalidade associadas a SIDA e, conseqüentemente, o aumento da expectativa de vida. O envelhecimento dessa população tem sido acompanhado por elevado risco cardiovascular, sendo que os mecanismos responsáveis por este aumento não são totalmente esclarecidos. Acredita-se que o processo inflamatório crônico gerado pelo vírus HIV e da hepatite C (HCV), as alterações metabólicas relacionados aos vírus e a terapia antirretroviral estejam relacionados a morbimortalidade cardiovascular. Conhecer o risco cardiovascular desses pacientes através da aplicação de escores de risco clínicos é importante, a fim de planejar possíveis intervenções que possam reduzi-lo. Esse estudo transversal avaliou a prevalência do risco cardiovascular em 128 pacientes, divididos em três grupos: 52 pacientes com monoinfecção pelo HIV, 33 monoinfectados pelo HCV, 33 coinfectados HIV/HCV, no Hospital Universitário de Santa Maria – Brasil. Para isso, foram aplicados diferentes escores clínicos de risco: Escore de Risco de Framingham (ERF), Escore de Risco de Reynolds (ERR) e Escore de Risco Global (ERG). Foram avaliadas a concordância e a correlação entre os métodos e o percentual de pacientes que foram reclassificados após a aplicação dos diferentes escores. A prevalência de risco cardiovascular entre toda a população estudada foi 8,7% pelo ERF, 4,3% pelo ERR e 48,1% pelo ERG. Os pacientes HCV apresentaram maior prevalência de risco quando comparado aos demais pacientes. O ERF classificou mais pacientes como baixo risco em todos os subgrupos da população, sugerindo ser um escore que subestime o risco na população HIV e HCV. No nosso estudo 9,6% da população monoinfectada pelo HIV teve risco de moderado a alto pelo ERF, enquanto 50% teve risco de moderado a alto pelo ERG, demonstrando que dependendo do método utilizado para avaliação do risco, os pacientes são reclassificados, o que implica em diferentes medidas e intervenções de prevenção. Os escores de risco tiveram fraca concordância e correlação entre si, independente do subgrupo avaliado. Esse estudo enfatiza a necessidade de se criar escores de risco específicos para a população HIV.

Palavras-chaves: HIV, Hepatite C, Escore de Risco Cardiovascular, Escore de Risco de Framingham, Escore de Risco de Reynolds e Escore de Risco Global.

ABSTRACT

**Master's oh Health Science Dissertation
Graduate Health Science Program
Federal University of Santa Maria**

CONCORDANCE OF CARDIOVASCULAR RISK SCORE IN HIV AND HCV INFECTED INDIVIDUALS.

AUTORA: PAULA RUBIN FACCO LIBRELOTTO

ORIENTADOR: MARISTELA DE OLIVEIRA BECK

Santa Maria, august 2016.

The Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) caused by the human immunodeficiency virus (HIV) is a serious, emergent, pandemic disease, considered of the biggest problems in the world. The introduction of Highly Active Antirretroviral Therapy (HAART) allowed immune deficiency reduction caused by the virus, decrease morbidity associated with AIDS and, consequently, the increased life expectancy. The aging of this population has been accompanied by high cardiovascular risk, and the mechanisms responsible for this increase are not entirely clear. It is believed that chronic inflammation generated by the HIV virus and hepatitis C virus (HCV), the metabolic changes related to the viruses and antiretroviral therapy are related to the cardiovascular morbidity and mortality. Knowing the cardiovascular risk of these patients through the use of clinical risk scores is important in order to plan possible interventions which can reduce the risks. This transversal study evaluated the prevalence of cardiovascular risk in 128 patients divided into three groups: 52 patients with monoinfected by HIV, 33 subjects with monoinfection by HCV, 33 subjects coinfecting by HIV / HCV, at the University Hospital of Santa Maria - Brazil. For that, different clinical risk scores were applied: the Framingham Risk Score (FRS), the Reynolds Risk Score (RRS) and Global Risk Score (GRS). We evaluated the concordance and correlation between the methods and the percentage of patients who were reclassified after the application of different scores. The prevalence of cardiovascular risk among all the populations studied was 8.7% for FRS, 4.3% for RRS and 48.1% for GRS. HCV patients showed higher risk prevalence when compared to other patients. FRS classified more patients as low risk in all population subgroups, suggesting that it is a score that underestimates the risk for HIV and HCV populations. At our study, 9.6% of HIV monoinfected population had moderate to high risk according to FRS, while 50% had moderate to high risk of the GRS, showing that depending on the method used to assessment the risk, patients are reclassified, which implies in different measures and prevention interventions. The risk scores were weak concordance and correlation with each other, independent of the evaluated subgroup. This study emphasizes the need to establish specific risk scores for the HIV population.

Keywords: HIV, Hepatitis C, risk cardiovascular score, Framingham Risk Score, Score Reynolds Risk and Global Risk Score.

LISTA DE SIGLAS

AIDS – do inglês, *acquired immunodeficiency syndrome*, Síndrome da Imunodeficiência Humana (SIDA)

AVC – Acidente Vascular Cerebral

ACC/AHA - do inglês, *American College of Cardiology/American Heart Association*

CD4 – do inglês, *cluster of differentiation*

CT – Colesterol Total

DAC – Doença Arterial Coronariana

DCV – Doença Cardiovascular

D.A.D Study - do inglês, *The Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs Study*

DEPE – Direção de Ensino Pesquisa e Extensão

DM – Diabetes Mellitus

DST- Doença sexualmente transmissíveis

ESC - do inglês, *European Society of Cardiology*, Sociedade Europeia de Aterosclerose

EAS - do inglês, *European Atherosclerosis Society*, Sociedade Europeia de Cardiologia

EACS - do inglês, *European AIDS Clinical Society*

ERF - Escore de Risco de Framingham

ERG - Escore de Risco Global

ERR - Escore de Risco de Reynolds

EUA – Estados Unidos da América

HAART – do inglês, *Highly Active Antiretroviral Therapy*, Terapia Antiretroviral de Alta Eficácia

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL – do inglês, *High Density Lipoproteins*

HCV- Vírus da hepatite C

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HOMA-IR – do inglês, Homeostatic Model Assessment

HSH - Homens que fazem sexo com homens

HUSM – Hospital Universitário de Santa Maria

IAM - Infarto Agudo do Miocárdio

IP - Inibidores de protease

ITRN - inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeos

ITRNN - inibidores da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos

PaS – Pressão arterial Sistólica

PCR – Proteína C Reativa

PROCAM – do inglês, *The Prospective Cardiovascular Münster Study*

RCV – Risco Cardiovascular

RS – Rio Grande do Sul

SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia

SCORE – do inglês, *The SCORE Project*”

SINAM – Sistema Nacional de Atendimento Médico

TARV – Terapia Antirretroviral

UFMS – Universidade Federal de Santa Maria

UNIFRA – Centro Universitário Franciscano

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 Justificativa	12
1.2 Objetivos	14
1.2.1 Objetivo Geral	14
1.2.2 Objetivos Específicos	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 Epidemia do HIV	15
2.1.1 Modificações com a Introdução da Terapia Antirretroviral	16
2.2 Coinfecção HIV/HCV	17
2.3 Doença cardiovascular em pacientes vivendo com HIV	18
2.3.1 Epidemiologia da Doença Cardiovascular	18
2.4 Etiopatogênese da aterosclerose no HIV	21
2.4.1 Processo inflamatório viral crônico	22
2.4.2 Alterações metabólicas do HIV	23
2.4.3 Papel da Terapia antirretroviral	24
2.4.4 Influência da Coinfecção	25
2.5 Escores para Avaliação do Risco Cardiovascular	29
2.6 Escores de Risco na população vivendo com HIV	31
3 METODOLOGIA	36
3.1 Delineamento	36
3.2 População em estudo	36
3.2.1 Critérios de inclusão	36
3.2.2 Critérios de exclusão	37
3.3 Procedimento	37
3.4 Análise Estatística	39
3.5 Considerações Éticas	40
4 RESULTADOS	41
5 DISCUSSÃO	48
6 CONCLUSÃO	52
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
9. APÊNDICE	62
10. ANEXO	64
11. ARTIGO	67

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é uma doença pandêmica grave, emergente, considerada um dos maiores problemas de saúde mundial. Estima-se que no mundo 36 milhões de pessoas entre homens, mulheres e crianças estão infectadas pelo HIV. Desde a publicação dos primeiros relatos de infecção pelo vírus há 30 anos, o HIV vem disseminando-se mundialmente, com comportamento dinâmico, afetando todas as faixas etárias, gêneros, classes sociais, independente da escolaridade ou opção sexual (Unaid, 2014).

Com a terapia antirretroviral essa infecção tornou-se uma doença crônica, que embora não seja curável, passou a ser tratável. Este fato permitiu o aumento da expectativa de vida e que esses pacientes estejam sujeitos a doenças graves, como doença renal, neoplasias, e especialmente as doenças cardiovasculares.

A doença coronariana tem se destacado entre as principais complicações não-SIDA, com incidências entre 9% e 20% nos pacientes HIV-positivos em países desenvolvidos (Petoumenos e Worm, 2011). Conhecer os fatores de risco relacionados com essa patologia tem despertado pesquisas a fim de planejar intervenções que possam reduzir os riscos, principalmente para as doenças cardiovasculares nos pacientes portadores de HIV.

1.1 Justificativa

Apesar do crescente número de estudos sobre a avaliação do risco cardiovascular na população geral, se faz necessário investigar a complementação dessa avaliação em subgrupos específicos como pacientes HIV e portadores do vírus da hepatite C (HCV). É crescente o

interesse dos pesquisadores em desvendar o comportamento dos fatores de risco cardiovasculares nestas populações e tentar validar técnicas para o diagnóstico e tratamento preventivo destes fatores. Além disso, o número de publicações brasileiras acerca do assunto em paciente HIV/SIDA e coinfectados com HCV é escassa, e as evidências do aumento de morte nesses pacientes por doenças cardiovasculares (DCV) indicam a necessidade de se desenvolver equações de risco específicas para essa população. É de vital importância conhecer as características da população local portadora de HIV e HCV, para podermos fornecer as melhores medidas preventivas.

O Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), órgão integrante da Universidade Federal de Santa Maria, é referência em saúde pelo Sistema Único de Saúde para um total de 45 municípios do sul do Brasil. A instituição atua como hospital-escola com sua atenção voltada para o desenvolvimento do ensino, da pesquisa e assistência em saúde de qualidade. Entre tantas especialidades oferecidas pelo hospital, o Serviço de Doenças Infecciosas, tem se tornado referência no atendimento em infectologia, DST (doenças sexualmente transmissíveis) e SIDA.

Surge então a necessidade de se avaliar o perfil cardiovascular em pacientes HIV, HCV e coinfectados do Serviço de Doenças Infecciosas do HUSM. Para isso, utilizamos diferentes escores clínicos de risco, a fim de conhecer a prevalência do risco nessa população e poder viabilizar uma melhor adequação do manejo dos fatores de risco associados, a fim de diminuir, no presente, as repercussões clínicas destas patologias, e no futuro servir de base para novos estudos que possam validar métodos clínicos de avaliação para subgrupos de pacientes específicos.

1.2 Objetivo

1.2.1 Objetivo geral:

Avaliar a prevalência do risco cardiovascular através de diferentes escores clínicos em pacientes HIV, HCV e coinfectados HIV/HCV em acompanhamento ambulatorial no Hospital Universitário de Santa Maria.

1.2.2 Objetivos específicos:

- Avaliar a concordância da classificação do risco cardiovascular pelos diferentes escores clínicos: Escore de Risco de Framingham (ERF), Escore de Risco de Reynolds (ERR), Escore de Risco Global (ERG) em pacientes portadores de HIV, HCV e coinfectados.
- Avaliar a correlação entre os diferentes escores clínicos: Escore de Risco de Framingham, Escore de Risco de Reynolds, Escore de Risco Global em pacientes portadores de HIV, HCV e coinfectados.
- Avaliar o percentual de pacientes que serão reclassificados após a aplicação dos diferentes escores clínicos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Epidemia do HIV

Desde a publicação dos primeiros relatos de infecção pelo vírus há 30 anos, o HIV vem se disseminando mundialmente. Dados de 2015 estimam 36,9 milhões de pessoas entre homens, mulheres e crianças estão infectadas pelo HIV. Calcula-se que 0,8% dos adultos com idade entre 15-49 anos estão vivendo com HIV em todo o mundo (Unaid, 2015). O número de novas infecções tem apresentado declínio na maioria dos países, houve 2,1 milhões de novos casos de HIV em 2013, um declínio de 38% quando comparado com o ano de 2001 (Unaid, 2014).

Cabe ressaltar que os dados variam consideravelmente entre os países e regiões, sendo o continente africano o mais afetado, um em cada 20 adultos são portadores de HIV. Na América Latina 1,6 milhões de pessoas vivem com HIV, 75% dos casos então concentrados nos seguintes países: Brasil, Colômbia, México e Venezuela. Nesse continente tem havido um processo lento de queda nos novos casos, houve uma redução de apenas 3% entre 2005 e 2013. Discordando dessas estimativas, o Brasil, que é o país com o maior número de pessoas vivendo com o HIV na região, as novas infecções aumentaram em 11% (Unaid, 2014).

O Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde do Brasil estimou que aproximadamente 734 mil pessoas viviam com HIV/SIDA no ano de 2014 (Ministério Da Saúde - Secretaria De Vigilância Em Saúde - Departamento de Dst, 2014). O que tem se observado no cenário brasileiro é que algumas populações são mais afetadas que

outras. Estima-se que entre 0,4% e 0,7% da população geral esteja vivendo com HIV, entre homens gays e outros homens que fazem sexo com homens (HSH) essa proporção cresce para 10,5%, além de se observar um risco aumentado entre os usuários de drogas e as profissionais do sexo (Unaid, 2014).

No Brasil há uma distribuição desproporcional dos casos de AIDS, sendo que as regiões sudeste e sul correspondem respectivamente 53,8% e 20,0% do total de casos identificados de 1980 até junho de 2015. O maior coeficiente de mortalidade entre as Unidades da Federação é do Rio Grande do Sul (RS), 10,6 para cada 100 mil habitantes e Porto Alegre é a capital que lidera o ranking de altas taxas de mortalidade, sendo quase cinco vezes maior que a média nacional. No entanto, o estado do Rio Grande do Sul vem apresentando tendência significativa de queda nesse coeficiente ao longo dos últimos dez anos. Entre os 100 municípios brasileiros com o maior número de notificações de casos de AIDS, a cidade de Santa Maria ocupa a 27ª posição, cerca de 39,3 casos por 100.000 habitantes (Ministério Da Saúde - Secretaria De Vigilância Em Saúde - Departamento de Dst, 2015).

Entre todos esses dados alarmantes, tem se observado que menos pessoas estão morrendo de doenças relacionadas à SIDA. Em 2013, houve 1,5 milhões de mortes relacionadas em todo o mundo, uma queda de 35% desde 2005, quando o maior número de mortes foi registrado. Nos últimos três anos, mortes relacionadas à SIDA caíram 19%, o que representa o maior declínio nos últimos 10 anos (Unaid, 2014).

2.1.1 Modificações com a Introdução da Terapia Antirretroviral

O número de pessoas que morrem de causas relacionadas à SIDA começou a declinar em meados da década de 2000 devido à implementação da *Highly Active Antirretroviral Therapy* - Terapia Antirretroviral de Alta Eficácia (HAART), demonstrando um declínio constante ao longo dos anos (May *et al*, 2006). A terapia antirretroviral consiste na combinação de drogas pertencentes a diferentes classes de antirretrovirais, entre eles, os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN), os inibidores de protease (IP),

inibidores da fusão, inibidores da integrase. No Brasil, o esquema de primeira linha (terapia inicial) para pacientes vivendo com HIV, recomendado pelo Ministério da Saúde, inclui combinações de três antirretrovirais, sendo dois ITRN associados a um ITRNN (Saúde, 2013).

Introdução da HAART permitiu a atenuação acentuada da deficiência imunológica causada pelo vírus, proporcionando queda da carga viral e aumento das células CD4, levando a diminuição da morbidade e mortalidade associadas a SIDA (Esser *et al.*, 2013). Conseqüentemente, observamos o aumento da expectativa de vida e da qualidade de vida desses pacientes. Dados estimam que em 2015, mais de 50% dos portadores do vírus teriam idade acima dos 50 anos, nos Estados Unidos (Petoumenos e Worm, 2011). Por outro lado, as causas de morte não relacionadas à SIDA aumentaram de 7% para 32 a 42% nos pacientes HIV em uso de HAART (Chen *et al.*, 2009), evidenciando o envelhecimento dessa população.

No Brasil, a partir de 1991, foi iniciada a implantação da política de acesso aos antirretrovirais e em 1996, foram adotadas políticas de saúde para a melhoria do atendimento aos portadores de HIV/SIDA, permitindo acesso universal e gratuito da população à terapia (Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de Dst, 2014). Atualmente o Brasil tem uma das maiores coberturas de tratamento antirretroviral entre os países de média e baixa renda, com aproximadamente metade das pessoas vivendo com HIV recebendo TARV, enquanto que a média global é de 41% (Un aids, 2014).

2.2 Coinfecção HIV/HCV

Hepatite C é uma doença viral crônica de evolução silenciosa ou oligossintomática, frequentemente associada ao HIV. A similaridade das vias de transmissão (uso de drogas, transfusão, transmissão sexual) do HCV e do HIV faz com que a coinfecção por esses vírus seja frequente. Dos 35 milhões de pessoas que vivem com o HIV, dois a quatro milhões são portadores de hepatite B e quatro a cinco milhões têm infecção por hepatite C (Un aids, 2014). Estima-se que 25% das pessoas que vivem com HIV são coinfectados nos Estados Unidos

(Control, March 2014). Dados brasileiros do Ministério da Saúde apontam que em 2010, 10,3% dos casos de hepatite C notificados no Sistema Nacional de Atendimento Médico (Sinan), estavam associados ao HIV/SIDA (Ministério Da Saúde - Secretaria De Vigilância em Saúde - Departamento de Dst, 2014).

Com a introdução da terapia antirretroviral para HIV e consequente restauração do sistema imune, o aumento da sobrevivência desses pacientes aumentou o período de exposição ao HCV. Sabe-se que o HIV influencia na progressão da hepatite C crônica, potencializa os efeitos deletérios do HCV, causando aumento da viremia, alteração da resposta inflamatória, piora da função hepática e favorece a progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular (Chen *et al.*, 2009; Operskalski e Kovacs, 2011; (Unaid, 2014). A coinfeção com hepatite C em pacientes vivendo com HIV também está associada a um maior risco de óbito por outras causas não-SIDA (Floris-Moore *et al.*, 2007; Bedimo *et al.*, 2010; Fernandez-Montero *et al.*, 2015). Estima-se que o risco global de morte para pacientes coinfectados HIV/HCV em comparação com doentes monoinfectados pelo HIV aumenta cerca de 35% (Chen *et al.*, 2009).

2.3 Doença cardiovascular em pacientes vivendo com HIV

2.3.1 Epidemiologia da Doença Cardiovascular:

As doenças do aparelho circulatório estão entre as principais causas de morte no mundo, e no Brasil a mortalidade relacionada à Doença Cardiovascular (DCV), em 2011, representou 28,6% das 1.170.498 mortes ocorridas no país. O infarto agudo do miocárdio (IAM) e a insuficiência cardíaca foram responsáveis por 39,1% dessas mortes. Nas últimas décadas, em especial nas regiões sul e sudeste, tem-se observado queda da mortalidade por

essas causas, e esse mesmo comportamento também foi observado na Europa e Estados Unidos (Gauí *et al.*, 2014).

O evento coronariano agudo é a primeira manifestação da doença aterosclerótica na maioria dos pacientes, sendo crucial a identificação dos grupos que estão mais propensos a esse evento, para poder agir na prevenção do mesmo. Fatores de risco para DCV vêm sendo descritos de longa data, fatores como tabagismo, dislipidemia, diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e idade avançada já estão bem estabelecidos na literatura. (Esser *et al.*, 2013; Savès *et al.*, 2003; Xavier *et al.*, 2013)

Nas pessoas vivendo com HIV, o aumento da sobrevida trouxe relevância para o risco de eventos cardiovasculares. Os riscos de DCV aterosclerótica, mais especificamente representado por doença aterosclerótica coronariana (DAC), começaram a se destacar entre as principais complicações não-SIDA, com incidências entre 9% e 20% nos pacientes HIV-positivos em países desenvolvidos (Petoumenos e Worm, 2011). Em meados dos anos 90, houve ênfase em relatos de IAM nos pacientes jovens infectados com o HIV e a possível associação entre a infecção pelo vírus e um aumento de 40 a 80% no risco cardiovascular (Friis-Moller *et al.*, 2003; Triant *et al.*, 2007; Petoumenos e Worm, 2011; Vilela *et al.*, 2011; Bavinger *et al.*, 2013; Esser *et al.*, 2013; Freiberg *et al.*, 2013; P *et al.*, 2013; Klein *et al.*, 2015). No Brasil, um levantamento realizado na cidade de Porto Alegre – RS, demonstrou que 51,3% dos pacientes em acompanhamento ambulatorial apresentavam algum risco cardiovascular, sendo considerado como risco elevado em 24,6% e muito elevado em 26,7% (Kroll *et al.*, 2012).

Pacientes vivendo com HIV, quando comparado à população geral, apresentam maior prevalência de fatores de risco tradicionais para DCV, como DM, HAS, dislipidemia, síndrome metabólica e tabagismo. Uma coorte americana prospectiva comparou pacientes HIV com idades entre 50 anos ou mais, com a população em geral e avaliou dados sobre DCV, função cognitiva, parâmetros antropométricos e laboratoriais. Quando comparados aos controles, as pessoas infectadas pelo HIV apresentaram maior prevalência de HAS (54% x 38%), hipertrigliceridemia (51% x 33%), densidade mineral óssea baixa (39% x 0%), maior lipodistrofia e uso de medicação anti-hipertensiva e hipolipemiantes (para todos $p < 0,05$) (Onen *et al.*, 2010).

A prevalência do tabagismo também é maior na população HIV do que na população geral, havendo variações de prevalência na literatura. Importante estudo multicêntrico internacional estimou que 51,5% das pessoas vivendo com HIV eram usuárias de tabaco (Friis-Moller *et al.*, 2003). Estudo americano de 2009, comparando à população adulta, evidenciou que 20,6% dos pacientes eram tabagistas, e que os adultos com HIV eram quase duas vezes mais propensos a fumar e menos propensos a parar de fumar. Diversos fatores estão provavelmente contribuindo para a epidemia do tabaco no HIV, entre eles, fatores psicossociais como etnia, nível inferior de escolaridade, nível de pobreza, consumo de drogas ilícitas e depressão. (Mdodo *et al.*, 2015).

Dados americanos publicados em 2013, referentes a uma coorte prospectiva de 82.459 veteranos do programa “*Veterans Aging Cohort Study Cohort Virtual (CCVA-VC)*”, comparou pessoas infectados com não infectados pelo HIV. Nesse estudo, 33% eram infectados pelo HIV, e verificou-se um maior risco de DCV nos pacientes portadores do vírus (Freiberg *et al.*, 2013). Referente a essa mesma coorte, outra análise avaliou somente pacientes sem fatores de risco tradicionais para DCV (DM, tabagismo, colesterol total, pressão arterial, uso de estatinas e anti-hipertensivos) comparando os infectados com não-infectados. E no seguimento de 5,9 anos, verificou-se que os veteranos infectados pelo HIV tiveram duas vezes mais chance de IAM do que os não infectados e que na presença de algum desses fatores tradicionais o risco aumentava de duas a sete vezes (Paisible *et al.*, 2015).

Outro estudo americano, realizado entre 1996 e 2009, com 22.081 pacientes HIV e 230.069 controles, demonstrou um risco aumentado para IAM de 44% nos indivíduos HIV, comparado a não portadores do vírus, independente dos fatores de risco tradicionais. Foi documentado também que a imunodeficiência associada ao HIV, mas não os níveis de carga viral, contribuíram para esse aumento do risco. Em pacientes com CD4 inferior a 200 células/mL o risco foi independentemente maior para IAM, enquanto os pacientes com diagnóstico de HIV recente e CD4 superior a 500 células/mL, a taxa de IAM foi a mesma dos controles (Silverberg *et al.*, 2014). Isso também foi demonstrado em outras populações não americanas, como na França (Lang *et al.*, 2012).

Dados da prevalência de DCV variam entre as populações, inclusive ao se avaliar os fatores sexo e idade. Uma população americana composta por 122 indivíduos infectados pelo HIV (112 em uso de terapia antirretroviral) com idade maior ou igual a 50 anos, foi avaliada em um estudo do tipo caso-controle (1:1) quanto ao risco cardiovascular. Foi utilizado o

escore de risco de Framingham para comparar com a população geral e evidenciaram uma mediana de risco cardiovascular de 10% para os homens e de 2% para mulheres para os dois grupos (Onen *et al.*, 2010). Outra coorte americana portadora de HIV (cerca de 70% em uso de terapia antirretroviral) composta por 217 homens e 79 mulheres com média de idade de 45,3 anos, foi avaliada utilizando o ERF. Os autores identificaram que nos indivíduos com idade menor que 50 anos, o risco cardiovascular era maior nos homens e nos participantes com idade maior ou igual a 50 anos o risco cardiovascular era semelhante entre os sexos, com 32,8% dos homens e 32,0% das mulheres em situação de médio a alto risco cardiovascular (> 10%) (Pullinger *et al.*, 2010).

Porem, apesar dos riscos de DCV serem elevados nessa população, estudos tem informado declínio na incidência de IAM e de DCV em pacientes HIV positivos ao longo dos anos. Estudo retrospectivo com 36,766 pacientes do “*Veterans Affairs*” conduzido entre 1993 e 2001, observaram que após a introdução de HAART, a taxa de admissão por doença cardiovascular ou cerebrovascular diminuiu de 1,7 por 100 pacientes/ano em 1995, para 0,9 por 100 pacientes/ano em 2001, e a taxa global de morte diminuiu de maneira constante, de 21,3 por 100 pacientes/ano em 1995 para cinco por 100 pacientes/ano, em 2001 (Bozzette *et al.*, 2003). Outro estudo revisou dados coletados entre os membros de planos de saúde *Kaiser* da Califórnia entre 1996 e 2011, observou que a diminuição da incidência de IAM em portadores de HIV estava relacionada: ao início precoce da HAART que resultou em menor incidência de imunodeficiência grave, as terapias antirretrovirais com menos efeito sobre os lipídios e a um melhor controle dos fatores de risco tradicionais para DCV (Klein *et al.*, 2015).

2.4 Etiopatogênese da aterosclerose no HIV

Os mecanismos que levam ao aumento do risco cardiovascular não são claros, mas estão associados ao processo inflamatório crônico gerado pelo vírus HIV, ao envelhecimento

do paciente, as alterações metabólicas relacionados ao vírus e a HAART, como dislipidemia, resistência a insulina, aumento da gordura abdominal, principalmente relacionada os Inibidores da Protease (Esser *et al.*, 2013), e a combinações entre esses diversos fatores (Friis-Moller *et al.*, 2003; D'ascenzo *et al.*, 2012; Bavinger *et al.*, 2013; P *et al.*, 2013).

2.4.1 Processo inflamatório viral crônico

Estudos observacionais referem que aterosclerose pode ser dependente de um papel direto do vírus HIV e das desregulações imunológicas causada pela infecção crônica do HIV. Várias observações em estudos de patofisiologia em seres humanos e animais levaram à formulação da hipótese que a disfunção endotelial pelo HIV é o primeiro passo na aterosclerose (Savès *et al.*, 2003; Shahbaz *et al.*, 2015; Sklar *et al.*, 2003).

A patogênese entre associações do estado imunológico, ou contagem de CD4 com a DCV não é conhecida. Acredita-se que o endotélio vascular está continuamente exposto a estímulos induzidos pelo HIV na corrente sanguínea. Estes estímulos incluem células T CD4+, monócitos e macrófagos infectados pelo HIV, vírus HIV livres, proteínas virais (gp120, Tat, Nef) e citocinas inflamatórias induzidas pelo vírus (interleucina, fator de necrose tumoral). Nos doentes infectados pelo HIV há uma elevada aderência dos leucócitos ao endotélio e uma “*up-regulation*” das moléculas de adesão, levando à ativação da inflamação da parede dos vasos. Todas estas variações levam à disfunção endotelial que é vista como o elo de ligação entre infecção, inflamação e aterosclerose.

Discute-se que a contagem de CD4 e carga viral teriam influencia ou seriam preditores de evento cardíaco. Um estudo americano evidenciou que o estado imunológico confere maior risco de IAM nos pacientes com carga viral superior a 500 cópias/mL e contagem de CD4 inferior a 200 células/mL, além disso, o estudo demonstrou que mesmo nos pacientes com carga viral menor que 500 cópias/mL o risco permanecia elevado (Freiberg *et al.*, 2013). Outros estudos sugerem que o adequado controle da carga viral e a manutenção de uma boa

contagem de CD4 possam ser protetores contra o risco de eventos cardiovasculares (Lang *et al.*, 2012; Silverberg *et al.*, 2014).

2.4.2 Alterações metabólicas do HIV

As alterações metabólicas são comumente encontradas em pacientes portadores de HIV ou em uso de TARV. A descrição de lipodistrofia associada ao HIV, caracterizada por hipertrofia do tecido adiposo dorso-cervical (também conhecida como “giba de búfalo”), aumento da medida da cintura abdominal, aumento de tamanho das mamas, bem como lipoatrofia da face, nádegas e membros, junto com proeminência das veias superficiais das extremidades, foi primeiramente descrita em 1998 (Carr *et al.*, 1998).

Sabe-se que a infecção pelo HIV tem um impacto substancial sobre os lipídeos do sangue. Muitos estudos têm referido que o perfil lipídico de um paciente HIV/SIDA pode mudar na dependência do seu estado de saúde, e que pacientes com infecção pelo HIV sem sinais de SIDA ou com SIDA mas sem sinais de infecção em atividade cursam com maiores elevações dos triglicerídeos e redução do colesterol HDL (Grunfeld *et al.*, 1992). A infecção pelo HIV com replicação viral não controlada tem sido relatada como fator de risco independente para alterações lipídicas (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e redução do colesterol HDL) capazes de elevar o risco cardiovascular. Isso foi demonstrado em uma população de 419 pacientes portadores de HIV em que os altos níveis de CD4 foram associados a elevados níveis de HDL e a presença de carga viral detectável foi associada a níveis baixos de HDL e altos de LDL e triglicerídeos (El-Sadr *et al.*, 2005).

A síndrome metabólica é uma combinação de fatores de risco para DCV e DM, e tem sido relatada como frequente em pacientes vivendo com HIV, com prevalência em torno de 30% e com a frequência crescente de 42,5% naqueles com mais de 50 anos de idade (Pullinger *et al.*, 2010). Em estudo realizado no Hospital Universitário de Santa Maria- Brasil, foi identificado que síndrome metabólica estava presente em 26% da população HIV e em 30% em pacientes com coinfeção HIV/HCV (Cezimbra *et al.*, 2013). Além disso, a síndrome metabólica tem sido relacionada a níveis baixos de carga viral. As mulheres portadoras do vírus têm apresentado maior frequência de obesidade abdominal (59,5%) e hiperglicemia do

que os homens, porém ao avaliar os níveis de colesterol HDL não houve diferença em relação ao gênero (Pullinger *et al.*, 2010).

2.4.3 Papel da Terapia Antirretroviral

A associação entre a terapia antirretroviral e o risco cardiovascular tem sido relatada frequentemente (Friis-Moller *et al.*, 2003; Vilela *et al.*, 2011; D'ascenzo *et al.*, 2012; P *et al.*, 2013). O uso da TARV é fortemente associado à lipodistrofia, e sabe-se que as alterações antropométricas e metabólicas podem ocorrer como efeito adverso dessa em pacientes HIV.

A dislipidemia que se desenvolve durante o tratamento antirretroviral tem sido caracterizada por um aumento nos níveis de colesterol total, colesterol LDL, triglicerídeos e redução do colesterol HDL (Stein *et al.*, 2001; Baker *et al.*, 2009). O efeito varia de acordo com as diferentes classes de HAART, predominando nos inibidores da protease (Stein *et al.*, 2001; Friis-Moller *et al.*, 2007). Enquanto este efeito colateral induzido pela droga foi muito comum com os antirretrovirais mais antigos, como indinavir, isso se tornou muito menos problemático com as novas drogas e não tem sido observado com os Inibidores da Transcriptase Reversa não análogos dos nucleotídeos (Friis-Moller *et al.*, 2007).

Um dos maiores estudos já realizados para avaliar a relação entre HAART e o risco cardiovascular em pacientes HIV foi o *Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D.A.D Study)*. Foi um estudo observacional prospectivo que incluiu 23.428 pacientes infectados pelo HIV, composto de 11 coortes, seguidos entre dezembro a abril de 2001 em 21 países. Foi encontrado uma maior incidência de IAM nos usuários de antirretrovirais de forma independente (Friis-Moller *et al.*, 2003; Law *et al.*, 2006; Friis-Moller *et al.*, 2007; Friis-Moller *et al.*, 2010). Demonstrou-se nessa coorte que a combinação de três drogas e o maior período de exposição a elas estava associada a esse aumento do risco. Nos pacientes com pelo menos seis anos de exposição à terapia antirretroviral, houve um aumento na incidência de infarto do miocárdio em 26% por ano de exposição ao tratamento antirretroviral, sendo que entre as drogas em uso estava um inibidor da protease (Friis-Moller *et al.*, 2003; Triant *et al.*, 2007; D'ascenzo *et al.*, 2012).

Os dados acima foram reproduzidos em outras populações infectadas. Um estudo transversal evidenciou que indivíduos infectados pelo HIV em uso de TARV, contendo inibidor da protease apresentavam um maior risco de eventos cardiovasculares em cinco anos, quando comparados a indivíduos não infectados, sendo de 1,2 para homens e 1,6 para mulheres (Saves *et al.*, 2003). Dados franceses também demonstraram a influência dos inibidores de protease sobre o risco de DCV (Lang *et al.*, 2012) (Saves *et al.*, 2003).

No Brasil, 319 pacientes tratados com TARV, atendidos em São Paulo, foram acompanhados por 18 meses. A amostra final incluiu 215 pacientes tratados com HAART e 69 pacientes virgens de tratamento. Os níveis lipídicos foram analisados e observou-se que os valores médios de colesterol total, colesterol HDL, triglicérides e glicose foram mais altos no grupo HAART do que no grupo não-HAART. Além disso, os pacientes em vigência de HAART apresentavam maior frequência de risco cardiovascular moderado a alto (>10%), mas sem diferença estatística (11% vs 4%, $p=0,296$) (Silva *et al.*, 2009).

Como visto, pacientes portadores de HIV/SIDA não tratados com antirretrovirais apresentam maior risco de complicações relacionadas à SIDA, e também tem risco para doenças cardiovasculares devido as alterações causadas pelo próprio vírus. Sabemos que a terapia antirretroviral produz alterações metabólicas e que essas elevam o risco cardiovascular, porém os seus benefícios claramente superam qualquer alteração metabólica observada nos pacientes HIV/SIDA sem tratamento ao longo do tempo (Baker *et al.*, 2009), o que torna o seu uso indispensável.

2.4.4 Influência da Coinfecção

A doença hepática é a principal causa de óbito em coinfetados HIV/HCV, porém outras patologias como a doença renal, eventos cardiovasculares e alguns tipos de câncer estão emergindo, como demonstrado em algumas populações na Europa e nos EUA (Operskalski e Kovacs, 2011; Soriano *et al.*, 2013). No entanto, chama atenção o aumento do número de casos de DCV na presença de coinfecção, e acredita-se que estes achados estejam

relacionados tanto pelo advento da HAART e prolongamento do tempo de vida do paciente como já discutido, bem como pela influência direta do vírus da hepatite C, o que tem sido questionada e investigada nos últimos anos.

O risco aumentado de DCV em pacientes coinfetados HIV/HCV e monoinfetados HCV quando comparado à população geral tem sido evidente através dos marcadores de DCV e da maior frequência de eventos cardiovasculares relatados nesses pacientes em idades mais jovens (Kakinami *et al.*, 2013). O HCV também é capaz de induzir o desenvolvimento de alterações metabólicas como resistência insulínica e DM nos seus portadores (Friis-Moller *et al.*, 2003). Estes dados corroboram com a teoria de que vários fatores associados (dislipidemia, hipertensão, tabagismo), podem aumentar o risco de DCV entre pessoas com infecções virais.

Na coinfeção, como já dito anteriormente, o HIV contribui para a progressão da hepatite C, piora a resposta ao tratamento com interferon, aumenta a mortalidade geral e a mortalidade por causa hepática. Além disso, o HCV potencializa os efeitos hepatotóxicos da HAART e alterações metabólicas como resistência insulínica e DM (Friis-Moller *et al.*, 2003; Vilela *et al.*, 2011). Isso foi demonstrado por alguns estudos ao relatar que pacientes HCV monoinfetados apresentam níveis mais altos de citocinas pró-inflamatórias, aumento da presença de placas carotídeas em comparação à doentes monoinfetados pelo HIV, ou controles não infectados, fornecendo evidências adicionais da associação da hepatite C crônica e DCV (Kakinami *et al.*, 2013). Alguns estudos observacionais sugerem que a infecção crônica pelo HCV está associada de forma independente ao aumento de risco de doenças cardiovasculares e, assim, a coinfeção HIV/HCV poderia agravar o risco de DCV (Chew *et al.*, 2015).

O reconhecimento de que a infecção crônica pelo HCV, através da ativação imune persistente e dos fenômenos inflamatórios, pode contribuir para manifestações extra-hepáticas e mortalidade, aumentou ainda mais o interesse para o tratamento da hepatite C, o mais cedo possível, sem limitar terapia para indivíduos com doença hepática avançada (Soriano *et al.*, 2013).

Além das alterações relacionadas à inflamação crônica, as alterações metabólicas são frequentes em portadores de HCV, e estão associadas a menores níveis de colesterol total,

baixos níveis de colesterol LDL e presença de resistência insulínica (Bedimo *et al.*, 2006; Floris-Moore *et al.*, 2007; Bedimo *et al.*, 2010; Kohli *et al.*, 2015).

Em estudo, realizado em nosso serviço, identificou que ao utilizar a fórmula HOMA-IR (*Homeostatic model assessment*) pacientes coinfectados HIV/HCV apresentam valores alarmantes de resistência insulínica ($p=0,001$) quando comparados a monoinfectados. Quanto ao perfil lipídico dos participantes, foi observado que coinfectados apresentavam os menores níveis de colesterol total em relação aos monoinfectados HIV e HCV ($p=0,01$). Portadores de HCV monoinfectados ou coinfectados foram associados a níveis mais baixos de colesterol LDL ($p=0,031$), e monoinfectados HCV tiveram valores de triglicédeos mais baixos ($p=0,003$). Isso sugere que a presença de resistência insulínica e um perfil lipídico favorável, podem gerar fator de confusão no diagnóstico de síndrome metabólica (Beck *et al.*, 2015).

Outro estudo analisou os perfis lipídicos de pacientes HIV e um subgrupo de pacientes HCV atendidos em um Centro Médico em Dallas – EUA, entre 2003 e 2004. Nessa análise foi possível avaliar que entre os doentes infectados com HIV, a coinfecção com HCV foi associada a um risco menor de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Além disso, a taxa de dislipidemia foi menor entre monoinfectados HCV do que coinfectados. Concluindo que a coinfecção com HCV é preditor independente de menores taxas de dislipidemia entre os pacientes infectados pelo HIV (Bedimo *et al.*, 2006). Coinfecção pelo HCV parece conferir um grau de proteção contra complicações lipídicas relacionadas com HAART (Cooper *et al.*, 2007). Como visto sabe-se que o HCV é capaz de alterar o perfil lipídico, porém não está claro como isso afeta os desfechos cardiovasculares.

Outra análise avaliou o risco de IAM e doença cerebrovascular em uma população de veteranos norte-americanos infectados pelo HIV, em uso de TARV, entre 1996-2004. Observou-se que a coinfecção HIV/HCV foi associada com menores taxas de hipercolesterolemia, mas elevadas taxas de hipertensão, DM e tabagismo. A frequência de IAM e DCV foram significativamente maiores entre coinfectados HIV/HCV do que o monoinfectados pelo HIV. Esses dados sugerem que na era da HAART, a coinfecção com HCV está associada a um risco de DCV com tendência ao aumento do risco de IAM entre os pacientes infectados pelo HIV (Bedimo *et al.*, 2010).

Um estudo retrospectivo foi realizado para avaliar a influência de coinfecção com HCV em relação ao risco de eventos cardiovasculares em 1136 pacientes HIV. Durante um

período médio de 79,4 meses, três pacientes morreram devido à doença cardiovascular, enquanto 29 sofreram o primeiro episódio de isquemia coronária ou acidente vascular cerebral. Os pacientes coinfectados HIV/HCV tiveram uma maior incidência de eventos cardiovasculares do que HIV monoinfectados. A hepatite C crônica foi associada de forma independente ao aumento do risco de doença cardiovascular em pacientes infectados pelo HIV (Fernandez-Montero *et al.*, 2015). Infecção crônica de HCV também já foi associada a maior incidência de doença cardiovascular subclínica, através da avaliação da presença de placa aterosclerótica coronariana medida por tomografia computadorizada coronariana em relação a controles (Mckibben *et al.*, 2015).

2.5 Escores para Avaliação do Risco Cardiovascular

Algumas diretrizes começam a enfatizar a importância de pesquisar os fatores de risco cardiovascular em pacientes jovens e assintomáticos na população em geral e em alguns subgrupos. Para estimar a gravidade da doença cardiovascular, 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.

Diversos escores clínicos de avaliação de risco são usados como ferramenta na classificação dos eventos, muitos já validados para a população geral como Escore de Risco de Framingham (ERF), Escore de Risco de Reynolds (ERR), Escore de Risco Global (ERG), *Prospective Cardiovascular Münster* (PROCAM), SCORE (Knobel *et al.*, 2007; Vrentzos *et al.*, 2007; Moreira Guimaraes *et al.*, 2010; Edwards-Jackson *et al.*, 2011; Nery *et al.*, 2013; Begovac *et al.*, 2015). Todos desenvolvidos a partir de dados de populações de indivíduos adultos, de ambos os sexos, em sua maioria oriundos de países da Europa e dos Estados Unidos.

Para a população geral, recomendações para avaliação cardiovascular seguem diretrizes elaboradas por diferentes sociedades. As mais recentes e de relevada importância, foram elaboradas pela American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) em 2013 (Stone *et al.*, 2013) que orienta o uso de da equação *Pooled Cohort* para avaliação do risco cardiovascular. A elaborada pela Sociedade Europeia de Cardiologia e Sociedade Europeia de Aterosclerose (ESC/EAS) (Catapano *et al.*, 2011) que recomendam o uso do SCORE.

No Brasil, a V Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (Xavier *et al.*, 2013), elaborada pelo Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, recomenda para a população em geral o uso do Escore de Risco Global (ERG) (Viera e Sheridan, 2010) para avaliação do risco de IAM, acidente vascular encefálico, insuficiência vascular periférica e insuficiência cardíaca em 10 anos, associado a um escore de Risco pelo Tempo de Vida para estimar o risco ao longo da vida em indivíduos acima de 45 anos. A justificativa para o emprego de um escore de curto prazo e outro de longo prazo é o fato de que grande parte das mulheres e de homens adultos jovens encontra-se na faixa de baixo risco predito em curto prazo, no entanto, parte destes continuará sendo de baixo risco, enquanto outra parte será de alto risco predito ao longo da vida. Assim, a abordagem do risco pelo tempo de vida pode ser usada para melhorar a motivação de indivíduos com baixo risco predito em curto prazo, mas com alto risco predito em longo prazo, e intensificar as mudanças de estilo de vida e o controle de fatores de risco (Simão *et al.*, 2013; Xavier *et al.*, 2013). (Anexo 1).

Através desse escore são avaliados idade, sexo, tabagismo, diabetes mellitus, níveis de colesterol total, colesterol HDL e pressão arterial sistólica. São considerados de baixo risco aqueles com probabilidade < 5% de apresentarem os principais eventos cardiovasculares em 10 anos. São considerados de risco moderado, homens com risco calculado $\geq 5\%$ e $\leq 20\%$ e mulheres com risco calculado $\geq 5\%$ e $\leq 10\%$ de ocorrência de algum dos eventos citados. São considerados de alto risco, aqueles com risco calculado > 20% para homens e >10% para mulheres no período de 10 anos.

A maioria dos escores clínicos de RCV deriva de estudos de coorte que avaliaram populações não portadoras de HIV/SIDA, mas foram utilizados nestas populações pela falta de escore específico, sendo que o ERF, que é oriundo de população americana não HIV, o

mais amplamente utilizado (Guimarães et al. 2010; Knobel et al. 2007; Law et al. 2006; Lima et al. 2009; May et al. 2007; Onen et al. 2010; Pullinger et al. 2010; Pupulin et al. 2008; Silva et al. 2009; Vrentzos et al. 2007).

O Escore de Risco de Framingham é um modelo estatístico multivariado que utiliza a idade, sexo, história de tabagismo, pressão arterial, nível de colesterol total e colesterol HDL (*High Density Lipoproteins*), para estimar o risco de evento coronariano entre os indivíduos sem doença arterial coronariana previamente diagnosticada. (D'agostino *et al.*, 2001; Xavier *et al.*, 2013). O ERF (1991) foi desenvolvido para prever risco de doença coronariana (IAM ou morte coronariana), no período de dez anos, em indivíduos com 20 anos ou mais que não apresentavam doença cardíaca ou diabetes. Este escore é derivado de dados da coorte americana dos anos 50, *The Framingham Heart Study*, e tem sido amplamente utilizado em populações vivendo com o HIV. (Anexo 2)

São considerados como de risco baixo aqueles com probabilidade menor que 10%, de risco moderado aqueles com probabilidade entre 10 e 20% e de risco alto aqueles com probabilidade maior do que 20%. Indivíduos portadores de diabetes são classificados como de alto risco (D'Agostino *et al.*, 2001).

Entre tantos outros escores de risco citados, há o score de Risco de Reynolds (ERR) que foi o primeiro e único escore a utilizar um marcador de inflamação para estimativa do risco cardiovascular, a proteína C Reativa. O ERR foi desenvolvido e validado para estimativa de risco de eventos cardiovasculares (IAM, acidente vascular encefálico, revascularização do miocárdio e morte cardiovascular), em dez anos, em mulheres a partir dos dados do *Women's Health Study*, uma coorte americana composta por mulheres com idade maior ou igual a 45 anos sem doença coronariana e câncer, no início do estudo, em 2007. Este escore utiliza os fatores de risco tradicionais (sexo, idade, tabagismo, pressão arterial sistólica, colesterol total e colesterol HDL) e outros dois fatores de risco, a história familiar de infarto do miocárdio em parentes do primeiro grau antes dos 60 anos e a proteína C reativa de alta sensibilidade (Ridker *et al.*, 2007). Em 2008, foi publicado o ERR para homens (Ridker *et al.*, 2008). Esse escore classifica os indivíduos em baixo (<5%), baixo a moderado (5% a <10%), moderado a alto (10% a <20%) e em alto risco ($\geq 20\%$). Até a presente data ainda não foi utilizado para avaliar o risco cardiovascular em população HIV.

O escore de risco *Prospective Cardiovascular Münster* (PROCAM) é derivado dos dados de 462 eventos coronarianos ocorridos em 18.460 homens e de 49 eventos ocorridos em 8.518 mulheres com idade entre 20 e 78 anos, seguidos por 11,7 anos na coorte *Prospective Cardiovascular Münster Study*, na Alemanha. Este escore permite calcular o risco de eventos coronarianos agudos (infarto do miocárdio fatal ou não fatal e morte coronária) em dez anos, em indivíduos sem diagnóstico prévio de aterosclerose com manifestação clínica. Este escore foi desenvolvido a partir de oito fatores de risco cardiovascular independentes, apresentados em ordem de importância: idade, colesterol LDL, tabagismo, colesterol HDL, pressão arterial sistólica, história familiar prematura de infarto do miocárdio, diabetes e triglicédeos. São considerados como de risco baixo aqueles com probabilidade menor que 10%, de risco intermediário aqueles com probabilidade entre 10 e 20% e de risco alto aqueles com probabilidade maior do que 20% (Assmann et al. 2002). O escore de risco de PROCAM foi desenvolvido para estimar o risco cardiovascular em população europeia não portadora do vírus HIV, mas tem sido utilizado nesta população para este fim. (Barros et al. 2010; Knobel et al. 2007; Vrentzos et al. 2007).

2.6 Escores de Risco na população vivendo com HIV

A prevenção de doenças cardiovasculares em pessoas infectadas pelo HIV é baseada principalmente nas recomendações para a população não infectada pelo vírus. Alguns estudos tem sugerido a necessidade de escores de risco direcionado a essa população (Friis-Moller *et al.*, 2003; Friis-Moller *et al.*, 2010; Friis-Moller *et al.*, 2015), que inclua outros fatores de risco associados como a HAART, na tentativa de identificar precocemente os pacientes sobre risco de DCV.

A possibilidade de se identificar e classificar o risco para eventos cardiovasculares em pacientes HIV e coinfectados pode propiciar a orientação de medidas terapêuticas precoces e apropriadas, levando a melhores resultados clínicos na prevenção de doenças

cardiovasculares. No entanto, importantes entidades e sociedades médicas como *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*, Sociedade Europeia de Cardiologia e Sociedade Europeia de Aterosclerose (ESC/EAS) e a Sociedade Brasileira de Cardiologia em sua V Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose não trazem nenhum tópico específico de recomendação para pacientes HIV/SIDA, nem para portadores de HCV ou coinfectados.

Entre tantos escores de risco cardiovascular a disposição para estratificação, o Escore de Risco de Framingham têm sido empregado na maioria dos estudos de incidência e prevalência em pacientes vivendo com HIV (Saúde, 2013) e tem sido indicado por entidades relacionadas ao tratamento do HIV. Na Europa, a *European AIDS Clinical Society (EACS)* (Society, 2015) e no Brasil, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Adultos Vivendo com HIV/AIDS elaborado pelo Ministério da Saúde (Saúde, 2013) recomendam o uso do ERF.

Porem, acredita-se que utilização de equações de risco cardiovasculares convencionais seja incerta nesses pacientes, entre vários questionamentos, estão: à associação estabelecida de DCV com drogas antirretrovirais (Friis-Moller *et al.*, 2003; Petoumenos e Worm, 2011; Bavinger *et al.*, 2013) e a idade média dos indivíduos infectados com HIV que é mais baixa do que a idade das populações para os quais foram desenvolvidos modelos de previsão de risco de DVC convencionais (Friis-Moller *et al.*, 2010). Há estudos sugerindo que o ERF subestimaria ligeiramente o risco de IAM em indivíduos HIV recebendo TARV (Friis-Moller *et al.*, 2003).

Acredita-se que equações de risco desenvolvidas a partir de uma população de pacientes infectados pelo HIV, incorporando parâmetros de risco cardiovascular coletados rotineiramente e exposição a drogas antirretroviral, poderia ser mais útil para estimar riscos de DCV, do que os modelos de previsão convencionais. Em 2010, o grupo do *The Data and Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study* (Friis-Moller *et al.*, 2010) desenvolveu um escore de avaliação do risco cardiovascular específico para a população HIV/SIDA, derivado da coorte que avaliou efeitos adversos da terapia antirretroviral em 22.625 pacientes seguidos por 4,8 anos. O escore de *D.A.D.*, como ficou conhecido, incorporou as variáveis clássicas de risco cardiovascular (gênero, idade, tabagismo atual e anterior, pressão arterial sistólica, colesterol total, colesterol HDL, história familiar de doença coronária em parente de primeiro grau e diabetes) e foi o primeiro escore a utilizar a história de exposição a drogas

antirretrovirais (uso atual de indinavir, lopinavir e abacavir e o tempo de uso de indinavir e lopinavir) na elaboração de uma equação específica para estimar de risco cardiovascular em indivíduos vivendo com o HIV. Diferente da maioria dos outros escores, a equação de *D.A.D* estima o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares no período de cinco anos, utiliza diferentes pontos de corte para estratificação do risco e incorpora variáveis anteriormente não utilizadas, apesar destas diferenças, este escore já foi comparado ao ERF para fins de calibração, validação e análise de acurácia porem, depende de validação externa.

Nesse estudo evidenciou-se que 34,7% dos indivíduos em uso de terapia antirretroviral estavam em situação de baixo risco cardiovascular (<1%), enquanto mais da metade, 53,5% encontrava-se no estrato de risco moderado ($\geq 1\%$ e $< 5\%$); 8,7% e 3,1% dos pacientes foram classificados como de alto ($\geq 5\%$ e $\leq 10\%$) e de muito alto ($> 10\%$) risco de desenvolver eventos cardiovasculares, em cinco anos. Comparado ao ERF, este modelo apresentou bom desempenho com “*area under the receiver-opertaing curve (AROC)*” de 0,783 (0,642 a 0,820) para IAM, 0,776 (0,670 a 0,818) para DAC e 0,769 (0,695 a 0,824) para doenças cardiovasculares. Ainda segundo os autores, o escore de *D.A.D* estimou com maior acurácia os eventos cardiovasculares, nos subgrupos, que o ERF (Friis-Moller *et al.*, 2010).

A fim de avaliar o desempenho de diferentes escores de riscos cardiovasculares, encontramos na literatura diversos estudos de comparação entre estes escores em pacientes HIV. Uma análise transversal de 254 pacientes infectados pelo HIV entre 40 e 79 anos que receberam a TARV durante pelo menos 12 meses em Belgrado e Zagreb em 2011, foram comparados por modelos de escore de risco cardiovascular de acordo com a indicação de diferentes sociedades científicas europeias: o ERF indicado pela EACS (Society, 2015), SCORE pela ESC/EAS (Catapano *et al.*, 2011), o *D.A.D* escore (Friis-Moller *et al.*, 2003; Friis-Moller *et al.*, 2010) e a equações de risco cardiovascular de *Pooled Cohort* pela ACC/AHA (Stone *et al.*, 2013). Ao avaliar a concordância, o escore *D.A.D* e *Pooled Cohort* tiveram melhor concordância em relação aos demais. Segundo essa análise a diretriz americana (ACC/AHA) recomendaria estatinas mais frequentemente do que as diretrizes europeias (ESC/EAS e EACS) para pacientes vivendo com HIV. Sugerindo que as recomendações atuais sobre o tratamento da dislipidemia devem ser aplicadas com cautela nessa população (Begovac *et al.*, 2015).

Em um estudo transversal de 785 pacientes HIV/SIDA da Holanda, Austrália e Tailândia foi avaliado o risco cardiovascular e a concordância entre diferentes escores. Foi

utilizando os ERF, escore de *Ramathibodi-Electricity Geneating Authority of Thailand* (Rama-EGAT) e o escore *D.A.D.* A prevalência de risco cardiovascular > 10% foi observada em 9,9% através do ERF, 2,1% no Rama-EGAT e 0,8% pelo escore *D.A.D.* O ERF estimou mais risco cardiovascular que os escores de Rama-EGAT e de *D.A.D.*, enquanto estes últimos apresentaram melhor concordância (Edwards-Jackson *et al.*, 2011).

Na Espanha, foi aplicado os ERF, PROCAM e SCORE para fins de comparação e identificaram do RCV em 760 pacientes HIV/SIDA. Desses 76,6% apresentaram baixo RCV segundo o ERF, enquanto que 15,1% e 8,3% apresentaram risco moderado e alto respectivamente. A avaliação do risco cardiovascular pelo escore PROCAM identificou que 90,1%, 4,9% e 5,7% estavam em baixo, médio e alto risco respectivamente. Para o SCORE, a distribuição foi de 88,6%, 3,0% e 8,4%. A concordância observada entre ERF e PROCAM foi de 84% (k 0,36; $p < 0,0001$), entre ERF e SCORE 83,4% (k 0,32; $p < 0,0001$) e entre PROCAM e SCORE 92,6% (k 0,46; $p < 0,0001$). Os autores relataram que o ERF classificou uma maior proporção de homens com moderado risco cardiovascular e uma menor porcentagem de baixo risco que os escores de PROCAM e SCORE, com significância estatística para ambos ($p < 0,0001$) (Knobel *et al.*, 2007).

Em Londres, foram avaliados 234 pacientes HIV/SIDA, quanto a proporção de pacientes dislipidêmicos em situação de alto risco cardiovascular ($\geq 20\%$) utilizando o ERF e PROCAM. Os autores encontraram que o ERF identificou uma maior proporção de indivíduos dislipidêmicos em situação de alto risco cardiovascular em relação ao escore de PROCAM, sugerindo que o ERF provavelmente conduz a uma maior indicação de tratamento. No entanto, de acordo com a literatura, mesmo a equação PROCAM pode sobrestimar risco (Vrentzos *et al.*, 2007).

Dados brasileiros de Minas Gerais compararam o desempenho dos ERF, PROCAM e SCORE, em estudo transversal que avaliou 220 pacientes infectados por HIV em tratamento ambulatorial em serviços de referência na cidade de Belo Horizonte. A prevalência de baixo, moderado e alto risco segundo o ERF foi de 75,9%, 20,4% e 3,7%, respectivamente. O escore de PROCAM classificou 90,9% como baixo risco, 6,6% e 2,5% como médio e alto risco. Para o escore de risco SCORE a distribuição foi de 95,8%, 2,3% e 1,9% para os estratos de baixo, médio e alto risco respectivamente. Foi observado moderada concordância entre ERF e PROCAM e entre PROCAM e SCORE. Os autores concluíram que o ERF identificou uma maior prevalência de pacientes com alto RCV (Moreira Guimaraes *et al.*, 2010).

Em São Paulo/Brasil, uma amostra composta por 87 pacientes HIV/SIDA em uso de TARV, em que 56,3% estavam sendo tratados com inibidores da protease, foi avaliado o RCV por diferentes escores. Foi identificado que 92%, 80,5% e 25,3% dos participantes apresentavam risco cardiovascular moderado ou alto (>10%) segundo ERF, ATPIII e PROCAM respectivamente, mostrando uma grande diferença na estimativa de risco por cada escore (Lima *et al.*, 2009).

Em Goiás/Brasil, outro estudo transversal com 294 pacientes com idade superior a 19 anos, evidenciou boa concordância para as previsões de risco produzidas pelas equações *D.A.D.*, ERF e PROCAM. A idade média dos participantes foi de 36,8 anos, 76,9% eram homens e 66,3% estavam em terapia antirretroviral. A maioria foi classificada como tendo baixo risco para eventos cardiovasculares pelos três escores (Nery *et al.*, 2013).

Poucos são os estudos comparando os diferentes escores de risco na população de coinfectados HIV/HCV com monoinfectados. Dada a complexa relação entre HCV, HIV e fatores de risco de DCV, acredita-se que alguns fatores de risco não são avaliados pelo ERF, e que isso possa subestimar o risco de DCV em pessoas monoinfectados pelo HCV e coinfectados HIV / HCV. Em uma coorte masculina em Los Angeles/EUA, foram avaliados 111.436 monoinfectados pelo HCV, 2.637 coinfectados, 1.616 HIV monoinfectados e 121.380 sem infecção viral (controles). Após ajuste para idade, raça/etnia, índice de massa corporal, doença renal crônica, uso de drogas e álcool, status do HIV, a infecção pelo HCV foi associada com menores valores no ERF em comparação a população não infectados pelo HCV. Sugerindo que o ERF poderia subestimar o risco de DCV em pessoas monoinfectados pelo HCV e coinfectados HIV/HCV (Chew *et al.*, 2015).

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento

Estudo transversal.

3.2 População em estudo

A população é proveniente do estudo “Prevalência de alterações metabólicas em pacientes infectados pelo HIV e HCV” (Cezimbra *et al.*, 2013), realizado no Hospital Universitário de Santa Maria, aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da UNIFRA com o número CAAE 00535211.0.0000.5306. Foram avaliados 128 pacientes portadores de HIV e HCV, em mono ou coinfeção por cada um dos vírus, procedentes do ambulatório de Doenças Infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria, entre 04 de julho de 2012 até 10 de julho de 2013. Os pacientes que aceitaram participar da pesquisa assinaram TCLC, foram submetidos a entrevistas, exame físico e antropométrico, exames laboratoriais e de imagem. Os dados foram digitados no programa *EpiInfo* versão 7.1.0.6 (CDC, Atlanta, GA, EUA) e foram armazenados no computador do serviço de Infectologia, na Sala 13 do Ambulatório A-HUSM, com senha, estando disponível apenas para os pesquisadores.

3.2.1 Critérios de inclusão:

a) Pacientes coinfectados com HIV e HCV, com sorologia anti-HIV reagente e sorologia anti-HCV reagente e PCR HCV RNA positivo, em acompanhamento ambulatorial e fora do tratamento HCV

b) Pacientes mono infectados para HIV, com sorologia anti-HIV reagente e sorologia anti-HCV não reagente e/ou PCR HCV RNA negativo, em acompanhamento ambulatorial

c) Pacientes mono infectados para HCV, com sorologia anti-HIV não reagente e sorologia anti-HCV reagente e PCR HCV RNA positivo, em acompanhamento ambulatorial e fora do tratamento para HCV

d) Idade superior a 18 anos

e) Ter assinado Termo de consentimento livre e esclarecido

3.2.2 Critérios de exclusão:

a) Gestação

b) Uso de hipolipemiante oral nos últimos 30 dias

c) Estar em tratamento atual com interferon e ribavirina ou término do tratamento em período inferior a 30 dias.

3.3 Procedimento

O Banco de dados citado anteriormente possui informações de 128 pacientes. Através do instrumento de coleta de dados (Apêndice 1) foram coletados os seguintes dados: número do prontuário, tipo de infecção (HIV, HCV, coinfeção HIV/HCV), idade, sexo, tabagismo, presença de DM, história familiar de DCV, nível de colesterol total e HDL, valor da PCR sérica, pressão arterial sistólica e tratamento para hipertensão.

Variáveis:

Idade: variável contínua (escala: anos completos)

Sexo: variável categórica dicotômica (escala: feminino, masculino)

Consumo de tabaco nos últimos 30 dias: variável dicotômica (escala sim ou não)

História familiar de cardiopatia isquêmica em parentesco de primeiro grau: variável dicotômica (escala sim ou não)

Diabetes mellitus: variável dicotômica (escala sim ou não)

Colesterol total: variável contínua (escala: mg/dL)

Colesterol HDL: variável contínua (escala: mg/dL)

Proteína C reativa: variável contínua (escala: mg/dL)

Pressão arterial sistólica: variável contínua (escala: mmHg)

Tratamento para hipertensão arterial sistêmica: variável dicotômica (escala sim ou não)

Após, foram calculados os três escores de risco para cada paciente: ERF, ERR, ERG.

Escore de Risco de Framingham (ERF): foram utilizadas as variáveis: idade, sexo, história de tabagismo, pressão arterial, nível de colesterol total e colesterol HDL para o cálculo conforme Anexo 2.

Foram considerados como de risco baixo aqueles com probabilidade menor que 10%, de risco intermediário aqueles com probabilidade entre 10 e 20% e de risco alto aqueles com probabilidade maior do que 20%. Indivíduos portadores de diabetes são classificados como de alto risco (D'Agostino *et al*, 2001).

Escore de Risco de Reynolds (ERR): utilizou-se os fatores de risco tradicionais (sexo, idade, tabagismo, pressão arterial sistólica, colesterol total e HDL colesterol) e outros dois fatores de risco, a história familiar de infarto do miocárdio em parentes do primeiro grau antes dos 60 anos e um marcador de inflamação, a proteína C reativa de alta sensibilidade (Ridker *et al.*, 2007). Esse escore está disponível para cálculo no site www.reynoldsriskscore.org.

Foram classificados como baixo risco (<5%), moderado (5% a <20%) e em alto risco ($\geq 20\%$).

Escore de Risco Global (ERG): foram avaliados idade, sexo, tabagismo, DM, níveis de colesterol total e HDL e pressão arterial sistólica, conforme disponível o Anexo 1. Considerados de baixo risco aqueles com probabilidade < 5% de apresentarem os principais eventos cardiovasculares em 10 anos. São considerados de risco moderado, homens com risco calculado $\geq 5\%$ e $\leq 20\%$ e mulheres com risco calculado $\geq 5\%$ e $\leq 10\%$ de ocorrência de algum dos eventos citados. São considerados de alto risco, aqueles com risco calculado > 20% para homens e >10% para mulheres no período de 10 anos.

3.4 Análise Estatística

Os dados da pesquisa foram digitados no programa *EpiInfo* versão 7.1.0.6 (CDC, Atlanta, GA, EUA). As análises foram conduzidas utilizando o programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS, versão 21.0, Chicago, IL, EUA). As variáveis contínuas foram apresentadas através de medidas de frequência (média, desvio padrão) e as categóricas através de proporção.

Foram consideradas variáveis dependentes o tipo de infecção (HIV, HCV ou HIV/HCV). E as variáveis independentes: idade, sexo, tabagismo, Diabetes mellitus, história familiar de doença cardiovascular, pressão arterial sistólica, colesterol total, colesterol HDL, proteína C reativa, tratamento para hipertensão arterial sistêmica, Escore de Risco de Framingham, Escore de Risco Reynolds, Escore de Risco Global.

A variância da variável dependente frente a variável dependente foi avaliada por meio da Análise de Variância (ANOVA). As variáveis contínuas com distribuição normal foram analisadas pela comparação de médias utilizando o teste T de Student. Para avaliação da distribuição de normalidade foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk, adotando-se diferença estatística com $p \leq 0,05$.

Foi estimada a concordância entre os escores de risco, utilizando o teste Kappa com intervalo de confiança de 95%, o qual foi classificado em sem concordância (valor inferior a 0,00), concordância pobre (valor entre 0,00 e 0,19), concordância fraca (valor entre 0,20 e 0,39), concordância moderada (valor entre 0,40 e 0,59), concordância substancial (valor entre 0,60 e 0,79) e concordância quase perfeita (valor entre 0,80 e 1,00) (Fleiss & Cohen 1969, 1973). E a correlação das escalas foi verificada pela correlação de Kendall's Tau, sendo classificada em fraca ($t = 0,00 - 0,39$), moderada ($t = 0,40 - 0,69$) e forte ($t = 0,70 - 1,00$).

3.5 Considerações Éticas

O estudo foi desenvolvido em conformidade com as normas internacionais de ética da Declaração de Helsinque, seguindo as recomendações da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde que norteia aspectos éticos sobre pesquisas em seres humanos no Brasil.

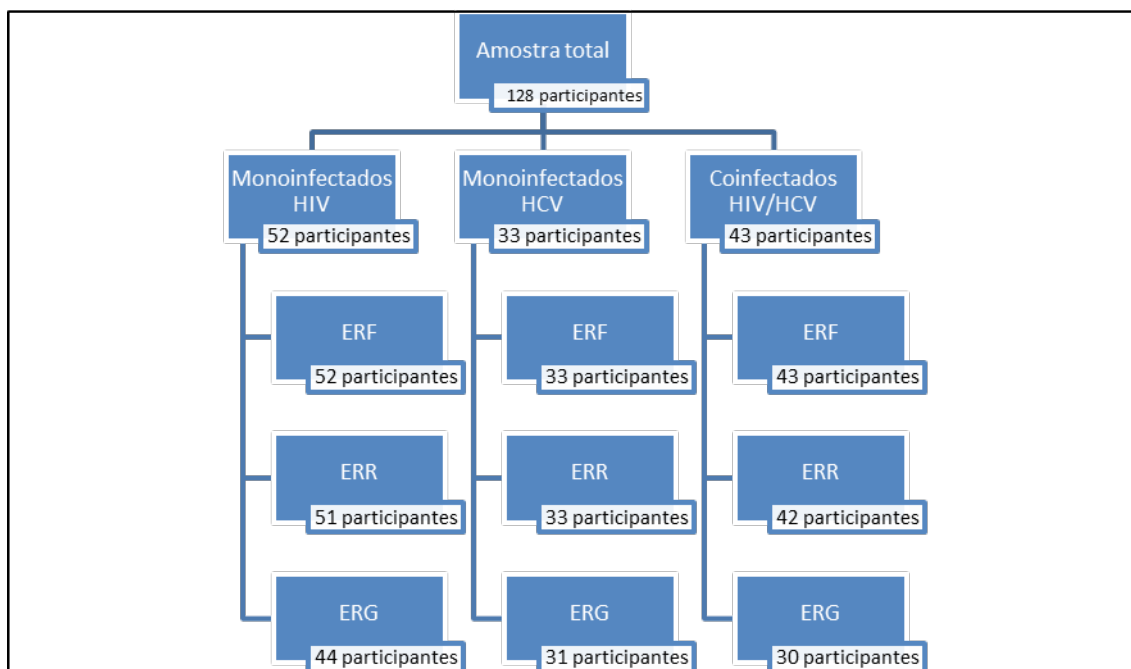
Foi iniciado após a apreciação e aprovação da Direção de Ensino, Pesquisa e Extensão (DEPE) do HUSM, Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM e demais instâncias.

Foi utilizado um termo de confidencialidade (Apêndice 2). Os pesquisadores comprometeram-se a manter a privacidade e o anonimato das informações vinculadas aos participantes do estudo. O estudo não confere risco aos pacientes.

4 RESULTADOS

Foram analisados dados de 128 pacientes, alocados em três grupos: Grupo 1- Monoinfecção HIV: 52 pacientes, Grupo 2- Monoinfecção HCV: 33 sujeitos, Grupo 3- Coinfecção HIV/HCV: 43 sujeitos. Após, foram aplicados três escores de risco para cada grupo, conforme demonstra a Algoritmo 1.

Algoritmo 1. Distribuição dos pacientes do ambulatório de doenças infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria conforme tipo de infecção e aplicação dos escores de risco cardiovascular.



Legenda: ERF: Escore de risco de framingham, ERR: Escore de risco de reynolds, ERG: Escore de risco global.

O ERF foi aplicado para todos os sujeitos do estudo, já o ERR em 126 sujeitos, visto que dois pacientes não tinham todas as variáveis necessárias para o cálculo do escore (valor do PCR). Quanto ao ERG, 105 sujeitos foram avaliados, sendo que 23 foram excluídos por terem idade inferior a 30 anos que é a idade mínima para ser avaliado por este escore.

Entre toda a população do estudo, a mediana etária foi de 40 anos, variando entre 21 e 72 anos, significativamente maior no grupo mono infectado HCV em relação aos demais grupos.

Mulheres foram 51,9% da população total do estudo, sendo que 74,6% tinham sorologia positiva para HIV, independente de coinfeção. A prevalência de tabagismo foi 36,4%, e variou entre os grupos, sendo de 31% no com sorologia positiva para HIV e 5,4% nos mono infectados pelo HCV.

Diabetes mellitus esteve presente em 5,4% dos pacientes, 26,4% tinham histórico familiar de cardiopatia isquêmica em parentes de primeiro grau e 48,8% faziam tratamento para HAS. Não houve diferença estatística entre os grupos.

Quanto às alterações lipídicas, pacientes coinfectados apresentaram os menores níveis de colesterol total, porém não houve diferença estatística entre os grupos. Quanto ao colesterol HDL foi visto que os pacientes mono infectados com HCV tinham valores maiores em relação aos demais grupos ($p=0,01$) (Tabela 1).

Tabela 1. Características da população, conforme tipo de infecção em 128 pacientes do ambulatório de doenças infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria.

Variável	Infecção			p
	HIV n= 52	HCV n=34	HIV/HCV n=43	
Idade em anos (dp)	38,0 (8,8)	46,6 (12,1)	39,9 (6,3)	0,00
Sexo*				0,15
Masculino	20 (15,5)	17 (13,2)	25 (19,4)	
Feminino	32 (24,8)	17 (13,2)	18 (14,0)	
Tabagismo*	23 (17,8)	7 (5,4)	17 (13,2)	0,70
Diabetes mellitus*	2 (1,6)	3 (2,3)	2 (1,6)	0,58
História familiar doença cardiovascular*	14 (10,9)	9 (7,0)	11 (8,5)	0,98
Pressão arterial sistólica (mmHg)**	125,4 (17,0)	132,7 (17,2)	126,7 (16,3)	0,13

Colesterol total (mg/dL)**	174,8 (57,3)	176,7 (39,9)	159,1 (40,7)	0,18
<i>High Density Lipoproteins</i> (mg/dL)**	40,87 (15,5)	51,5 (16,5)	40,5 (16,5)	0,01
Proteína C Reativa em (mg/dL)**	0,91 (2,2)	0,24 (0,27)	0,59 (1,6)	0,21
Tratamento para Hipertensão Arterial Sistêmica*	20 (15,5)	21 (16,3)	22 (17,1)	0,10

Legenda: *Frequência (percentual); ** média (desvio padrão)

A população estudada apresentou na sua maioria baixo risco cardiovascular, independente do grupo estudado. Ao ser aplicado os diferentes escores observamos que 91%, 85,7%, 51,9% foram classificados em baixo risco segundo o ERF, ERR e ERG respectivamente. Ao analisar a prevalência do RCV por grupos, observamos que pacientes monoinfectados por HCV, quando comparado aos demais, foram mais vezes classificados em alto risco, em 9,1%, 3% e 29% segundo os escores de risco ERF, ERR, ERG respectivamente. Ao comparar os métodos usados para a classificação do risco cardiovascular foi possível verificar que em todos os grupos o escore de ERF foi o que mais classificou pacientes em baixo risco, e o escore ERG foi o que classificou mais pacientes em alto risco em todos os grupos. (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição da classificação dos escores de risco cardiovasculares conforme tipo de infecção, em 128 pacientes do ambulatório de doenças infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria.

Variável	HIV		HCV		HIV/HCV		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Escore de Risco de Framingham								
Baixo	47	90,4	28	87,5	41	95,3	116	91,3
Moderado	3	5,8	1	3,1	1	2,3	5	3,9
Alto	2	3,8	3	9,4	1	2,3	6	4,7
Escore de Risco de Reynolds								
Baixo	42	82,4	27	81,8	39	92,9	108	85,7
Moderado	9	17,6	5	15,2	3	7,1	17	13,5
Alto	0	0,0	1	3,0	0	0,0	1	0,8
Escore de Risco Global								
Baixo	22	50,0	12	38,7	20	50,0	54	51,9
Moderado	16	36,4	10	32,3	4	37,5	30	28,8
Alto	6	13,6	9	29,0	5	12,5	20	19,2

Quando analisamos a população estudada, considerando as variáveis sexo e idade, podemos observar que, o RCV foi maior, mais frequente nos pacientes masculinos, evidenciado por meio do ERR nos participantes até 40 anos ($p = 0,01$), e independente da idade pelo ERG (participantes até 40 anos com $p=0,01$; participantes acima de 40 anos com $p=0,00$), conforme demonstra a Tabela 3.

Tabela 3. Distribuição da classificação dos escores de risco cardiovascular conforme idade e sexo, em pacientes do ambulatório de doenças infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria.

Variável	até 40 anos				p	acima de 40 anos				p
	Masculino		Feminino			Masculino		Feminino		
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Escore de Risco de Framingham					0,18					0,23
Baixo	30	23,6	33	26,0		25	19,7	28	22,0	
Moderado	0	0,0	0	0,0		4	3,1	1	0,8	
Alto	0	0,0	2	1,6		3	2,4	1	0,8	
Escore de Risco de Reynolds					0,01					0,24
Baixo	25	19,8	34	27,0		22	17,5	27	21,4	
Moderado	5	4,0	0	0,0		8	6,3	4	3,2	
Alto	0	0,0	0	0,0		1	0,8	0	0,0	
Escore de Risco Global					0,01					0,00
Baixo	17	14,9	24	21,1		2	1,8	10	8,8	
Moderado	9	7,9	2	1,8		13	11,4	17	14,9	
Alto	0	0,0	0	0,0		17	14,9	3	2,6	

Ao ser avaliado concordância entre os escores de RCV, conforme tipo de infecção dos pacientes, foi verificado que os ERF e ERR em pacientes infectados pelo HCV foram os únicos a apresentar uma concordância moderada (valor kappa = 0,40–0,59), os demais apresentaram concordância pobre (valor kappa = 0,00–0,19). Quando avaliada a população global estudada, foi verificada concordância fraca entre os escores ERF e ERR e para os demais concordância pobre (tabela 4).

Tabela 4. Concordância entre os escores de risco cardiovascular conforme tipo de infecção em pacientes atendidos no ambulatório de doenças infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria.

População	Escore de Risco de	Escore de Risco de	Escore de Risco
-----------	--------------------	--------------------	-----------------

	Framingham x		Framingham x		Reynolds X	
	Escore de Risco Reynolds		Escore de Risco Global		Escore de Risco Global	
	Valor	P	Valor	p	Valor	P
HIV	0,12	0,24	0,136	0,08	0,17	0,09
HCV	0,55	0,00	0,173	0,03	0,07	0,44
HIV/HCV	-0,04	0,70	-0,024	0,65	0,06	0,33
Global	0,25	0,00	0,100	0,01	0,11	0,04

*Teste de Kappa

Ao ser avaliado a correlação entre os escores de risco cardiovascular conforme o tipo de infecção, os pacientes com HIV apresentaram correlação significativa fraca entre ERF e ERG, e correlação moderada entre ERR e ERG.

Nos pacientes com monoinfecção pelo HCV foi verificado correlação significativa entre todos os escores de risco, sendo correlação forte entre o ERF e ERR e correlação moderada entre as demais escalas. Os pacientes coinfectados HCV/HIV não apresentaram correlação significativa entre os escores. E na avaliação global, todos os escores apresentaram correlação significativa, com índices de fraco a moderado, conforme demonstra a Tabela 5.

Tabela 5. Correlação entre os escores de risco cardiovascular conforme tipo de infecção em pacientes atendidos no ambulatório de doenças infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria.

População	Escore de Risco de Framingham x		Escore de Risco de Framingham x		Escore de Risco Reynolds X	
	Escore de Risco Reynolds		Escore de Risco Global		Escore de Risco Global	
	R	p	R	p	R	P
HIV	0,19	0,16	0,24	0,08	0,45	0,00
HCV	0,78	0,00	0,46	0,00	0,59	0,00
HIV/HCV	-0,06	0,69	0,07	0,63	0,28	0,07
Global	0,36	0,00	0,27	0,02	0,45	0,00

*Correlação de Kendall's Tau: fraca (t=0,00–0,39), moderada (t =0,40–0,69) e forte (t =0,70–1,00).

Quando avaliamos a reclassificação desses pacientes conforme o escore aplicado, podemos observar um incremento de risco em mais de 40% dos pacientes de baixo risco pelo ERF para o ERG em pacientes monoinfectados HIV (Figura 1) e nos monoinfectados HCV

(Figura 2). Nos coinfectados, também encontramos essas características, porém menos importante (Figura 3).

Figura 1. Reclassificação dos pacientes mono infectados pelo HIV conforme escore de risco cardiovascular aplicado em pacientes atendidos no ambulatório de doenças infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria.

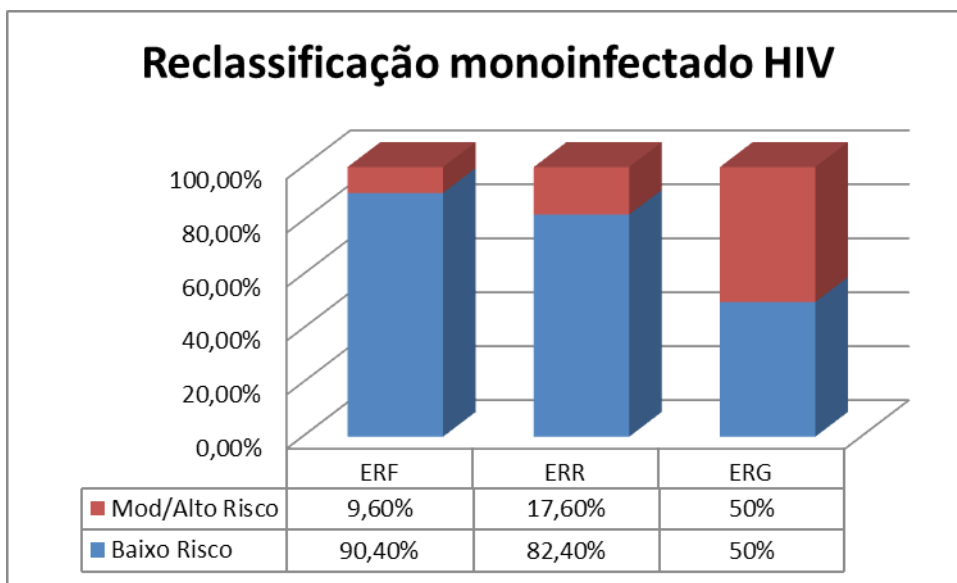


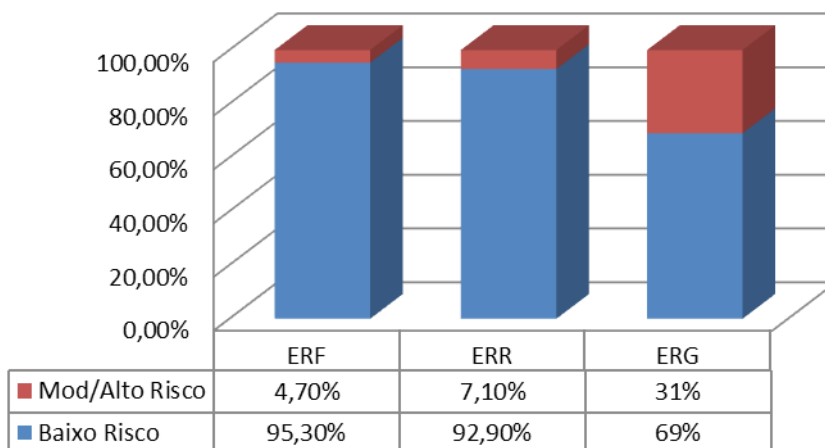
Figura 2. Reclassificação dos pacientes mono infectados pelo HCV conforme escore de risco cardiovascular aplicado em pacientes atendidos no ambulatório de doenças infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria.

Reclassificação monoinfectados HCV



Figura 3. Reclassificação dos pacientes coinfectados HIV/HCV conforme escore de risco cardiovascular aplicado em pacientes atendidos no ambulatório de doenças infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria.

Reclassificação coinfectados HIV/HCV



5 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo sobre avaliação da prevalência do risco cardiovascular na população HIV, HCV e coinfectados atendidos ambulatorialmente no Hospital Universitário de Santa Maria, em Santa Maria – Brasil, que ocupa a 27º posição dos 100 municípios brasileiros com o maior número de notificações de casos de SIDA do Brasil com incidência de 39,3 casos por 100.000 habitantes (Ministério Da Saúde - Secretaria De Vigilância Em Saúde - Departamento De Dst, 2015).

Em revisão não sistemática da literatura, foram encontrados estudos de avaliação do risco cardiovascular em pacientes vivendo com HIV no Brasil. No entanto, não encontramos estudo em coinfectados (HIV/HCV) comparando o ERF, ERR, ERG, que estão entre os escores de risco sugeridos pela diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia, publicada em 2013 (Xavier *et al.*, 2013). Este seria o primeiro estudo brasileiro a avaliar a prevalência por esses escores e confrontá-los ao ERF que é o mais difundido na população HIV (Saúde, 2013).

Buscando quantificar a presença de fatores de risco cardiovasculares em pacientes HIV e HCV, observamos que no nosso estudo a idade média e a presença dos fatores de risco clássicos para DCV, como Diabetes mellitus, histórico familiar de cardiopatia isquêmica, tratamento para HAS, não diferiu de outros estudos (Onen *et al.*, 2010; Paisible *et al.*, 2015).

Observamos também que monoinfectados HCV são mais velhos e apresentam melhores níveis de HDL em relação aos pacientes monoinfectados pelo HIV, em que as alterações lipídicas (redução do colesterol HDL) têm sido relacionadas como fator de risco independente capazes de elevar o risco cardiovascular (El-Sadr *et al.*, 2005).

Quanto à prevalência de risco cardiovascular, nossa população de forma geral (independente do status sorológico) foi classificada como baixo risco em sua maioria. Houve diferenças na classificação de risco dependendo do método utilizado, mais evidente entre os ERF e ERG, sendo que foram classificados como moderado/alto risco em 8,7% pelo o ERF e em 48,1% pelo ERG. Isto demonstra que, dependendo de qual escore de risco aplicado, podemos estar subestimando o RCV e não aplicando corretamente as medidas de prevenção cardiovascular ou ainda, podemos estar superestimando o risco e aplicando intervenções em demasia.

Ao analisar os grupos separadamente pelo status sorológico, observamos que os pacientes monoinfectados pelo HIV em todos os escores concentraram-se na faixa de baixo risco, e apenas 3,8% e 13,6% foram considerados alto risco pelo ERF e ERG, respectivamente. Dados de prevalência de doença cardiovascular variam geograficamente, estando entre 9% e 20% nos pacientes HIV-positivos em países desenvolvidos quando avaliados pelo Framingham (Petoumenos e Worm, 2011). No Brasil, em um levantamento realizado na cidade de Porto Alegre - RS, também utilizando o Framingham, 51,3% dos pacientes em acompanhamento ambulatorial apresentavam algum risco cardiovascular, sendo considerados como risco elevado em 24,6% e muito elevado em 26,7% (Kroll *et al.*, 2012). Já estudo transversal com 294 pacientes com idade superior a 19 anos, identificou que a maioria dos pacientes teve baixo risco para eventos cardiovasculares (Nery *et al.*, 2013). No presente estudo a prevalência de alto risco cardiovascular em pacientes HIV monoinfectados foi menor do que as estimativas internacionais e nacionais, principalmente com a utilização de ERF e ERR, sendo de 3,8% e 0% respectivamente.

Há dados na literatura demonstrando o declínio do risco de doença cardiovascular ao longo dos anos (Klein *et al.*, 2015) que pode estar associado ao início precoce da HAART resultando em menor incidência de imunodeficiência grave, ao uso das novas classes de antirretrovirais com menos efeitos tóxicos e do melhor controle dos fatores de risco para DCV. No entanto, não podemos relacionar as menores taxas de risco cardiovascular da nossa população a esses fatores, visto que nosso estudo não foi desenhado para isso.

Ao analisarmos a monoinfecção por HCV, observamos que esses pacientes apresentaram maiores taxas de alto risco em todos os escores, em relação aos demais grupos. Foram classificados com alto risco em 9,1%, 3% e 29% segundo os escores de risco ERF, ERR, ERG respectivamente. Dados da literatura demonstram que pacientes portadores de HCV quando comparado à população geral apresentam maior RCV (Kakinami *et al.*, 2013) e que a infecção crônica pelo HCV é independentemente associada ao aumento de risco de doenças cardiovasculares, sugerindo que a coinfeção com HCV poderia agravar o risco de DCV em pessoas infectadas pelo HIV (Chew *et al.*, 2015). No entanto, apesar do nosso estudo observar maiores taxas de risco cardiovascular nos pacientes monoinfectados pelo HCV, o mesmo não foi observado nos coinfectados HIV/HCV. Podemos sugerir como justificativa para o alto risco a idade visto que monoinfectados HCV eram mais velhos, porém eles apresentaram melhor perfil do colesterol HDL, que é um fator protetor para doença cardíaca.

Em todos os estratos da população observamos que o escore de ERF foi o que obteve menor pontuação de risco e o escore ERG foi o que classificou mais pacientes em alto risco. Estes dados sugerem uma subestimativa pelo ERF, que já foi demonstrada em outros estudos na literatura em que subestimou ligeiramente o risco de infarto do miocárdio em indivíduos HIV recebendo TARV (Friis-Moller *et al.*, 2003). Esses dados demonstram mais uma vez que utilização de equações de risco cardiovasculares convencionais é incerta nesses pacientes portadores de doenças virais crônicas, como HIV e HCV. Entre vários questionamentos, estão: à associação estabelecida de DCV com drogas antirretrovirais que esses escores não levam em consideração (Friis-Moller *et al.*, 2003; Petoumenos e Worm, 2011; Bavinger *et al.*, 2013), a idade média dos indivíduos infectados com HIV que é mais baixa do que a idade das populações para os quais foram desenvolvidos modelos de previsão de risco convencionais (Friis-Moller *et al.*, 2010), e as alterações lipídicas relacionadas à infecção (El-Sadr *et al.*, 2005; Beck *et al.*, 2015).

Na busca de identificar a concordância entre os escores de risco cardiovascular de maneira geral, essa foi de pobre a fraca entre os escores. Somente nos pacientes monoinfectados pelo HCV os escores ERF e ERR apresentaram concordância moderada. Outros estudos da literatura já tem demonstrado isso, a exemplo, uma coorte americana do *D.A.D Study (The Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs Study)*, em que a concordância entre o *D.A.D* score e o escore sugerido pela AHA/ACC ($\kappa=0.63$) apresentou melhor concordância do que a observada entre o *D.A.D* score e o ERF e entre o *D.A.D* score e SCORE ($\kappa=0.47$ para ambos) (Begovac *et al.*, 2015). Outro estudo

comparou a proporção de pacientes com HIV e alto risco de DCV em 10 anos, usando o ERF e o algoritmo de predição de risco cardiovascular da ACC/AHA (*Pooled Cohort*) em uma coorte longitudinal em Massachusetts, Boston. Foi observado que os escores de predição de risco para DCV foram discordantes em 16% dos pacientes, com o algoritmo da ACC/AHA predizendo alto risco e os ERF estimando baixo risco em 99% dos casos discordantes (Regan *et al*, 2015). Um estudo brasileiro observou moderada concordância entre ERF e o escore PROCAM e os autores concluíram que o ERF identificou uma maior prevalência de pacientes com alto RCV (Moreira Guimaraes *et al.*, 2010), o que discorda do nosso estudo, em que o ERF identificou mais pacientes baixo risco que os outros escores.

Ao ser avaliado a correlação entre os escores de risco cardiovascular conforme o tipo de infecção, nosso estudo demonstrou que apenas para pacientes com HCV houve correlação significativa entre todos os escores de risco, sendo correlação forte entre o ERF e ERR e correlação moderada entre as demais escalas. Para pacientes HIV a correlação foi entre fraca e moderada. Esses dados reforçam que esses escores de risco para a população HIV podem ser falhos na identificação dos pacientes alto risco e que há necessidade urgente de preditores de risco específicos para essa população, afim de se identificar de forma rápida e correta os pacientes sob risco e iniciar medidas de prevenção efetivas a longo prazo.

6 CONCLUSÃO

Este estudo verificou que entre pacientes HIV, HCV e coinfectados, há uma variação de 40% na classificação de baixo para moderado a alto risco, dependendo do escore clínico aplicado. A reclassificação ocorrida demonstra que ainda não dispomos de um escore clínico adequado para essas populações. Esta reclassificação implica diretamente nas condutas médicas e nas intervenções de prevenção que esses pacientes irão receber.

O ERF, ERR e ERG quando comparados entre si, demonstraram fraca correlação e concordância, ocorrendo reclassificação em todas as populações estudadas. A capacidade desses escores em estar subestimando ou superestimando o risco de evento cardiovascular em 10 anos na nossa população só será conhecida com o seguimento dessa ao longo do tempo. Para a correta averiguação dessa suposição será necessário acompanhar esses pacientes ao longo dos anos e verificar os desfechos cardiovasculares.

Este estudo enfatiza a necessidade urgente de elaboração de um escore clínico de avaliação cardiovascular específico para pacientes HIV, HCV e coinfectados.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esperamos que este trabalho possa contribuir para o surgimento de novas tecnologias em saúde e que possam trazer melhorias da qualidade de vida dos pacientes que vivem com HIV e HCV. Estas são patologias ainda não totalmente elucidadas que carecem de investigação permanente para o seu completo conhecimento. Conhecer o perfil local pode auxiliar no manejo dos pacientes e reconhecimento dos pontos que necessitam maiores intervenções.

APÊNDICE 1 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS:

Pesquisa: Desempenho dos escores de risco cardiovascular em indivíduos infectados pelo HIV e HCV.

Telefone: 55. 3220.8544

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos participantes desta pesquisa, cujos dados serão coletados através do banco de dados da pesquisa CAAE 00535211.0.0000.5306 que estão armazenados no computando do serviço de Infectologia, Sala 13 do Ambulatório A-HUSM, com senha, estando disponível apenas para os pesquisadores

Informam, ainda, que estas informações serão utilizadas, única e exclusivamente, para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas na UFSM - Avenida Roraima, 1000, prédio do Hospital Universitário, sala13 da Ala A - 97105-900 - Santa Maria - RS, por um período de cinco anos, sob a responsabilidade de Maristela Becker. Após este período os dados serão destruídos. Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM em 17/12/2015, e recebeu o número CAAE 51071415.0.0000.5346.

Santa Maria,

Maristela de Oliveira Beck

Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM: Av. Roraima, 1000 - 97105-900 - Santa Maria - RS - 2º andar do prédio da Reitoria. Telefone: (55) 3220-9362 - E-mail: cep.ufsm@gmail.com.

Tabela IV. Atribuição de pontos de acordo com o risco cardiovascular global para mulheres

Pontos	Idade (anos)	HDL-C	CT	PAS (não tratada)	PAS (tratada)	Fumo	Diabetes
-3				< 120			
-2		60+					
-1		50-59		< 120			
0	30-34	45-49	< 160	120-129		Não	Não
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	< 35		140-149	120-129		
3			200-239		130-139	Sim	
4	40-44		240-279	150-159			Sim
5	45-49		280+	160+	140-149		
6					150-159		
7	50-54				160+		
8	55-59						
9	60-64						
10	65-69						
11	70-74						
12	75+						
pontos							Total

Tabela VI. Atribuição de pontos de acordo com o risco cardiovascular global: para homens

Pontos	Idade (anos)	HDL-C	CT	PAS (não tratada)	PAS (tratada)	Fumo	Diabetes
-2		60+		< 120			
-1		50-59					
0	45-49	< 160	120-129	< 120		Não	Não
1	35-44	160-199	130-139				
2	35-39	< 35	200-239	140-159	120-129		
3			240-279	160+	130-139		Sim
4			280+		140-159	Sim	
5	40-44				160+		
6	45-49						
7							
8	50-54						
9							
10	55-59						
11	60-64						
12	65-69						56
13							
14	70-74						
15+	75+						
pontos							Total

ANEXO I
SCORE DE RISCO GLOBAL

Tabela V. Risco cardiovascular global em 10 anos: para mulheres

Pontos	Risco (%)	Pontos	Risco (%)
≤ -2	< 1	13	10,0
-1	1,0	14	11,7
0	1,2	15	13,7
1	1,5	16	15,9
2	1,7	17	18,5
3	2,0	18	21,6
4	2,4	19	24,8
5	2,8	20	28,5
6	3,3	21+	> 30
7	3,9		
8	4,5		
9	5,3		
10	6,3		
11	7,3		
12	8,6		

Tabela VII. Risco cardiovascular global em 10 anos: para homens

Pontos	Risco (%)	Pontos	Risco (%)
≤ -3 ou menos	< 1	13	15,6
-2	1,1	14	18,4
-1	1,4	15	21,6
0	1,6	16	25,3
1	1,9	17	29,4
2	2,3	18+	> 30
3	2,8		
4	3,3		
5	3,9		
6	4,7		
7	5,6		
8	6,7		
9	7,9		
10	9,4		
11	11,2		
12	13,2		

APÊNDICE 2

ESCORE DE RISCO DE FRAMINGHAM

HOMENS

Idade	Pontos
20-34	-9
35-39	-4
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	11
70-74	12
75-79	13

Colesterol

Colesterol total (mg/dL)	idade 20/39	idade 40/49	idade 50/59	idade 60/69	idade 70/79
<160	0	0	0	0	0
160/199	4	3	2	1	0
200/239	7	5	3	1	0
240/279	9	6	4	2	1
≥280	11	8	5	3	1

Fumo

	idade 20/39	idade 40/49	idade 50/59	idade 60/69	idade 70/79
Não	0	0	0	0	0
Sim	8	5	3	1	1

HDL-colesterol

HDL-colesterol (mg/dL)	Pontos
≥60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

PA

PA (sistólica, mm Hg)	Não tratada	Tratada
<120	0	0
120-129	0	1
130-139	1	2
140-159	1	2
≥160	2	3

Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (10%)	Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (10%)
<0	<1	9	5
0	1	10	6
1	1	11	8
2	1	12	10
3	1	13	12
4	1	14	16
5	2	15	20
6	2	16	25
7	3	≥17	≥30
8	4		

MULHERES

Idade	Pontos
20-34	-7
35-39	-3
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	12
70-74	14
75-79	16

Colesterol

Colesterol total (mg/dL)	idade 20/39	idade 40/49	idade 50/59	idade 60/69	idade 70/79
<160	0	0	0	0	0
160/199	4	3	2	1	1
200/239	8	6	4	2	1
240/279	11	8	5	3	2
≥280	13	10	7	4	2

Fumo

	idade 20/39	idade 40/49	idade 50/59	idade 60/69	idade 70/79
Não	0	0	0	0	0
Sim	9	7	4	2	1

HDL-colesterol

HDL-colesterol (mg/dL)	Pontos
≥60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

PA

PA (sistólica, mm Hg)	Não tratada	Tratada
<120	0	0
120-129	1	3
130-139	2	4
140-159	3	5
≥160	4	6

Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (10%)	Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (10%)
<9	<1	17	5
9	1	18	6
10	1	19	8
11	1	20	11
12	1	21	14
13	2	22	17
14	2	23	22
15	3	24	27
16	4	≥25	≥30

ARTIGO 1- CONCORDÂNCIA DOS ESCORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV E HCV

Paula Rubin Facco Librelotto, Maristela de Oliveira Beck, Helen Minuzzi Cezimbra, Wendel Mombaque dos Santos

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é uma doença pandêmica grave, emergente, considerada um dos maiores problemas de saúde mundial. A introdução da terapia antirretroviral de alta eficácia permitiu a redução da deficiência imunológica causada pelo vírus, diminuição da morbimortalidade associadas a SIDA e, conseqüentemente, o aumento da expectativa de vida. O envelhecimento dessa população tem sido acompanhado por elevado risco cardiovascular, sendo que os mecanismos responsáveis por este aumento não são totalmente esclarecidos. Acredita-se que o processo inflamatório crônico gerado pelo vírus HIV e da hepatite C (HCV), as alterações metabólicas relacionados aos vírus e a terapia antirretroviral estejam relacionados a morbimortalidade cardiovascular. Conhecer o risco cardiovascular desses pacientes através da aplicação de escores de risco clínicos é importante, a fim de planejar possíveis intervenções que possam reduzi-lo. Esse estudo transversal avaliou a prevalência do risco cardiovascular em 128 pacientes, divididos em três grupos: 52 pacientes com monoinfecção pelo HIV, 33 monoinfectados pelo HCV, 33 coinfectados HIV/HCV, no Hospital Universitário de Santa Maria – Brasil. Para isso, foram aplicados diferentes escores clínicos de risco: Escore de Risco de Framingham (ERF), Escore de Risco de Reynolds (ERR) e Escore de Risco Global (ERG). Foram avaliadas a concordância e a correlação entre os métodos e o percentual de pacientes que foram reclassificados após a aplicação dos diferentes escores. A prevalência de risco cardiovascular entre toda a população estudada foi 8,7% pelo ERF, 4,3% pelo ERR e 48,1% pelo ERG. Os pacientes HCV apresentaram maior prevalência de risco quando comparado aos demais pacientes. O ERF classificou mais pacientes como baixo risco em todos os subgrupos da população, sugerindo ser um escore que subestime o risco na população HIV e HCV. No nosso estudo 9,6% da população monoinfectada pelo HIV teve risco de moderado a alto pelo ERF, enquanto 50% teve risco de moderado a alto pelo ERG, demonstrando que dependendo do método utilizado para avaliação do risco, os pacientes são reclassificados, o que implica em diferentes medidas e intervenções de prevenção. Os escores de risco tiveram fraca concordância e correlação entre si, independente do subgrupo avaliado. Esse estudo enfatiza a necessidade de se criar escores de risco específicos para a população HIV.

Palavras-chaves: HIV, Hepatite C, Escore de Risco Cardiovascular, Escore de Risco de Framingham, Escore de Risco de Reynolds e Escore de Risco Global.

Abstract:

The Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) caused by the human immunodeficiency virus (HIV) is a serious, emergent, pandemic disease, considered of the biggest problems in the world. The introduction of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) allowed immune deficiency reduction caused by the virus, decrease morbidity associated with AIDS and, consequently, the increased life expectancy. The aging of this population has been accompanied by high cardiovascular risk, and the mechanisms responsible for this increase are not entirely clear. It is believed that chronic inflammation generated by the HIV virus and hepatitis C virus (HCV), the metabolic changes related to the viruses and antiretroviral therapy are related to the cardiovascular morbidity and mortality. Knowing the cardiovascular risk of these patients through the use of clinical risk scores is important in order to plan possible interventions which can reduce the risks. This transversal study evaluated the prevalence of cardiovascular risk in 128 patients divided into three groups: 52 patients with monoinfected by HIV, 33 subjects with monoinfection by HCV, 33 subjects coinfecting by HIV / HCV, at the University Hospital of Santa Maria - Brazil. For that, different clinical risk scores were applied: the Framingham Risk Score (FRS), the Reynolds Risk Score (RRS) and Global Risk Score (GRS). We evaluated the concordance and correlation between the methods and the percentage of patients who were reclassified after the application of different scores. The prevalence of cardiovascular risk among all the populations studied was 8.7% for FRS, 4.3% for RRS and 48.1% for GRS. HCV patients showed higher risk prevalence when compared to other patients. FRS classified more patients as low risk in all population subgroups, suggesting that it is a score that underestimates the risk for HIV and HCV populations. At our study, 9.6% of HIV monoinfected population had moderate to high risk according to FRS, while 50% had moderate to high risk of the GRS, showing that depending on the method used to assessment the risk, patients are reclassified, which implies in different measures and prevention interventions. The risk scores were weak concordance and correlation with each other, independent of the evaluated subgroup. This study emphasizes the need to establish specific risk scores for the HIV population.

Keywords: HIV, Hepatitis C, risk cardiovascular score, Framingham Risk Score, Score Reynolds Risk and Global Risk Score.

Introdução:

Dados de 2014 estimam que no mundo 35 milhões de pessoas entre homens, mulheres e crianças estão infectadas pelo HIV e calcula-se que 0,8% dos adultos com idade entre 15-49 anos estão vivendo com HIV (Unaid, 2014). O número de pessoas que morrem de causas relacionadas à SIDA começou a declinar em meados da década de 2000 devido à implementação da *Highly Active Antiretroviral Therapy* - Terapia Antirretroviral de Alta Eficácia (HAART), que permitiu a atenuação acentuada da deficiência imunológica, proporcionando queda da carga viral e aumento das células CD4 (Esser *et al.*, 2013). Por outro lado, as causas de morte não relacionadas à SIDA aumentaram de 7% para 32-42% nos pacientes HIV em uso de HAART (Chen *et al.*, 2009) evidenciando o envelhecimento dessa população. A coinfeção com hepatite C também é associada a um maior risco de óbito por outras causas não-AIDS (Floris-Moore *et al.*, 2007; Bedimo *et al.*, 2010; Fernandez-Montero *et al.*, 2015). Estima-se que o risco global de morte para pacientes coinfectados HIV/HCV em comparação com doentes monoinfectados (HIV) está aumentado em cerca de 35% (Chen *et al.*, 2009). A similaridade das vias de transmissão (uso de drogas, transfusão, transmissão sexual) faz com que a coinfeção por esses vírus seja frequente. Estima-se que 25% das pessoas vivendo com HIV são coinfectados nos Estados Unidos da América (Control, March 2014), e no Brasil 10,3% (Ministério Da Saúde - Secretaria De Vigilância Em Saúde - Departamento de Dst, 2014).

O aumento da sobrevivência trouxe relevância para o risco de eventos cardiovasculares precoces nessa população. Os riscos de doença cardiovascular, mais especificamente representado por doença aterosclerótica coronariana, começaram a se destacar entre as principais complicações não-SIDA, com incidências entre 9% e 20% nos pacientes HIV-positivos em países desenvolvidos (Petoumenos e Worm, 2011). Em meados dos anos 90, houve ênfase em relatos de infarto do miocárdio em pacientes jovens infectados com o HIV e a possível associação entre a infecção pelo vírus e um aumento de 40 a 80% no risco cardiovascular (Friis-Moller *et al.*, 2003; Triant *et al.*, 2007; Petoumenos e Worm, 2011; Vilela *et al.*, 2011; Bavinger *et al.*, 2013; Esser *et al.*, 2013; Freiberg *et al.*, 2013; P *et al.*, 2013; Klein *et al.*, 2015).

Os mecanismos que levam ao aumento do risco cardiovascular não são claros, mas estão associados ao processo inflamatório crônico gerado pelo vírus HIV, ao envelhecimento

do paciente, as alterações metabólicas relacionados ao vírus e a HAART, como dislipidemia, resistência a insulina, aumento da gordura abdominal, principalmente relacionada os Inibidores da Protease (Esser *et al.*, 2013), e a combinações entre esses diversos fatores (Friis-Moller *et al.*, 2003; D'ascenzo *et al.*, 2012; Bavinger *et al.*, 2013; P *et al.*, 2013). O vírus HCV também é capaz de induz o desenvolvimento de alterações metabólicas como resistência insulínica e diabetes nos seus portadores (Friis-Moller *et al.*, 2003), podendo a coinfeção ser um fator de risco adicional.

A possibilidade de se identificar e classificar o risco cardiovascular (RCV) pacientes HIV e coinfectados pode propiciar a orientação de medidas terapêuticas precoces e apropriadas, levando a melhores resultados clínicos na prevenção de doenças cardiovasculares. Algumas diretrizes começam a enfatizar a importância de pesquisar os fatores de risco cardiovascular através de escores clínicos, sendo o Escore de Risco de Framingham o mais empregado na maioria dos estudos de incidência e prevalência em pacientes vivendo com HIV (Saúde, 2013). Porém, acredita-se que a utilização de equações de RCV convencionais seja incerta nesses pacientes.

Esse estudo avaliou a prevalência do risco cardiovascular em pacientes HIV e HCV através da aplicação de diferentes escores clínicos de risco: Escore de Risco de Framingham (ERF), Escore de Risco de Reynolds (ERR), Escore de Risco Global (ERG) e avaliou a concordância e a correlação entre os diferentes métodos e o percentual de pacientes que foram reclassificados entre baixo e moderado/alto risco.

Métodos e Materiais:

Estudo transversal, que analisou dados provenientes do Banco de dados da pesquisa “Prevalência de alterações metabólicas em pacientes infectados pelo HIV e HCV” (Cezimbra, 2013), realizada no Hospital Universitário de Santa Maria, entre julho/2012 e julho/2013 que avaliou 128 pacientes portadores de HIV e hepatite C, em mono ou coinfeção por cada um dos vírus. Os critérios de inclusão para essa pesquisa: pacientes com idade superior a 18 anos, com diagnóstico sorológico reagentes para HIV e/ou HCV em acompanhamento ambulatorial e fora do tratamento HCV. E os critérios de exclusão: gestação, uso de hipolipemiante oral nos últimos 30 dias, estar em tratamento atual com interferon e ribavirina ou término do tratamento em período inferior a 30 dias.

Através do instrumento de coleta de dados (apêndice 1) foram coletadas as seguintes dados: número do prontuário, tipo de infecção (HIV, HCV, coinfeção HIV/HCV), idade: variável contínua (escala: anos completos), sexo: variável categórica dicotômica (escala: feminino, masculino), consumo de tabaco nos últimos 30 dias: variável dicotômica (escala: sim ou não), história familiar de cardiopatia isquêmica em parentesco de primeiro grau: variável dicotômica (escala: sim ou não), diabetes mellitus: variável dicotômica (escala: sim ou não), colesterol total: variável contínua (escala: mg/dL), colesterol HDL: variável contínua (escala: mg/dL), proteína C reativa: variável contínua (escala: mg/dL), pressão arterial sistólica: variável contínua (escala: mmHg), história de tratamento para hipertensão arterial sistêmica: variável dicotômica (escala: sim ou não). E após foram calculados três escores de risco para cada paciente.

Para o ERF utilizou-se as variáveis: idade, sexo, história de tabagismo, pressão arterial, nível de colesterol total e colesterol HDL para o cálculo conforme Anexo 2. Foram considerados como de risco baixo aqueles com probabilidade menor que 10%, de risco intermediário aqueles com probabilidade entre 10 e 20% e de risco alto aqueles com probabilidade maior do que 20%. Indivíduos portadores de diabetes são classificados como de alto risco (D'Agostino *et al.*, 2001).

Para o ERR utilizou-se os fatores de risco tradicionais (sexo, idade, tabagismo, pressão arterial sistólica, colesterol total e HDL colesterol) e outros dois fatores de risco, a história familiar de infarto do miocárdio em parentes do primeiro grau antes dos 60 anos e um marcador de inflamação, a proteína C reativa de alta sensibilidade (Ridker *et al.*, 2007). Esse escore está disponível para cálculo no site www.reynoldsriskscore.org. Foram classificados como baixo risco (<5%), baixo a moderado (5% a <10%), moderado a alto (10% a <20%) e em alto risco ($\geq 20\%$).

E para o ERG foram avaliados idade, sexo, tabagismo, DM, níveis de colesterol total e HDL e pressão arterial sistólica, conforme disponível o Anexo 1. Considerados de baixo risco aqueles com probabilidade < 5% de apresentarem os principais eventos cardiovasculares em 10 anos. São considerados de risco moderado, homens com risco calculado $\geq 5\%$ e $\leq 20\%$ e mulheres com risco calculado $\geq 5\%$ e $\leq 10\%$ de ocorrência de algum dos eventos citados. São considerados de alto risco, aqueles com risco calculado > 20% para homens e >10% para mulheres no período de 10 anos.

Análise Estatística:

Os dados da pesquisa foram digitados no programa *EpiInfo* versão 7.1.0.6 (CDC, Atlanta, GA, EUA). As análises foram conduzidas utilizando o programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS, versão 21.0, Chicago, IL, EUA). As variáveis contínuas foram apresentadas através de medidas de frequência (média, desvio padrão) e as categóricas através de proporção.

Foram consideradas variáveis dependente o tipo de infecção (HIV, HCV ou HIV/HCV). E as variáveis independentes: idade (em anos completos), sexo (masculino ou feminino), tabagismo (sim ou não), diabetes mellitus (sim ou não), história familiar de doença cardiovascular (sim ou não), pressão arterial sistólica (em mmHg), colesterol total (em mg/dL), *High Density Lipoproteins* (em mg/dL), proteína C reativa (em mg/dL), tratamento para hipertensão arterial sistêmica (sim ou não), Escore de Risco de Framingham, Escore de Risco Reynolds, Escore de Risco Global.

A variância da variável dependente foi realizada por meio da Análise de Variância (ANOVA). As variáveis contínuas com distribuição normal foram analisadas pela comparação de médias utilizando o teste T de Student. Para avaliação da distribuição de normalidade foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk, adotando-se diferença estatística com $p \leq 0,05$.

Foi estimada a concordância entre os escores de risco, utilizando o teste Kappa com intervalo de confiança de 95%, o qual foi classificado em sem concordância (valor inferior a 0,00), concordância pobre (valor entre 0,00 e 0,19), concordância fraca (valor entre 0,20 e 0,39), concordância moderada (valor entre 0,40 e 0,59), concordância substancial (valor entre 0,60 e 0,79) e concordância quase perfeita (valor entre 0,80 e 1,00) (Fleiss& Cohen 1969, 1973). A correlação das escalas foi verificada pela correlação de Kendall's Tau, sendo classificada em fraca ($t = 0,00 - 0,39$), moderada ($t = 0,40 - 0,69$) e forte ($t = 0,70 - 1,00$).

Considerações Éticas:

O estudo foi desenvolvido em conformidade com as normas internacionais de ética da Declaração de Helsinque, seguindo as recomendações da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde que norteia aspectos éticos sobre pesquisas em seres humanos no Brasil.

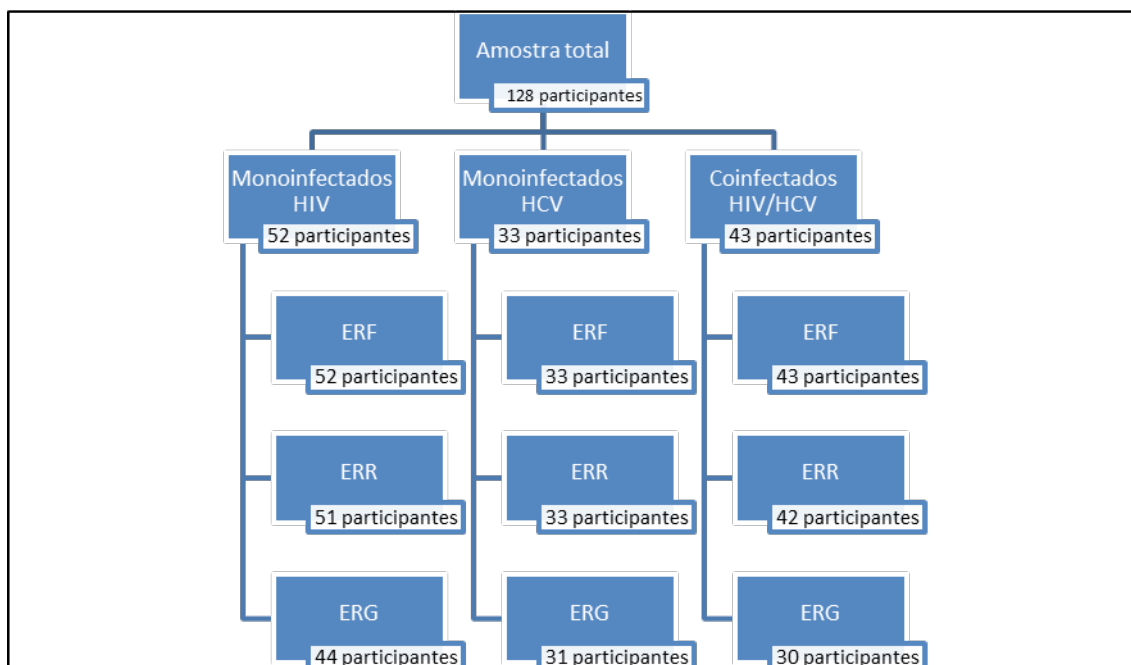
Foi iniciado após a apreciação e aprovação da Direção de Ensino, Pesquisa e Extensão (DEPE) do HUSM e Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM.

Foi utilizado um termo de confiabilidade (Apêndice 4). Os pesquisadores comprometeram-se a manter a privacidade e o anonimato das informações vinculadas aos participantes do estudo. O estudo não confere risco aos pacientes.

Resultados:

Foram analisados dados de 128 pacientes, alocados em três grupos: Grupo 1- Monoinfecção HIV: 52 pacientes, Grupo 2- Monoinfecção HCV: 33 sujeitos, Grupo 3- Coinfecção HIV/HCV: 43 sujeitos. Após, foram aplicados três escores de risco para cada grupo, conforme demonstra a Algoritmo 1.

Algoritmo 1. Distribuição dos pacientes do ambulatório de doenças infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria conforme tipo de infecção e aplicação dos escores de risco cardiovascular.



Legenda: ERF: Escore de risco de framingham, ERR: Escore de risco de reynolds, ERG: Escore de risco global.

O ERF foi aplicado para todos os sujeitos do estudo, já o ERR em 126 sujeitos, visto que dois pacientes não tinham todas as variáveis necessárias para o cálculo do escore (valor do PCR). Quanto ao ERG, 105 sujeitos foram avaliados, sendo que 23 foram excluídos por terem idade inferior a 30 anos que é a idade mínima para ser avaliado por este escore.

Entre toda a população do estudo, a mediana etária foi de 40 anos, variando entre 21 e 72 anos, significativamente maior no grupo mono infectado HCV em relação aos demais grupos.

Mulheres foram 51,9% da população total do estudo, sendo que 74,6% tinham sorologia positiva para HIV, independente de coinfeção. A prevalência de tabagismo foi 36,4%, e variou entre os grupos, sendo de 31% no com sorologia positiva para HIV e 5,4% nos mono infectados pelo HCV.

Diabetes mellitus esteve presente em 5,4% dos pacientes, 26,4% tinham histórico familiar de cardiopatia isquêmica em parentes de primeiro grau e 48,8% faziam tratamento para HAS. Não houve diferença estatística entre os grupos.

Quanto às alterações lipídicas, pacientes coinfectados apresentaram os menores níveis de colesterol total, porém não houve diferença estatística entre os grupos. Quanto ao colesterol HDL foi visto que os pacientes mono infectados com HCV tinham valores maiores em relação aos demais grupos ($p=0,01$) (Tabela 1).

Tabela 1. Características da população, conforme tipo de infecção em 128 pacientes do ambulatório de doenças infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria.

Variável	Infecção			p
	HIV n= 52	HCV n=34	HIV/HCV n=43	
Idade em anos (dp)	38,0 (8,8)	46,6 (12,1)	39,9 (6,3)	0,00
Sexo*				0,15
Masculino	20 (15,5)	17 (13,2)	25 (19,4)	
Feminino	32 (24,8)	17 (13,2)	18 (14,0)	
Tabagismo*	23 (17,8)	7 (5,4)	17 (13,2)	0,70
Diabetes mellitus*	2 (1,6)	3 (2,3)	2 (1,6)	0,58
História familiar doença cardiovascular*	14 (10,9)	9 (7,0)	11 (8,5)	0,98
Pressão arterial sistólica (mmHg)**	125,4 (17,0)	132,7 (17,2)	126,7 (16,3)	0,13

Colesterol total (mg/dL)**	174,8 (57,3)	176,7 (39,9)	159,1 (40,7)	0,18
<i>High Density Lipoproteins</i> (mg/dL)**	40,87 (15,5)	51,5 (16,5)	40,5 (16,5)	0,01
Proteína C Reativa em (mg/dL)**	0,91 (2,2)	0,24 (0,27)	0,59 (1,6)	0,21
Tratamento para Hipertensão Arterial Sistêmica*	20 (15,5)	21 (16,3)	22 (17,1)	0,10

Legenda: *Frequência (percentual); ** média (desvio padrão)

Ao ser aplicado os diferentes escores, observamos que 95,3%, 85,7%, 46,5% foram classificados em baixo risco segundo o ERF, ERR e ERG respectivamente, independente do tipo de infecção. Ao analisar a prevalência do RCV por grupos, observamos que pacientes monoinfectados por HCV, quando comparados aos demais, foram mais vezes classificados em moderado/alto risco, em 6,3%, 18,2% e 61,3% segundo os escores de risco ERF, ERR, ERG respectivamente. Ao comparar os métodos usados para a classificação do risco cardiovascular foi possível verificar que em todos os grupos o escore de ERF foi o que mais classificou pacientes em baixo risco, e o escore ERG foi o que classificou mais pacientes em moderado/alto risco em todos os grupos, entretanto essa diferença não foi estatisticamente significativa (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição da classificação dos escores de risco cardiovasculares conforme tipo de infecção, em 128 pacientes do ambulatório de doenças infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria.

Variável	HIV		HCV		HIV/HCV		P
	n	%	n	%	n	%	
Escore de Risco de Framingham							0,657
Baixo	49	94,2	30	93,8	42	97,7	
Moderado/Alto	3	5,8	2	6,3	1	4,7	
Escore de Risco de Reynolds							0,269
Baixo	42	82,4	27	81,8	39	92,9	
Moderado/Alto	9	17,6	6	18,2	3	14,3	
Escore de Risco Global							0,592
Baixo	22	50,0	12	38,7	19	48,7	
Moderado/Alto	22	50,0	19	61,3	20	53,5	

*Teste exato de Fisher

Ao ser verificado a distribuição do RCV conforme o sexo e independente do tipo de infecção, podemos observar que, o RCV foi mais frequente nos pacientes masculinos, os quais demonstram diferença significativa no ERR e ERG, conforme demonstra a Tabela 3.

Tabela 3. Distribuição da classificação dos escores de risco cardiovascular conforme sexo em pacientes do ambulatório de doenças infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria.

Variável	Sexo		p
	Masculino	Feminino	
Escore de Risco de Framingham			0,083
Baixo	91,9 (57)	98,5 (64)	
Moderado/Alto	8,1 (5)	1,5 (1)	
Escore de Risco de Reynolds			0,007
Baixo	77,0 (47)	93,8 (61)	
Moderado/Alto	23,0 (14)	6,2 (4)	
Escore de Risco Global			0,003
Baixo	32,8 (19)	60,7 (34)	
Moderado/Alto	67,2 (39)	39,3 (22)	

Assim como foi verificado que houve diferença significativa conforme idade no ERG, demonstrando que 80% dos pacientes acima de 40 anos possuem risco moderado/alto, enquanto nos pacientes até 40 anos somente 21,1% possuíam risco moderado/alto (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição da classificação dos escores de risco cardiovascular conforme idade em pacientes do ambulatório de doenças infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria.

Variável	Sexo		p
	Até 40 anos	Acima de 40 anos	
Escore de Risco de Framingham			0,300
Baixo	100,0 (22)	95,2 (20)	
Moderado/Alto	0,0 (0)	4,8 (1)	
Escore de Risco de Reynolds			0,607
Baixo	90,9 (20)	95,0 (19)	
Moderado/Alto	9,1 (2)	5,0 (1)	
Escore de Risco Global			0,000
Baixo	78,9 (15)	20,0 (4)	
Moderado/Alto	21,1 (4)	80,0 (16)	

Ao ser avaliado concordância entre os escores de RCV, conforme tipo de infecção dos pacientes, foi verificado que os ERF e ERR em pacientes infectados pelo HCV foram os únicos a apresentar uma concordância moderada (valor kappa = 0,40–0,59), os demais apresentaram concordância pobre (valor kappa = 0,00–0,19). Quando avaliada a população global estudada, foi verificada concordância fraca entre os escores ERF e ERR e para os demais concordância pobre (tabela 5).

Tabela 5. Concordância entre os escores de risco cardiovascular conforme tipo de infecção em pacientes atendidos no ambulatório de doenças infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria.

População	Escore de Risco de Framingham x		Escore de Risco de Framingham x		Escore de Risco Reynolds X	
	Escore de Risco Reynolds		Escore de Risco Global		Escore de Risco Global	
	Valor	P	Valor	p	Valor	P
HIV	0,086	0,463	0,136	0,073	0,312	0,011
HCV	0,448	0,002	0,091	0,232	0,263	0,030
HIV/HCV	0,037	0,779	0,049	0,323	0,105	0,146
Global	0,192	0,011	0,094	0,018	0,235	0,000

*Teste de Kappa

Ao ser avaliado a correlação entre os escores de risco cardiovascular conforme o tipo de infecção, os pacientes com HIV apresentaram correlação significativa fraca entre ERF e ERG, e correlação moderada entre ERR e ERG.

Nos pacientes com monoinfecção pelo HCV foi verificado correlação significativa entre todos os escores de risco, sendo correlação forte entre o ERF e ERR e correlação moderada entre as demais escalas. Os pacientes coinfectados HCV/HIV não apresentaram correlação significativa entre os escores. E na avaliação global, todos os escores apresentaram correlação significativa, com índices de fraco a moderado, conforme demonstra a Tabela 6.

Tabela 6. Correlação entre os escores de risco cardiovascular conforme tipo de infecção em pacientes atendidos no ambulatório de doenças infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria.

População	Escore de Risco de Framingham x		Escore de Risco de Framingham x		Escore de Risco Reynolds X	
	Escore de Risco Reynolds		Escore de Risco Global		Escore de Risco Global	
	R	p	R	p	R	P
HIV	0,19	0,16	0,24	0,08	0,45	0,00
HCV	0,78	0,00	0,46	0,00	0,59	0,00
HIV/HCV	-0,06	0,69	0,07	0,63	0,28	0,07
Global	0,36	0,00	0,27	0,02	0,45	0,00

*Correlação de Kendall's Tau: fraca (t=0,00–0,39), moderada (t =0,40–0,69) e forte (t =0,70–1,00).

Quando avaliamos a reclassificação desses pacientes conforme o escore aplicado, podemos observar um incremento de risco em mais de 40% dos pacientes de baixo risco pelo ERF para o ERG em pacientes monoinfectados HIV (Figura 1) e nos monoinfectados HCV (Figura 2). Nos coinfectados, também encontramos essas características, porem menos importante (Figura 3).

Figura 1. Reclassificação dos pacientes monoinfectados pelo HIV conforme escore de risco cardiovascular aplicado em pacientes atendidos no ambulatório de doenças infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria.

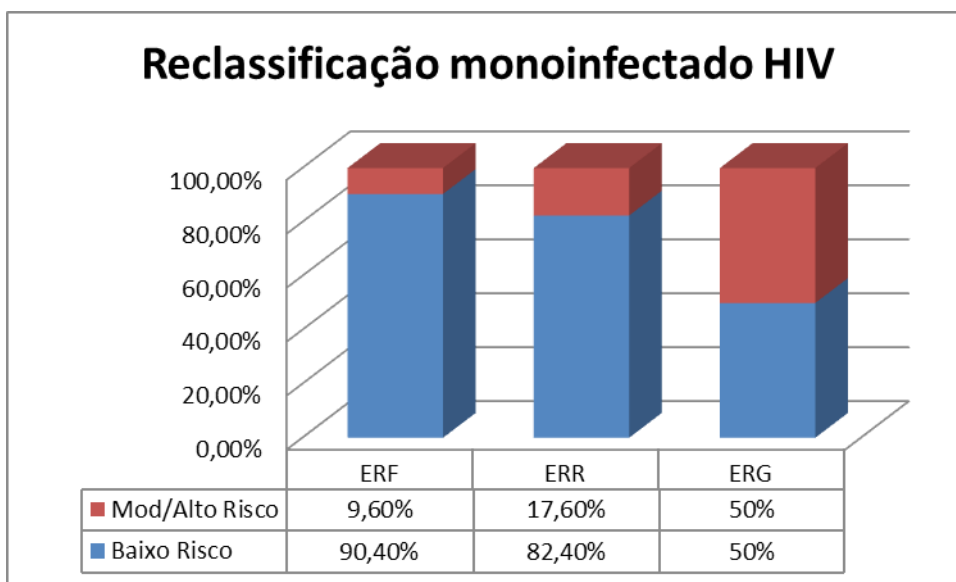


Figura 2. Reclassificação dos pacientes monoinfectados pelo HCV conforme escore de risco cardiovascular aplicado em pacientes atendidos no ambulatório de doenças infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria.

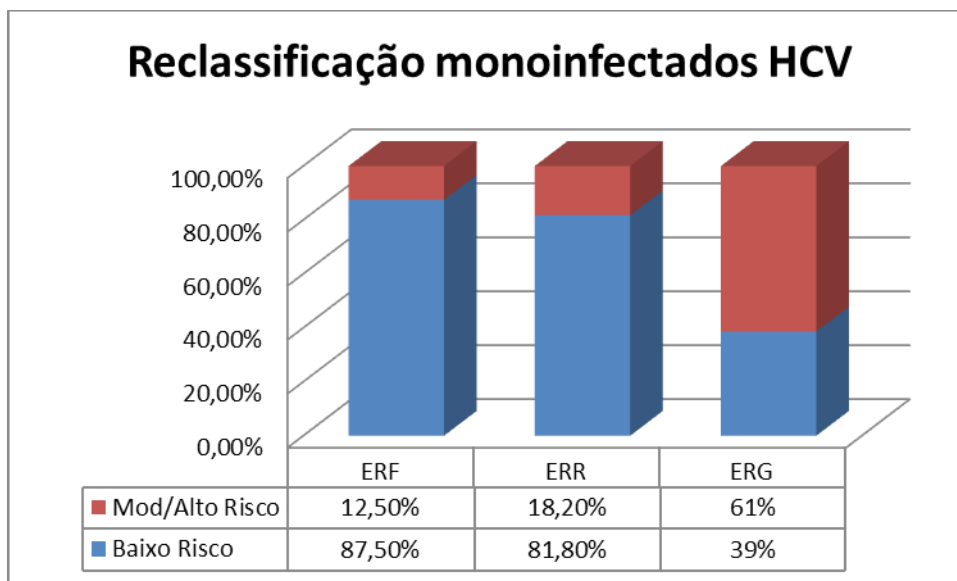
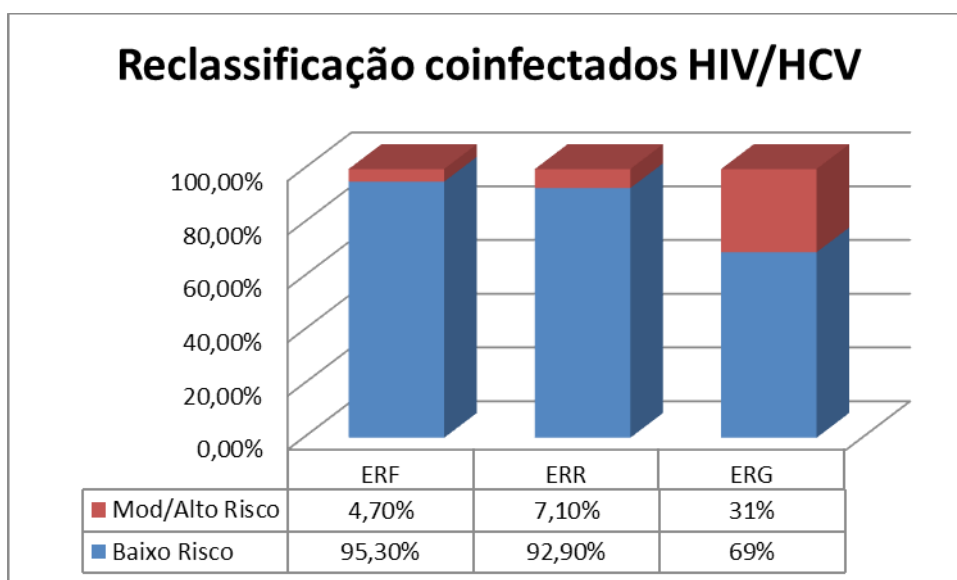


Figura 3. Reclassificação dos pacientes coinfectados HIV/HCV conforme escore de risco cardiovascular aplicado em pacientes atendidos no ambulatório de doenças infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria.



Discussão:

Este é o primeiro estudo sobre avaliação da prevalência do risco cardiovascular na população HIV, HCV e coinfectados atendidos ambulatorialmente no Hospital Universitário de Santa Maria, em Santa Maria – Brasil, que ocupa a 27ª posição dos 100 municípios

brasileiros com o maior número de notificações de casos de SIDA do Brasil com incidência de 39,3 casos por 100.000 habitantes (Ministério Da Saúde - Secretaria De Vigilância Em Saúde - Departamento De Dst, 2015).

Em revisão não sistemática da literatura, foram encontrados estudos de avaliação do risco cardiovascular em pacientes vivendo com HIV no Brasil. No entanto, não encontramos estudo em coinfectados (HIV/HCV) comparando o ERF, ERR, ERG, que estão entre os escores de risco sugeridos pela diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia, publicada em 2013 (Xavier *et al.*, 2013). Este seria o primeiro estudo brasileiro a avaliar a prevalência por esses escores e confrontá-los ao ERF que é o mais difundido na população HIV (Saúde, 2013).

Buscando quantificar a presença de fatores de risco cardiovasculares em pacientes HIV e HCV, observamos que no nosso estudo a idade média e a presença dos fatores de risco clássicos para DCV, como Diabetes mellitus, histórico familiar de cardiopatia isquêmica, tratamento para HAS, não diferiu de outros estudos (Onen *et al.*, 2010; Paisible *et al.*, 2015). Observamos também que monoinfectados HCV são mais velhos e apresentam melhores níveis de HDL em relação aos pacientes monoinfectados pelo HIV, em que as alterações lipídicas (redução do colesterol HDL) têm sido relacionadas como fator de risco independente capazes de elevar o risco cardiovascular (El-Sadr *et al.*, 2005).

Quanto à prevalência de risco cardiovascular, nossa população de forma geral (independente do status sorológico) foi classificada como baixo risco em sua maioria. Houve diferenças na classificação de risco dependendo do método utilizado, mais evidente entre os ERF e ERG, sendo que foram classificados como moderado/alto risco em 8,7% pelo o ERF e em 48,1% pelo ERG. Isto demonstra que, dependendo de qual escore de risco aplicado, podemos estar subestimando o RCV e não aplicando corretamente as medidas de prevenção cardiovascular ou ainda, podemos estar superestimando o risco e aplicando intervenções em demasia.

Ao analisar os grupos separadamente pelo status sorológico, observamos que os pacientes monoinfectados pelo HIV em todos os escores concentraram-se na faixa de baixo risco, e apenas 3,8% e 13,6% foram considerados alto risco pelo ERF e ERG, respectivamente. Dados de prevalência de doença cardiovascular variam geograficamente, estando entre 9% e 20% nos pacientes HIV-positivos em países desenvolvidos quando avaliados pelo Framingham (Petoumenos e Worm, 2011). No Brasil, em um levantamento

realizado na cidade de Porto Alegre - RS, também utilizando o Framingham, 51,3% dos pacientes em acompanhamento ambulatorial apresentavam algum risco cardiovascular, sendo considerados como risco elevado em 24,6% e muito elevado em 26,7% (Kroll *et al.*, 2012). Já estudo transversal com 294 pacientes com idade superior a 19 anos, identificou que a maioria dos pacientes teve baixo risco para eventos cardiovasculares (Nery *et al.*, 2013). No presente estudo a prevalência de alto risco cardiovascular em pacientes HIV mono infectados foi menor do que as estimativas internacionais e nacionais, principalmente com a utilização de ERF e ERR, sendo de 3,8% e 0% respectivamente.

Há dados na literatura demonstrando o declínio do risco de doença cardiovascular ao longo dos anos (Klein *et al.*, 2015) que pode estar associado ao início precoce da HAART resultando em menor incidência de imunodeficiência grave, ao uso das novas classes de antirretrovirais com menos efeitos tóxicos e do melhor controle dos fatores de risco para DCV. No entanto, não podemos relacionar as menores taxas de risco cardiovascular da nossa população a esses fatores, visto que nosso estudo não foi desenhado para isso.

Ao analisarmos a monoinfecção por HCV, observamos que esses pacientes apresentaram maiores taxas de alto risco em todos os escores, em relação aos demais grupos. Foram classificados com alto risco em 9,1%, 3% e 29% segundo os escores de risco ERF, ERR, ERG respectivamente. Dados da literatura demonstram que pacientes portadores de HCV quando comparado à população geral apresentam maior RCV (Kakinami *et al.*, 2013) e que a infecção crônica pelo HCV é independentemente associada ao aumento de risco de doenças cardiovasculares, sugerindo que a coinfeção com HCV poderia agravar o risco de DCV em pessoas infectadas pelo HIV (Chew *et al.*, 2015). No entanto, apesar do nosso estudo observar maiores taxas de risco cardiovascular nos pacientes mono infectados pelo HCV, o mesmo não foi observado nos coinfectados HIV/HCV. Podemos sugerir como justificativa para o alto risco a idade visto que mono infectados HCV eram mais velhos, porém eles apresentaram melhor perfil do colesterol HDL, que é um fator protetor para doença cardíaca.

Em todos os estratos da população observamos que o escore de ERF foi o que obteve menor pontuação de risco e o escore ERG foi o que classificou mais pacientes em alto risco. Estes dados sugerem uma subestimativa pelo ERF, que já foi demonstrada em outros estudos na literatura em que subestimou ligeiramente o risco de infarto do miocárdio em indivíduos HIV recebendo TARV (Friis-Moller *et al.*, 2003). Esses dados demonstram mais uma vez que utilização de equações de risco cardiovasculares convencionais é incerta nesses pacientes

portadores de doenças virais crônicas, como HIV e HCV. Entre vários questionamentos, estão: a associação estabelecida de DCV com drogas antirretrovirais que esses escores não levam em consideração (Friis-Moller *et al.*, 2003; Petoumenos e Worm, 2011; Bavinger *et al.*, 2013), a idade média dos indivíduos infectados com HIV que é mais baixa do que a idade das populações para os quais foram desenvolvidos modelos de previsão de risco convencionais (Friis-Moller *et al.*, 2010), e as alterações lipídicas relacionadas à infecção (El-Sadr *et al.*, 2005; Beck *et al.*, 2015).

Na busca de identificar a concordância entre os escores de risco cardiovascular de maneira geral, essa foi de pobre a fraca entre os escores. Somente nos pacientes mono infectados pelo HCV os escores ERF e ERR apresentaram concordância moderada. Outros estudos da literatura já tem demonstrado isso, a exemplo, uma coorte americana do *D.A.D Study (The Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs Study)*, em que a concordância entre o *D.A.D* score e o score sugerido pela AHA/ACC ($\kappa=0.63$) apresentou melhor concordância do que a observada entre o *D.A.D* score e o ERF e entre o *D.A.D* score e SCORE ($\kappa=0.47$ para ambos) (Begovac *et al.*, 2015). Outro estudo comparou a proporção de pacientes com HIV e alto risco de DCV em 10 anos, usando o ERF e o algoritmo de predição de risco cardiovascular da ACC/AHA (*Pooled Cohort*) em uma coorte longitudinal em Massachusetts, Boston. Foi observado que os escores de predição de risco para DCV foram discordantes em 16% dos pacientes, com o algoritmo da ACC/AHA predizendo alto risco e os ERF estimando baixo risco em 99% dos casos discordantes (Regan *et al.*, 2015).

Um estudo brasileiro observou moderada concordância entre ERF e o score PROCAM e os autores concluíram que o ERF identificou uma maior prevalência de pacientes com alto RCV (Moreira Guimaraes *et al.*, 2010), o que discorda do nosso estudo, em que o ERF identificou mais pacientes baixo risco que os outros escores.

Ao ser avaliado a correlação entre os escores de risco cardiovascular conforme o tipo de infecção, nosso estudo demonstrou que apenas para pacientes com HCV houve correlação significativa entre todos os escores de risco, sendo correlação forte entre o ERF e ERR e correlação moderada entre as demais escalas. Para pacientes HIV a correlação foi entre fraca e moderada. Esses dados reforçam que esses escores de risco para a população HIV podem ser falhos na identificação dos pacientes alto risco e que há necessidade urgente de preditores de risco específicos para essa população, afim de se identificar de forma rápida e correta os pacientes sob risco e iniciar medidas de prevenção efetivas a longo prazo.

Conclusão:

Este estudo verificou que entre pacientes HIV, HCV e coinfectados, há uma variação de 40% na classificação de baixo para moderado a alto risco, dependendo do escore clínico aplicado. A reclassificação ocorrida demonstra que ainda não dispomos de um escore clínico adequado para essas populações. Esta reclassificação implica diretamente nas condutas médicas e nas intervenções de prevenção que esses pacientes irão receber.

O ERF, ERR e ERG quando comparados entre si, demonstraram fraca correlação e concordância, ocorrendo reclassificação em todas as populações estudadas. A capacidade desses escores em estar subestimando ou superestimando o risco de evento cardiovascular em 10 anos na nossa população só será conhecida com o seguimento dessa ao longo do tempo. Para a correta averiguação dessa suposição será necessário acompanhar esses pacientes ao longo dos anos e verificar os desfechos cardiovasculares.

Este estudo enfatiza a necessidade urgente de elaboração de um escore clínico de avaliação cardiovascular específico para pacientes HIV, HCV e coinfectados.

Bibliografia: