

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO**

**EM MEDICINA E SAÚDE**

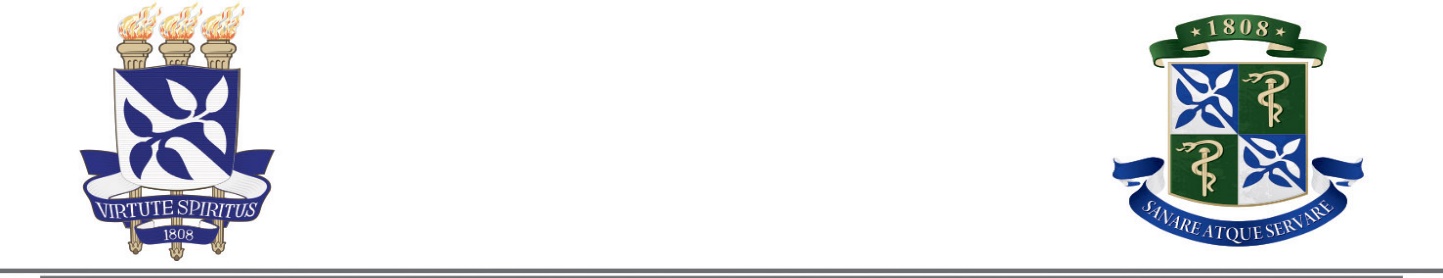
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Daniel Vargas-Pacherrez** |  |

**FATORES ASSOCIADOS À HIPERTENSÃO ARTERIAL EM PORTADORES DE HIV / AIDS NUM CENTRO DE REFERENCIA EM BAHIA, BRASIL.**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Salvador

2018



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO**

**EM MEDICINA E SAÚDE**

**Daniel Vargas-Pacherrez**

**FATORES ASSOCIADOS A HIPERTENSÃO ARTERIAL EM PORTADORES DE HIV / AIDS NUM CENTRO DE REFERENCIA EM BAHIA, BRASIL.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Medicina e Saúde.

Orientador: Profº. Dr Carlos Roberto Brites Alves.

Salvador

2018

**Daniel Vargas-Pacherrez**

**FATORES ASSOCIADOS A HIPERTENSÃO ARTERIAL EM PORTADORES DE HIV / AIDS NUM CENTRO DE REFERENCIA EM BAHIA, BRASIL.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Medicina e Saúde.

Salvador de Bahia, 10 de Julho de 2018.

**BANCA EXAMINADORA**

Dr. Roque Aras.

Professor de Faculdade de Medicina. Universidade Federal da Bahia.

Dr. Charleston Ribeiro.

Professor de Farmácia. Universidade Estadual da Bahia.

Dra. Carla Daltro.

Professor de Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde. Universidade Federal da Bahia

Dedico este trabalho a minha mãe Luz del Carmen Gonzaga Gonzáles e minhas tías María Elizabel e Gladys Victoria, pelo seu apoio incondicional e todos os meus filhos.

**AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao HUPES pela oportunidade dada aos participantes de realizarem os questionários para esta pesquisa.

A toda equipe do Núcleo de Infectologia do HUPES pela oportunidade de poder realizar a pesquisa no serviço, acolhimento, ajuda e colaboração.

A Professora Dra. Carla Daltro, minha orientadora, por sempre estimular, obter mais informações da pesquisa e ensinar-me cada vez mais.

E a todos participantes que participaram desse estudo e me ajudaram em todo momento.

*O ignorante afirma, o sábio duvida, o sensato reflete.*

Aristóteles

**Resumo**

**Objetivo:** Revisar os estudos sobre prevalência de hipertensão arterial (HA) em portadores de HIV/AIDS e fatores associados a HA (artigo 1); avaliar a prevalência de HA em portadores de HIV em uso de tratamento antirretroviral (TARV) e fatores associados (artigo 2) e revisar os estudos sobre a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) em pacientes com HIV/AIDS (artigo 3).

**Métodos:** A dissertação é composta por dois artigos de revisão da literatura (artigo 1 e 3) e um artigo original (artigo 2) em portadores de HIV / AIDS com TARV.

**Resultados:** A primeira revisão da literatura evidenciou que a prevalência de HA em portadores de HIV/AIDS é ligeiramente maior quando comparada com as pessoas que não têm infecção e está associada a fatores de risco clássicos para HA. Entretanto, os resultados são controversos, em relação a associação entre HA e fatores relacionados à infecção pelo HIV e TARV, merecendo destaque o papel da idade nessa relação. O artigo 2 mostrou uma alta a prevalência de HA em portadores de HIV em uso de TARV e demonstrou associação positiva com os fatores de risco clássicos para HA, que também são risco para população geral tais como idade maior, índice de massa corporal (IMC) alto e antecedente familiar positivo e um fator protetor são os que usam apenas um esquema de TARV, mas só nos indivíduos abaixo de 50 anos. O artigo três mostrou uma alta prevalência de DHGNA em pacientes infectados pelo HIV, associados a alterações metabólicas e resistência à insulina.

**Conclusão:** A prevalência da HA é alta nos adultos infectados com HIV / AIDS. A hipertensão arterial nos pacientes HIV positivos está ligada a fatores conhecidos nos adultos não infectados e fatores relacionados à infecção HIV, duração da TARV e carga viral**.** A prevalência de DHGNA é elevada nos adultos infectados com HIV.

Palavras chave: 1. HIV/AIDS; 2. Hipertensão Arterial; 3. Tratamento antirretroviral; 4. Doença hepática gordurosa não alcoólica

**Abstract**

**Objective**: To review the literature about the prevalence of arterial hypertension (AH), and associated factors in HIV/AIDS patients (article 1); to estimate the prevalence of AH and associated factors in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy (ART) (article 2) and to review the literature on regards of the prevalence of on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in HIV/AIDS patients (Article 3).

**Methods**: The dissertation consists of two reviews of the literature (article 1 and 3) and an original study (Article 2).

**Results**: The first review of the literature showed that the prevalence of AH in HIV-infected patients is slightly higher when compared to those without HIV and is associated with known classical risk factors for hypertension. However, the results are controversial in regards of the association between AH and factors related to HIV infection and ART, emphasizing the role of age in this relationship. Article 2 showed a high prevalence of AH in HIV-infected patients using antiretroviral therapy and showed a positive association with classic risk factors for AH, which are also risk for the general population, such as older age, high body mass index (BMI) and family history positive and a protective factor are those that use only one ART regimen, but only in individuals under 50 years of age. Article three showed a high prevalence of NAFLD in HIV-infected patients, associated with metabolic changes and insulin resistance.

**Conclusion**: The prevalence of AH and high in adults infected with HIV / AIDS. High blood pressure in HIV-positive patients is linked to factors known in uninfected adults and factors related to HIV infection, duration of HAART, and viral load. NAFLD prevalence is high in adults infected with HIV.

**Key words**: 1. HIV/AIDS; 2. Arterial Hypertension; 3. Antiretroviral Treatment; 4. Nonalcoholic fatty liver disease.

**Lista de Ilustrações e Tabelas**

|  |  |
| --- | --- |
| ARTIGO 1: Hypertension in HIV-positives in Antiretroviral Treatment: review of the literature |  |
| Figure 1. Flowchart of selection of studies. | 16 |
| Table 1. Prevalence of arterial hypertension and associated factors in carriers of HIV/AIDS. | 18 |
| ARTIGO 2: Prevalência de hipertensão arterial em portadores de HIV de um centro de referência na Bahia-Brasil. |  |
| Tabela 1. Características clínicas e sócias demográficas de 196 portadores de HIV/AIDS, atendidos em centro de referência em Salvador-Bahia, 2016-2017. | 34 |
| Tabela 2: Características dos portadores de HIV de acordo com a presença ou não de hipertensão arterial. | 35 |
| Tabela 3: Características dos portadores de HIV de acordo com a presença ou não de hipertensão arterial pelos grupos de idade. | 36 |
| ARTIGO 3. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients infected with Human Immunodeficiency Virus: Systematic Review. |  |
| Figure 1: Algorithm of articles selection. | 43 |
| Table 1: Prevalence of NAFLD/NASH in patients infected alone with HIV | 44 |
| Table 2: Distribution of studies by sample selection. | 44 |
| Table 3: Prevalence of NAFLD according to the sample selection criteria. | 45 |
| Table 4: Clinical conditions and laboratory abnormalities associated with NAFLD in mono-infected HIV patients. | 46 |

**Lista de Abreviaturas e Siglas**

|  |  |
| --- | --- |
| AF | alkaline phosphatase |
| AIDS | Acquired immune deficiency syndrome |
| ALT | alanine aminotransferase |
| ART | Antiretroviral therapy |
| ARV | Antirretroviral |
| CA/WC | Circunferencia abdominal/waiste circunference |
| CHL | Colesterol total |
| CT | Computed tomography |
| DM | Diabetes mellitus |
| GGT | gamma-glutamyl transferase |
| HA | Hipertensão arterial |
| HBV | Hepatitis B vírus |
| HCV | Hepatitis C vírus |
| HDL | Lipoproteínas de alta densidade |
| HIV | Human Immunodeficiency Virus |
| II | Inibidores da integrase |
| IMC / BMI | Indice de masa corporal / Body mass index |
| INNRT/NNRTIs | Inibidores não nucleotídeos da transcriptase reversa |
| INRT/NRTIs | Inibidores nucleotídeos da transcriptase reversa |
| IP | Inibidores de Protease |
| IR | insulin resistance |
| LDL | Lipoproteínas de Baixa Densidade |
| NAFLD | Nonalcoholic fatty liver diseases |
| NASH | Non-alcoholic steatohepatitis |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PRISMA | Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta – Analyses |
| SciELO | Scientific Electronic Library Online |
| SPSS | Statistical Package for Social Sciences |
| TARV | Terapia antirretroviral de alta eficácia |
| USG | Ultrasonography |

**SUMÁRIO**

[**I.** **Introdução** 14](#_Toc519678020)

[**II.** **Objetivo** 15](#_Toc519678021)

[A. Objetivo Geral 15](#_Toc519678022)

[B. Objetivo Secundário 15](#_Toc519678023)

[**III.** **Resultados** 16](#_Toc519678024)

[Artigo nº 1. 16](#_Toc519678025)

[Hypertension in HIV-positives in Antiretroviral Treatment: review of the literature 16](#_Toc519678026)

[Artigo nº 2. Prevalência de hipertensão arterial em portadores de HIV de 4](#_Toc519678027)

[um centro de referência na Bahia-Brasil. 4](#_Toc519678028)

[Artigo Nº 3. 22](#_Toc519678029)

[Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients infected with Human Immunodeficiency Virus: 22](#_Toc519678030)

[Systematic Review 22](#_Toc519678031)

[**IV.** **Conclusões** 36](#_Toc519678032)

[**V.** **Considerações finais** 36](#_Toc519678033)

[**VI.** **Perspectivas de estudos** 37](#_Toc519678034)

[**VII.** **Resumos em congressos** 37](#_Toc519678035)

[**IV.** **Anexos** 40](#_Toc519678036)

[4.1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 40](#_Toc519678037)

[4.1. Formulário de coleta de dados da pesquisa 45](#_Toc519678038)

# **Introdução**

A evolução terapêutica para o tratamento dos portadores de HIV-AIDS mudou drasticamente o cenário desta infecção viral. O que antes era uma condição mortal, hoje é considerado uma doença crônica, passível de tratamento. Por outro lado, estes indivíduos passaram a apresentar doenças degenerativas relacionadas ao envelhecimento como doenças cardiovasculares, metabólicas e câncer, representando um desafio ao profissional de saúde conciliar o tratamento desses pacientes com várias comorbidades, além da infecção pelo HIV.

Muitos estudos mostram que a população que vive com HIV tem um risco maior de desenvolver doença cardiovascular, contudo este risco fica determinado pela superposição de fatores pessoais tais como idade, sexo, antecedentes familiares, entre outros, e a fatores relacionados à própria infecção pelo HIV e seu tratamento.

A associação entre hipertensão arterial (HA) e infecção pelo HIV tem sido investigada por vários autores, contudo os resultados são controversos, o que justifica o interesse em continuar as pesquisas sobre esta questão.

Este estudo teve como objetivo estimar a prevalência de HA e fatores a ela associados em um grupo de pacientes com HIV e faz parte de um projeto maior o “CoBRA: coorte Brasileira em HIV / AIDS” que se propõe avaliar as novas facetas da AIDS no Brasil, permitindo estudar de modo sistemático o envelhecimento precoce, a restauração imune, as coinfecções, e a variabilidade genética do HIV-1.

# **Objetivo**

## Objetivo Geral

Estimar a prevalência de hipertensão arterial em portadores do vírus da imunodeficiência humana em tratamento antirretroviral.

## Objetivo Secundário

1. Rever os dados da literatura sobre a hipertensão arterial em portadores de HIV / AIDS e seu associação com fatores de risco.
2. Estimar os fatores associados numa amostra de portadores de HIV / AIDS com TARV.
3. Rever os dados da literatura sobre a prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) em pacientes com HIV / AIDS.

# **Resultados**

|  |
| --- |
| Artigo nº 1.Hypertension in HIV-positives in Antiretroviral Treatment: review of the literature **Public Health**  **Submetido** |



**Title: Hypertension in HIV-positives in Antiretroviral Treatment: review of the literature**

**Authors**

Daniel Vargas-Pacherrez1, Carlos R. Brites1, 3, Helma P. Cotrim1,3 e Carla Daltro1,2,3

1 Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde - Faculdade de Medicina da Bahia - Universidade Federal da Bahia (UFBA) – Brazil

2 Escola de Nutrição - Universidade Federal da Bahia (UFBA) – Brazil

3 CoBra Study Group - Universidade Federal da Bahia (UFBA) – Brazil

**Author for Correspondence: Daniel Vargas, M.D.**

Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, Universidade Federal da Bahia – 5º andar. Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos- UFBA

R. Dr. Augusto Viana, S/N, Canela, CEP- 40110-0660 Salvador - Bahia, Brasil.

Phone: +55 71 88530374. E-mail: vargasdanyster@gmail.com

Key words:

1. HIV/AIDS; 2. Arterial Hypertension; 3. Antiretroviral Treatment.

**Abstract**

**Introduction**: The treatment of HIV patients increased the life expectancy of this population, providing the appearance of diseases related to aging, such as cardiovascular diseases, metabolic diseases and cancer, which now appear as the main causes of death in this population **Objective**: to review the literature on prevalence of arterial hypertension (AH) and associated factors in HIV-positive patients taking antiretroviral therapy (ART). Methods: literature review in the last ten years using the MEDLINE, SciELO, IBECS and LILACS databases and the descriptors*: antiretroviral therapy highly active; acquired immunodeficiency syndrome; hypertension and HAART (highly active HIV therapy).* We excluded review articles, case reports, letters to the editor, studies with patients co-infected with HBV / HCV, and experimental studies. **Results**: Nineteen studies were selected, totaling 47,753 patients. The prevalence of AH ranged from 8% to 45%. Studies have identified high BMI, advanced age, male sex, smoking, high cholesterol, low HDL-cholesterol, high triglycerides, diabetes mellitus / hyperglycemia, central obesity, family history of AH, previous cardiovascular event, HIV diagnosis time, ART, time to use ART, ART with PIs and CD4 ≥ 200 cells / ml as factors associated with AH in these individuals. However, studies that used multivariate analysis only report associations with a family history of AH, advanced age, number of different antiretroviral regimens, male gender, previous cardiovascular event, family history of cardiovascular disease, time of HIV diagnosis, central obesity, diabetes, metabolic syndrome and ART. **Conclusion**: The prevalence of AH in HIV patients varies greatly according to the study population. In addition to the association with classical risk factors for AH, it is also related to viral infection and the use of ART.

**INTRODUCTION**

According to UNAIDS, by 2017, 36 million people worldwide were living with HIV (PLWHA), and because of the rapidly increasing coverage of ART, more than 20 million (54%) had access to adequate treatment. In Latin America in 2016, 58% of the population with HIV received ART1.

The expansion of antiretroviral therapy markedly increased the life expectancy of the PLWHA. On the other hand, living longer facilitates the appearance of diseases related to aging, including cardiovascular, metabolic and cancer diseases, which now appear as the main causes of death in this population2. In addition to this, HIV- infection became a chronic disease, with uncertain complications in the long term, which justifies the investigation of the effects of the infection itself, as well as the treatment on the health of carriers3.

The possible association between ART and AH has been a focus of attention by the scientific community. However, several studies that have been published about the association's results are controversial4,5. It is suspected that factors such as the time of infection with HIV, time of use of ART, exposure to diverse types of therapeutic schemes and protease inhibitors (PIs) can be considered risk factors for AH6-9. A systematic review published on the subject points out that classic risk factors for AH, such as obesity, age, smoking, among others, behave in the same way in the HIV carrier5.

In view of the above, the aim of this study was to review the literature on the prevalence of arterial hypertension and the associated risk factors in patients with HIV using ART.

**MÉTHODS**

The MEDLINE data banks were used for this review (through access to the PubMed Service of Bibliographic Search in Medical Publications), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), IBECS and LILACS. Articles published in English, Portuguese and Spanish were included between 2006 and 2017. The descriptors were initially verified on the website of the *Virtual Health Library* (http://decs.bvs.br/) and at the *National Center for Biotechnology Information* (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh) and thus defined: *antiretroviral therapy highly active (HAART); acquired immunodeficiency syndrome; hypertension and HAART (Medical Subject Heading)*.

We included studies published in the last ten years that will address the subject of hypertension and associated factors in HIV / AIDS patients receiving ART. Review articles, Up Dates, case reports, letters to the editor, studies with patients co-infected with HBV / HCV and experimental studies were excluded. A metodologia do estudo foi feita de acordo a com os itens de relatórios para Revisões Sistemáticas e Meta - Análises (PRISMA).

**RESULTS**

The search resulted in 209 articles. After the application of the filters by period, languages, delimitation of human studies and abstracts, 91 articles were excluded due to having more than 10 years of publication and 61 because they did not fit the inclusion criteria or were duplicated. A total of 57 articles were selected, 4 were review articles and 34 with irrelevant content for this study, including other diseases and HIV / HCV / HBV co-infection among others. 19 articles were included in this review totaling 47,753 patients. (Figure 1).

38 articles excluded:

- 4 systematic reviews

- 34 excluded after reading.

Studies included in review

N = 19

Studies included for full text Reading

n= 57

Articles identified in the searched databases

Total, n= 209

152 articles excluded:

- 91 with more than 10 years of publication or experimental

- 61 did not meet the inclusion criteria or were duplicated.

Figure 1. Flowchart of selection of studies

Table 1 shows the median of prevalence of AH is 28,35% (interval interquartile 25,73 – 38,00) and associated factors reported in the selected articles, evidencing a variation that goes from 19.0% in the study with the population of Nigeria to 45.6% in the Malaysian study. The majorities (62.6%) of the studies were done in Africa and 47.3% were of not whites.

**DISCUSSION**

This review showed that the prevalence of AH in HIV carriers has a wide range of 8% to 45%6-17 result that will depend on the population studied. The prevalence of prehypertension was described in one study reporting 34,0%9.

Regarding the factors associated with AH in this population, the results can be divided into two groups, association with classical risk factors, such as age, family history of AH, obesity, among others, and those related to HIV infection, and ART. Many studies showed that patients with HIV behave in an equivalent way to those without HIV, and with respect to the association between AH and risk factors, they are already known.

Risso et al. observed that the prevalence of AH in carriers of HIV less than 40 years old varied between 12-20%, with everything reaching frequency from 35% to 41% in those over 40 years of age6, demonstrating a positive association with age. Other studies corroborate these findings when demonstrating a greater frequency of AH in patients older than 50 years11,13,14,17-20. A positive association between AH and the body mass index was also described6,7,11,13,14,17-21, sex male11,17,20,21, smoking12, black ethnicity13, hypercholesterolemia13, lipodistrofia13,26, hypertriglyceridemia9,12,21, diabetes mellitus or hyperglycemia10,11,14, increased abdominal circumference11,22, HDL-cholesterol low7,12,18, family history for AH16,22 independent of patients who do or do not have HIV / AIDS and are or not in treatment with ART.

In addition, several studies are favorable to the association between AH and HIV infection or ART. Palacios et al, in a longitudinal study, observed an increase in blood pressure after 48 weeks of ART20. Bernardino et al (2011), studying PLWHA, in a Hospital in Spain, reported a prevalence of 15% AH with ambulatory monitoring and 39% isolated AH and concluded that this latter measure is useful for screening hypertensive patients in that population22. In those patients who go on to use ART5,8,12,16,22, HIV disease time10,18, type of antiretroviral, especially those who take protease inhibitors13 and have CD4 ≥ 200 cell / ml8-10,22, were associated with AH. Reto et al (2013), reported increased systolic blood pressure with cumulative exposure to protease inhibitor nucleotides and triple treatments, in addition to the association with cardiovascular events23, especially with indinavir24. Bloomfield et al (2011) found that the period of exposure to PIs were not associated with high blood pressure25, Ingjerd W et al (2012) found that long exposure to ART (OR = 1.13, 95% CI, 1.03-1.24) and CD4 count ≤ 50 / ml (OR = 2.48, 95% CI 1.27 - 4.83) were independent factors of hypertension26 and Ogunmola OJ et al (2014) comparing HIV positive in Nigeria, with ART and without ART, found association positive between AH and ART21.

Analyzing separately the articles that used multivariate analysis it is possible to observe positive association between arterial hypertension and the variables, family history of AH11,12, or aging11,14,17-19,27, number of different antiretrovirals22, male gender8,17, event cardiovascular prévio11, family history of cardiovascular disease11, time of diagnosis with HIV11,27, central obesity11,14,17,21,28, diabetes11, metabolic syndrome11 and time of ART11.

It is worth highlighting that the associations of AH with the different therapeutic schemes, time of diagnosis of HIV and time of ART are closely related to age, which is an important risk factor for AH. In other words, the more years the HIV carrier lives, the greater the exposure to ART and the greater the possibility of using different therapeutic schemes, being older, a fact that by itself increases the risk of arterial hypertension. In addition, the variable age deserves special attention in this scenario before we can conclude on the relationships of HIV infection and its treatment, with AH.

**CONCLUSION**

In conclusion, the prevalence of AH in HIV / AIDS carriers is slightly higher when compared to those without infection and is associated with known classical risk factors. However, the results are controversial; there is evidence in favor of the association with factors related to HIV infection and ART, deserving to highlight the role of age in this relationship.

Table 1. Prevalence of hypertension and associated factors in HIV / AIDS carriers

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Author/Year** | **Countries** | **Population** | **N** | **Prevalence of AH** | **Associated variables in the bivariate analysis with AH** | **Associated variables in multivariate models** |
| **Ogunmola OJ et al., 201421** | Nigeria | Non-white | 403 | 19.0% | Obesity | Obesity (p < 0,05) |
| **Krauskopf et al., 201313** | United States | White and non-white | 2390 | 22.0% | Smoking, high cholesterol, older age, ART with PIs |  |
| **Kazooba, Et al28., 2017** | Uganda | Non-white | 1024 | 22.6% | Older age with increase of SBP, low SBP with physical activity increase | 49% lower risk of hypertension (RR = 0.51, 95% CI 0.35 - 0.75, P < 0.001) with use non PI regimens, 50 years older (RR = 15.4, 95% CI 10.8 - 20.0, P < 0.001) with DBP and (RR = 7.3, 95% CI 4.5 - 10.1, P < 0.001), male sex (RR = 4.4, 95% CI 1.4 - 7.4, P = 0.004) and physical activity moderate-high (RR=-3.7, 95% CI (-6.6 - -0.7, P = 0.014) of SBP and (RR = -3.9, 95% CI -5.7 - -2.1, P < 0.001) of DBP. |
| **Nüesch R et al., 201323** | Switzerland | White | 10361 | 25.0% | Smoking, high total cholesterol, older age, ART with PIs |  |
| **Roque de Arruda EJ, et al., 20109** | Brazil | White and non-white | 958 | 25.6% | high triglycerides, male sex, high BMI, CD4 count ≥ 200. |  |
| **Glass TR, et al., 200612** | Switzerland | White | 8033 | 26.1% | Smoking, HDL-cholesterol low, high triglycerides, ART. |  |
| **Sander LD et al., 201514** | Uganda | Non-white | 426 | 26.3% | High BMI, CD4 between 200 to 350 cell / ml. | Age OR = 1.08 95% CI (1.04-1.12), high BMI OR = 1.15, 95% CI (1.05-1.26). |
| **Malaza A. et al., 201227** | South Africa | White and non-white | 14198 | 0.27.9 |  | Obesity in men OR = 2.99, 95% CI (2.00-4.48), in women OR = 1.64, 95% CI (1.39-1.92) and obesity (BMI> 30) for men OR = 1.53 IC 95% (1.14-2.06). |
| **Mateen FJ et al., 201310** | Uganda | Non-white | 5563 | 27.9% | Black ethnicity, DM, high BMI, CD4 count ≥ 200, older age and time of illness HIV / AIDS |  |
| **Rogalska-Płońska M, et al., 201726** | Poland | White | 417 | 28.0% | age, male sex, BMI > 30, high LDL-cholesterol, high glycemic in fasting and high triglycerides. | Age ≥ 50 years OR = 12.8, 95% CI (4.26-38.75), male gender OR = 1.86, 95% CI (1.05-3.30), BMI> 30 OR = 11.34, 95% CI (1.22-104.89) and time of infection by HIV +10 years OR = 1.86, 95% CI 1.14-3.04) |
| **Peck RN, et al., 201419** | Tanzania | Non-white | 150 | 28.7% |  | Age OR = 1.07; 95% CI (1.04-1.09), current alcohol consumption OR = 0.13 IC 95% (0.02-0.99), high BMI OR = 1.09 IC 95% (1.03- 1,15), CD4 count ≥ 200 OR = 4.33 (1.51-12.40) |
| **De Socio GV, el al., 201411** | Italy | White | 1182 | 29.3% | Age ≥50 years, BMI ≥ 25 kg / m2, family history CVD, previous cardiovascular event, central obesity, metabolic syndrome, diabetes, time of diagnosis of HIV (years), time of exposure to ART. | Age ≥ 50 years OR = 1.94 IC 95% (1.46-2.56); men vs. women OR = 1.63 IC 95% (1.18-2.26); BMI ≥25 kg / m2 OR = 2.52 IC 95% (1.91-3.33); Family history of CVD OR = 1.58 95% CI (1.18-2.12); previous cardiovascular event OR = 3.14 IC 95% (1.65-5.99); central obesity OR = 1.42 IC 95% (1.03-1.97); MS OR = 5.67 IC 95%: (4.16-7.73); DM OR = 2.66 IC 95% (1.65-4.27); HIV diagnosis time (years) OR = 1.20 95% CI (1.05-1.36) and ART time OR = 1.22 95% CI (1.08-1.36). |
| **Nsagha DS, et al., 20158** | Cameroon | Non-white | 160 | 29.4% | ART, ART time. |  |
| **Rabkin M, et al., 201516** | South Africa | Non-white | 175 | 37.7% | Smoking, ART, high BMI, family history. |  |
| **Dimala CA, et al., 201618** | Cameron | Non-white | 100 | 38.0% | Male sex, older age | Age > 40 years OR = 2.29 (p = 0.001); male sex OR = 3.08 (p = 0.004) and obesity OR = 2.48 (p = 0.014). |
| **Bernardino JI, et al., 201122** | Spain | White | 310 | 39.0% | Central obesity, ART, family history of AH, older age and CD4 count ≥ 200. | Family history of HA OR = 2.24 (p = 0.027), increase in age OR = 1.08 (P <0.001), number of different antiretroviral regimens OR = 1.2 (p = 0.001), and female gender OR = 0.27 (p = 0.02). |
| **Menanga AP, et al., 20157** | Cameroon | Non-white | 53 | 43.2% | Higher in females (28.6% vs. 56.5%, P=0.058). |  |
| **Chhoun P, Et al29., 2017** | Cambodia | Asians | 510 | 44.0% | live in urban community, eat 1 vegetable in relation with eat 2 vegetables per day, cook with lard and low and moderate activity physical in leisure time is protective | live in urban community (OR = 19.0, 95% CI 5.5 - 65.0, P<0.001), cook with lard (OR = 4.8, 95% CI 1.4 - 16.5, P=0.01) and low activity physical (OR = 0.3, 95% CI 0.2 - 0.7, P = 0.007) |
| **Hejazi N, et al., 201417** | Malaysia | Asians | 340 | 45.6% |  | Male sex, OR = 3.03, 95% CI: (1.18 - 7.79) and BMI OR = 1.26, 95% CI (1.03 - 1.55). |

OR: odds ratio; BMI: Body mass index; AH: arterial hypertension; HDL: High density cholesterol; LDL: Low density cholesterol; ART: Antiretroviral Therapy, PIs: Protease of inhibitors; DM: diabetes mellitus; CVD: Cardiovascular disease; MS: Metabolic syndrome, DBP: Diastolic blood pressure and SBP: Systolic blood pressure.

**BIBLIOGRAPHIC REFERENCES**

1. ONUSIDA. Available in:<http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf>.

[acess April 20th 2018].

1. Akem DCh and Blencowe H. Association between highly active antiretroviral therapy and selected cardiovascular disease risk factors in sub-saharian Africa: A systematic review and meta-analysis protocol. BMJ Open 2017; 7: 1-7.
2. Lambert Ct Sandesara PB, Hirish B, Shaw LJ, Lewis W et al. HIV, highly active antiretroviral therapy and the heart: a cellular to epidemiological review**.** HIV Medicine (2016), 17, 411-424.
3. Dillon DG, Gurdasani D, Riha J, Ekoru K, Asiki G et al. Association of HIV and ART with cardiometabolic traits in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Epidemiology 2013; 42:1754–1771.
4. Nduka CU, Stranges S and Sarki AM. Evidence of increased blood pressure and hypertension risk among people living with HIV on antiretroviral therapy: a systematic review with meta-analysis. J Hum Hypertens (2015), 1–8.
5. Risso G. Enfermedad cardiovascular en sujetos con VIH/SIDA. Rev Fed Arg Cardiol. 2012; 41(4): 235-248.
6. Menanga AP, Ngomseu ChK, Jingi AM, Mfangam BM, Noubiap JJN, Gweth MN, et al. Patterns of cardiovascular disease in a group of HIV-infected adults in Yaoundé, Cameroon. Cardiovasc Diagn Ther 2015; 5(6):420-427.
7. Nsagha DS, Nguedia JC, Njunda AL, Asangbeng Tanue E, Dzemo Kibu O, Wenze Ayima Ch et al. Risk Factors of Cardiovascular Diseases in HIV/AIDS Patients on HAART. The Open AIDS Journal, 2015, 9:5-1-59.
8. Roque de Arruda EJ, Ramos Lacerda H, Rocha LC, Moura Arruda J et al. Risk factors related to hypertension among patients in a cohort living with HIV/AIDS. Braz J Infect Dis 2010; 14(3):281-287.
9. Mateen FJ, Kanters S, Kalyesubula R, Mukasa B, Kawuma E, Kengne AP, et al. Hypertension prevalence and Framingham risk score stratification in a large HIV- positive cohort in Uganda. J Hypertension 2013, 31:000–000.
10. De Socio GV, Ricci E, Maggi P, Parruti G, Pucci G, Di Biagio A. Et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control Rate of Hypertension in HIV-Infected Patients: The HIV-HY Study. Am J Hypertens 2014. 27(2): 222-228.
11. Glass TR, Ungsedhapand C, Wolbers M, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M Et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV infected patients over time: The Swiss HIV Cohort Study. HIV Medicine 2006, 7, 404–410.
12. Krauskopf K, Van Natta ML, Danis RP, Gangaputra S, Ackatz L, Addessi A, et al. Correlates of hypertension in patients with AIDS in the era of highly-active antiretroviral therapy. J Int Assoc Provid AIDS Care. 2013; 12(5): 325–333.
13. Sander LD, Newell K, Ssebbowa P, Serwadda D, Quinn TC, Gray RH et al. Hypertension, Cardiovascular Risk Factors and Anti-Hypertensive Medication Utilization among HIV-infected Individuals in Rakai, Uganda. Trop Med Int Health. 2015 March; 20(3): 391–396.
14. Ikeda MLR, Barcellos NT, Alencastro PR, Wolff F.H, Brandão A.B.M, Fuchs F.D, et al. Association of Blood Pressure and Hypertension with Alcohol Consumption in HIV-Infected White and Nonwhite Patients. The Scientific World Journal 2013; 20013: 169825.
15. Rabkin M, Mutiti A, Chung C, Zhang Y, Wei Y and El-Sadr WM. Missed Opportunities to Address Cardiovascular Disease Risk Factors amongst Adults Attending an Urban HIV Clinic in South Africa. PLoS ONE 10(10): e0140298.
16. Hejazi N, Huang MSL, Lin KG & Kwok LC. Hypertension among HIV-Infected Adults Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in Malaysia. Glob J Health Sci 2014.Vol. 6, No. 2: 58-71.
17. Dimala CA, Atashili J, Mbuagbaw JC, Wilfred A, Monekosso GL. Prevalence of Hypertension in HIV/AIDS Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) Compared with HAART Naïve Patients at the Limbe Regional Hospital, Cameroon. PLoS ONE 11(2): e0148100.
18. Peck RN, Shedafa R, Kalluvya S, Downs JA, Todd J, Suthanthiran M et al. Hypertension, kidney disease, HIV and antiretroviral therapy among Tanzanian adults: a cross-sectional study. BMC Medicine 2014, 12:125.
19. Palacios R, Santos J, Garcıa A, Castells E, González M, Ruiz J et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on blood pressure in HIV-infected patients. A prospective study in a cohort of naive patients. HIV Medicine 2006, 7, 10–15.
20. Ogunmola OJ, Oladosu OY & Olamoyegun AM. Association of hypertension and obesity with HIV and antiretroviral therapy in a rural tertiary health center in Nigeria: a cross-sectional cohort study. Vascular Health and Risk Management 2014:10 129–137.
21. Bernardino JI, Mora M, Zamora FX, Arribas B, Montes ML, Pascual-Pareja F et al. Hypertension and Isolated Office Hypertension in HIV-Infected Patients Determined by Ambulatory Blood Pressure Monitoring: Prevalence and Risk Factors. J Acquir Immune Defic Syndr 2011; 58:54–59.
22. Nüesch R, Wang Q, Elzi L, Bernasconi E, Weber R, Cavassini M, et al. Risk of Cardiovascular Events and Blood Pressure Control in Hypertensive HIV-Infected Patients: Swiss HIV Cohort Study (SHCS). J Acquir Immune Defic Syndr 2013; 62:396–404)
23. Redón J, Galindo MJ and Galvañ G. et al. Hipertensión arterial en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Hipertensión 2003; 20(2): 63-7.
24. Bloomfield GS, Hogan JW, Keter A Et al. Hypertension and Obesity as Cardiovascular Risk Factors among HIV Seropositive Patients in Western Kenya. PLoS ONE 6(7): e22288.
25. Rogalska-Płońska M, Rogalski P, Leszczyszyn-Pynka M, Stempkowska J, Kocbach P, Kowalczuk-Kot A. Hypertension, dyslipidaemia, and cardiovascular risk in HIV-infected adults in Poland. Kardiologia Polska 2017; 75, 12: 1324–1331.
26. Malaza A, Mossong J, Barnighausen T, Newell M. Hypertension and Obesity in Adults Living in a High HIV Prevalence Rural Area in South Africa. PLoS ONE 7(1).
27. Kazooba P, Kasamba I, Nsubuga M B, Lutaakome J, Namakoola I, Salome T, et al. Cardiometabolic risk among HIV-POSITIVE Ugandan adults: prevalence, predictors and effect of long-term antiretroviral therapy. Pan African Medical Journal. 2017; 27:40. doi:10.11604/pamj.2017.27.40.9840.
28. Chhoun P, Tuot S, Harries A D, Kyaw N TT, Pal K, Mun P, et al. High prevalence of non-communicable diseases and associated risk factors amongst adults living with HIV in Cambodia. PLoS ONE 12(11): e0187591. <https://doi.org/10.1371/> journal.pone.018759.

|  |
| --- |
| Artigo nº 2. Prevalência de hipertensão arterial em portadores de HIV deum centro de referência na Bahia-Brasil. |

**Prevalência de hipertensão arterial em portadores de HIV de um centro de referência na Bahia-Brasil**

**Título completo do artigo**: Prevalência de hipertensão arterial em portadores de HIV de um centro de referência na Bahia-Brasil

**Complete title of the article:** Prevalence of arterial hypertension in HIV- infected patients from a reference center of Bahia-Brazil

**Título curto para o cabeçalho**: Infecção por HIV e Hipertensão Arterial

**Short Title for Running Head:** HIV Infection and Arterial Hypertension

Daniel Vargas-Pacherrez1, Carlos R. Brites1, Helma P. Cotrim, Carla Daltro1

1 Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, Universidade Federal da Bahia

Autor para Correspondência: Daniel Vargas, M.D

Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, Universidade Federal da Bahia – 5oandar. Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos- UFBA

R. Dr. Augusto Viana, S/N, Canela, CEP- 40110-0660, Salvador –Bahia, Brasil

Phone: +55 71 88530374. E-mail: vargasdanyster@gmail.com

**Palavras-chave:**

**1.** HIV/AIDS**; 2.** Hipertensão Arterial**; 3.** Fatores associados**; 4.** Tratamento antirretroviral**.**

**Key words: 1.** HIV/AIDS**; 2.** Antiretroviral Treatment**; 3.** Arterial Hypertension**; 4.** Associated factors**.**

**Resumo**

**Introdução:** A prevalência de HA em portadores de HIV é muito variável e questiona-se uma associação com a TARV. **Objetivo:** estimar a prevalência de hipertensão arterial e fatores associados, em portadores do HIV em tratamento antirretroviral. **Métodos:** Estudo transversal com pacientes de um centro de referência da Bahia, Brasil. Variáveis estudadas: dados clínicos, sócio-demográficos e medidas antropométricas. A pressão arterial foi aferida em duas oportunidades e os pacientes foram classificados em hipertensos ou não segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Para comparação dos grupos foram utilizados os testes t de Student ou Mann-Whitney e qui-quadrado de Pearson. Foram considerados significantes valores de p<0,05. **Resultados:** Foram avaliados 196 pacientes com média (DP) da idade 46,8 (11,7) anos e índice de massa corporal de 24,9 (5,3) kg/m2, sendo 60,7% do sexo masculino. A mediana (intervalo interquartílico) do tempo de diagnóstico de HIV e uso de TARV foram 11,8 (4,4 – 18,1) e 7,2 (2,7 – 15,3) anos respectivamente. A mediana de CD4 foi 640,0 (435,5 – 860,8) células / ml e 71,9% apresentavam carga viral < 40 copias / ml. A prevalência de HA foi 41,8%. Após análise multivariada permaneceram como associações positivas entre HIV/AIDS e HAS: idade [OR:1,09; p<0,0001], IMC [OR:1,28; p<0,001], história familiar de HA [OR:2,82; p=0,025], esquemas que contem darunavir [OR:18,19; p=0,008] e uso de apenas uns regimes de TARV [OR: 0,29; p=0,03]. **Conclusão:** O HA acometeu aproximadamente metade da amostra e estiveram associadas com história familiar de HA, idade, índice de massa corporal e número de diferentes regimes de tratamento antirretroviral.

**Summary**

**Introduction**: The prevalence of AH in HIV patients is very variable and an association with HAART is questioned. **Objective**: to estimate the prevalence of arterial hypertension and associated factors in HIV patients on antiretroviral therapy. **Methods**: Cross-sectional study with patients from a reference center in Bahia, Brazil. Variables studied: clinical, socio-demographic and anthropometric data. Blood pressure was measured twice, and patients were classified as hypertensive or not according to the guidelines of the Brazilian Society of Cardiology. Student's t-tests or Mann-Whitney's and Pearson's chi-square tests were used to compare the groups. Values ​​of p <0.05 were considered significant. **Results**: A total of 196 patients with a mean age (SD) of 46.8 (11.7) years and a body mass index of 24.9 (5.3) kg / m2, 60.7% of whom were male. The median (interquartile range) of HIV diagnosis time and ART use were 11.8 (4.4 - 18.1) and 7.2 (2.7 - 15.3) years respectively. The median CD4 count was 640.0 (435.5-860.8) cells / ml and 71.9% had viral load <40 cells / ml. The prevalence of AH was 41.8%. After multivariate analysis they remained as positive associations between HIV / AIDS and AH: age [OR: 1.09; p <0.0001], BMI [OR: 1.28; p <0.001], family history of AH [OR: 2.82; p = 0.025], schemes containing darunavir [OR: 18.19; p = 0.008] and use of only ART regimens [OR: 0.29; p = 0.03]. **Conclusion**: AH accounted for approximately half of the sample and was associated with a family history of AH, age, body mass index, and number of different antiretroviral regimens.

**Introdução**

A implementação da TARV para os portadores de HIV reduziu as infecções oportunistas e doenças malignas associadas ao AIDS levando a uma melhora significativa na qualidade de vida, além de redução drástica na morbidade e mortalidade dessas populações1, 2,3. Contudo a exposição por longo tempo a essas drogas pode ter várias consequências metabólicas, renais e cardiovasculares, dentre outras. 1,2,3

Estudos prospectivos mostram que portadores de HIV apresentam maior risco de desenvolver doença cardiovascular (DCV), contudo este risco fica determinado por superposições de fatores pessoais tais como idade, sexo, antecedentes familiares, obesidade, tabagismo, hipertensão arterial prévia e dislipidemia2. Fatores relacionados à infecção pelo HIV tais como tempo de doença, duração do tratamento, tipos de antirretrovirais utilizados e número de diferentes esquemas terapêuticos, também parecem estar relacionados com DCV4.

Estudos posteriores à implementação da TARV levantaram a hipóteses de que essa terapia poderia estar envolvida na geração da HA, além disso, muitos estudos falam que os diferentes esquemas de TARV têm implicação na gênese da DCV, contudo os resultados são contraditórios não permitindo uma conclusão definitiva sobre esta associação4.

Diante do exposto, este estudo teve como objetivo estimar a prevalência de HA e fatores a ela associados, em portadores de HIV em TARV.

**Métodos**

**Seleção dos participantes**

Estudo transversal com portadores de HIV em uso de TARV acompanhados no ambulatório de infectologia de um Hospital Universitário de referência em Salvador, Bahia, Brasil, no período de setembro de 2016 a maio de 2017. Todos os pacientes atendidos foram convidados para participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Este estudo faz parte de um projeto maior, “Coorte Brasileira em HIV/AIDS” cujo objetivo é definir as características da população vivendo com HIV/AIDS em centros de referência de seis capitais brasileiras. O projeto tem aprovação de comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia. Nº 1.035.826.

Os critérios de inclusão foram: idade igual ou maior que 18 anos e diagnóstico de HIV independente do tempo de doença. Foram excluídas mulheres gestantes e pessoas que estiveram hospitalizados, por qualquer causa, no mês anterior à coleta de dados.

**Variáveis estudadas**

**Variáveis sócio demográficas:**

Idade em anos completos; o sexo foi classificado em masculino e feminino, foi auto referido; o estado civil foi classificado em cinco categorias: casados ou coabitação, solteiro, divorciado ou separado, viúvo ou ignorado; o nível de instrução foi classificado em primeiro, segundo e terceiro grau; e o grupo étnico foi auto referido.

**Antecedentes**:

Foi preguntado sobre: diagnóstico de HA prévio à entrevista, caso afirmativo, foi indagado à data do diagnóstico de HA; diagnóstico diabetes, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia; antecedentes familiares de HA; mês e ano de diagnóstico de HIV, via de transmissão e se recebeu ou recebe tratamento antirretroviral. Além disso, se pergunto aos participantes sobre o tabagismo e se considerava positivo quando consumia pelo menos 20 unidades por semana; ingesta de álcool se considerava positivo quando consumia pelo menos 20cc de álcool por semana; estilos de vida sedentários foram considerados positivos, quando elos exercia trabalho em escritório, administrativos ou parecidos e em casa não fazia nenhuma atividade física; e uso de drogas ilícitas foi considerada quando referia consumo atual de maconha, cocaína, heroína ou outra droga.

**Medicações** **utilizadas**:

A todos os participantes que referiam HA ao momento da entrevista, elos foram convidados para fornecer o nome genérico do anti-hipertensivo que tomavam e eram classificados pela classe tais como inibidores da ECA II, bloqueadores da angiotensina, bloqueador do canal de cálcio, diuréticos tiazídicos e outros. Para os antirretrovirais usados se reviu em todo seu registro médico pessoal, de onde se obtive os esquemas recebidos e a duração de cada esquema mais o tempo total que tinha recebido o TARV até o momento da entrevista.

**Exames laboratoriais**:

Todos os exames laboratoriais coletados como carga viral e níveis de CD4 foram coletados dos registros médicos pessoais dos participantes e seus resultados não tinham mais de seis meses.

**Antropometria:**

Foram aferidos: peso, altura e circunferência abdominal (CA). O peso corporal foi medido utilizando uma balança eletrônica com precisão de 100 gramas. A altura foi medida por um estadiômetro com os sujeitos de pés descalços, com um erro de 1 cm. O cálculo e a classificação do IMC seguiram as orientações da Organização Mundial da Saúde5. A CA foi obtida medindo a distância em torno da área ao redor do umbigo de pé com os calcanhares juntos e respirando normalmente. A medida foi realizada com a fita métrica inelástica em plano horizontal, tocando, mas não comprimindo a pele. A CA foi medida até 0,1 cm mais próximo.

**Pressão Arterial:**

A pressão arterial foi aferida com esfignomanômetro aneroide por duas vezes com 15 minutos de intervalo entre as medidas. A primeira aferição foi feita após pelo menos 30 minutos em repouso, quando o paciente aceitava participar da pesquisa e a segunda, ao final da entrevista. A variável considerada para o estudo foi constituída pela média das duas aferições, tanto para a pressão arterial sistólica (PAS) quanto para a diastólica (PAD). Foram considerados hipertensos aqueles com PAS ≥ 140 mm Hg ou PAD ≥ 90 mmHg de acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia6.

**Análise estatística**:

Baseado em uma prevalência de HA nos portadores de HIV de 25% (Roque de Arruda EJ, et al. Braz J Infect Dis 2010;14(3):281-287), considerando um poder de 80% e um erro alfa de 5%, foi calculado um número de 188 indivíduos (foi feito com o pacote Epidat do EpiInfo v 7.2) para responder à pergunta de pesquisa. As variáveis quantitativas foram apresentadas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartílico e as categóricas por frequência absoluta e relativa. Para a comparação de dois grupos foram utilizados os testes t de Student ou teste Mann-Whitney e teste Qui-Quadrado de Pearson. Após a análise inicial as variáveis que apresentaram um valor de p < 0,20, entre os grupos com e sem HA, foram ajustadas em modelo de regressão logística: sexo, CA aumentada, prática de atividade física, doença que define AIDS, tempo de HIV > 12 anos, tratamento com IPs e esquemas com nevirapina. Foram considerados significantes valores de p<0,05. Para análise e tabulação dos dados foi utilizado o programa estatístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences).

**Resultados**

Dos 200 pacientes convidados, 198 aceitaram participar da pesquisa e dois foram excluídos, por não estarem em uso de TARV no momento da entrevista. Assim, a amostra foi constituída por 196 portadores de HIV em uso de TARV cujos dados clínicos e sócio demográficos estão apresentados na Tabela 1 e 1a.

A prevalência total de HA nesta amostra foi de 41,8% (82/198), 26,0% do total da amostra reportaram diagnóstico de HA no momento da entrevista e todos estavam em uso de anti-hipertensivos e 15,8% apresentavam pressão elevada ao momento da entrevista. Os anti-hipertensivos mais frequentemente usados pelos pacientes foram os bloqueadores da angiotensina 41,0% (Losartana este e o mais usado), inibidores da ECA II 15,0%, diuréticos 15,4% e outros 21,8% (bloqueadores de canais de cálcio, B bloqueadores ou outros).

A comparação dos grupos se apresenta na tabela 2, os pacientes hipertensos tinham mais frequentemente história familiar de HA, eram mais velhos e tinham IMC maior. Apresentavam mais de 12 anos de diagnóstico de HIV, maior percentual de indivíduos com doença que define AIDS, foram tratados com maior número de esquemas antirretrovirais e usaram mais frequentemente esquemas terapêuticos com inibidores de protease. O grupo dos hipertensos também tinha maior percentual de pacientes usando atazanavir, darunavir e nevirapina. Contudo, após análise de regressão só permaneceram as associações entre HA e idade, IMC, história familiar de HA, número de esquemas de TARV e esquemas com darunavir.

A tabela 3 apresenta a comparação dos grupos com idade maior e menor que 50 anos com o propósito de investigar a influência da idade nas associações descritas anteriormente. Observamos que no grupo com mais de 50 anos desaparece a associação com o tempo de diagnóstico, número de esquemas terapêuticos e uso de TARV com IPs.

**Discussão**

Esse estudo demonstrou alta prevalência de hipertensão arterial em portadores de HIV em uso de TARV e associação com fatores clássicos de hipertensão tais como antecedente familiar, IMC alto e idade. Já a associação com maior número de esquemas terapêuticos só foi evidenciada naqueles indivíduos com menos de 50 anos.

No Brasil, outros estudos feitos com população com HIV em uso de TARV também mostraram prevalências elevadas. Um estudo feito em Pernambuco reportou prevalência de 25,6%2 e no Rio Grande do Sul 22,8%7, por outro lado, estudos feitos nos Estados Unidos reportaram prevalências de 26,0%8, na Itália 29,3%9 e na Suíça 26,110.

A prevalência encontrada por nosso estudo foi similar aos achados encontrados em Cameron (2015) 43,2%11, África do Sul (2015) 37,8%12 e Malásia (2014) 45,6%13, estes estudos foram executados com população similar à nossa. Em tanto que outras pesquisas feitas com populações parecidas prevalências de 25,6%3 em Cameron (2015) e 14,1%14 em Uganda (2013), estes dois últimos estudos transversais que reportam menor prevalência, os dados tem sua origem numa coorte de pacientes, que tinham seguimento ao contrário os primeiros três estudos descritos cujos desenhos originais foram transversais e no caso de estudo da Malásia foi baseado em registros médicos dos pacientes avaliados e todos os estudos aferiram as medidas de pressão arterial com as mesmas condições de nosso estudo.

A prevalência de HA em estudos com participantes HIV-positivos sem TARV varia entre 15,411 a 19%15 e as prevalências com participantes HIV-positivos que recebem TARV variam de 12,3% a 48%15-17. Dickson et al (2015), reportaram prevalência duas vezes maior de HA em portadores de HIV em uso de TARV em comparação com aqueles sem TARV3. Meta-analise mostra que os participantes expostos por TARV tem maior chance [OR = 1,68 (IC 95% 1,35 – 2,1)] de fazer hipertensão arterial que aqueles que não recebem TARV18.

A história familiar de hipertensão mostrou associação com HA, como esperado. Resultados semelhantes foram descritos em outro estudo brasileiro que comparou portadores de HIV com e sem HA, e mostrou que os fatores de risco tradicionais estiveram associados com HA como a idade, sexo masculino, sobrepeso ou obesidade, antecedente familiar de HA e hipertrigliceridemia2.

Nós encontramos média de idade maior entre os participantes com HA, associação já bem conhecida e descrita por outros autores19, 9, 13, 16, 17, 20. A literatura sugere que o aumento da pressão arterial nas pessoas que vivem com HIV (PVHS) em idade mais precoce do que na população em geral, poderia ser devido a fatores como: disfunção endotelial induzida pelo HIV, vasculite, aterosclerose secundária à TARV, aneurismas de grandes vasos, fluxo anormal das artérias renais e resistência à insulina, com aumento da atividade simpática e retenção de sódio21.

O IMC alto é um fator de risco independente para hipertensão arterial2, 4, 9-11, 13, 15, 17, 18, parecido com nossos resultados. Um estudo feito no Brasil mostrou que nos pacientes com HIV, a obesidade esteve associada com má qualidade da dieta22. Outros resultados de nossas análises como ter circunferência abdominal aumentada, mais de 12 anos vivendo com HIV, ter tido doença que define AIDS, ter sido exposto a mais de dois regímenes de TARV estiveram associados com ter HA, mas as pessoas que consumiam esquemas baseados em efavirenz tem menor risco de hipertensão.

Em relação ao uso de tipos específicos de antirretrovirais, reportou-se que as exposições cumulativas com regimes de IPs estiveram associadas com eventos cardiovasculares23 e hipertensão4, especialmente o Indinavir24, o que concorda com nossos resultados que demonstrou que os esquemas baseados nos inibidores de protease estavam associados à HA especialmente o atazanavir e darunavir, embora nós também encontrássemos associação com nevirapina que não é um inibidor de protease. Por outro lado, dois estudos reportaram que a duração da terapêutica antirretroviral e contagens de CD4 ≤ 50/mm3 estavam associadas com hipertensão arterial 18,25. Em nosso estudo a análise multivariada mostrou que a idade, antecedente familiar de HA, índice de massa corporal e esquemas com darunavir foram associados com ter HA, e que o uso de apenas um esquema de TARV seria fator protetor para HA.

Quando fazemos a comparação entre os grupos com idade maior e menor que 50 anos, observamos que a associação entre HA e o uso de mais de dois esquemas de TARV permanecem associado no grupo menor de 50 anos e a associação entre HÁ com ter diagnóstico do HIV mais de > 12 anos e receber esquemas de TARV que contem IP desaparecem. Em nosso estudo no grupo ≤ 50 anos tem uma associação forte entre IMC e circunferência abdominal com HA, então e provável que a hipertensão em pessoas mais jovens pode dever-se a estes dois fatores26, 27. No caso da associação da HA e os há usado, mas de dois esquemas de TARV entre os menores de 50 anos este fator pode estar confundido pelo uso de inibidores de protease ou outros fatores de confusão não controlados28, associação que se perde quando estratificamos.

**Conclusão**

Nesse estudo encontramos uma alta prevalência de HA em participantes que vivem com HIV / AIDS em tratamento antirretroviral e foi demostrado associação positiva com os fatores de risco clássicos para HA, que também são risco para população geral tais como idade maior, IMC alto e antecedente familiar positivo. Além disso, devemos agregar como fator protetor os que usam apena um esquema de TARV, mas só nos indivíduos abaixo de 50 anos.

**Limitações do estudo:**

Consideramos que são necessários estudos de coorte para avaliar a incidência e observar os fatores de risco para a hipertensão arterial nos portadores de HIV / AIDS que recebam tratamento antirretroviral. Nosso estudo não teve um grupo de comparação que tem diagnostico de HIV pero que não receba TARV. Neste momento isso não e possível devido a que eticamente todos os portadores que tem condição de receber TARV devem recebê-lo.

**Contribuição dos autores**:

Concepção e desenho da pesquisa: Daniel Vargas, Roberto Brites Alves, Helma P. Cotrim e Carla Daltro; Obtenção de dados: Daniel Vargas; Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e redação do manuscrito: Daniel Vargas e Carla Daltro; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Daniel Vargas, Helma P. Cotrim, Carla Daltro e Roberto Brites Alves.

**Potencial conflito de interesses**

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

**Fontes de financiamento**

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

**Vinculação acadêmica**

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Daniel Vargas-Pacherrez do Programa de Pós-graduação Medicina e Saúde da Universidade Federal da Bahia.

**Referências bibliográficas**

1. Malaza A, Mossong J, Barnighausen T, Newell M. Hypertension and Obesity in Adults Living in a High HIV Prevalence Rural Area in South Africa. PLoS ONE 7(1).
2. Roque de Arruda EJ, Ramos Lacerda H, Rocha LC, Moura Arruda J et al. Risk factors related to hypertension among patients in a cohort living with HIV/AIDS. Braz J Infect Dis 2010; 14(3): 281-287.
3. Nsagha DS, Nguedia JC, Njunda AL, Asangbeng Tanue E, Dzemo Kibu O, Wenze Ayima Ch Et al. Risk Factors of Cardiovascular Diseases in HIV/AIDS Patients on HAART. The Open AIDS Journal, 2015, Vol 9.
4. Bloomfield GS. & Leung C. Cardiac Disease Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. Cardiol Clin 35 (2017) 59–70.
5. World Health Organization (2014). Global Status Report. on non-communicable diseases. World Health Organization
6. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Volume 107, Nº 3, Suplemento 3, setembro 2016.
7. Ikeda MLR, Barcellos NT, Alencastro PR, Wolff FH, Brandão ABM, Fuchs FD. et al. Association of Blood Pressure and Hypertension with Alcohol Consumption in HIV-Infected White and Nonwhite Patients. The Scientific World Journal 2013; 8.
8. Cade T PT, Reeds DN, Mondy KE, Overton T, Grassino J, et al. Yoga lifestyle intervention reduces blood pressure in HIV-infected adults with cardiovascular disease risk factors. HIV Medicine (2010), 11, 379–388.
9. De Socio GV, Ricci E, Maggi P, Parruti G, Pucci G, Di Biagio A. Et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control Rate of Hypertension in HIV-Infected Patients: The HIV-HY Study. Am J Hypertens 2014. 27(2): 222-228.
10. Glass TR, Ungsedhapand C, Wolbers M, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV infected patients over time: The Swiss HIV Cohort Study. HIV Medicine 2006, 7, 404–410.
11. Menanga AP, Ngomseu ChK, Jingi AM, Mfangam BM, Noubiap JJN, Gweth MN, Et al. Patterns of cardiovascular disease in a group of HIV-infected adults in Yaoundé, Cameroon. Cardiovasc Diagn Ther 2015;5(6):420-427.
12. Rabkin M, Mutiti A, Chung C, Zhang Y, Wei Y, Wafaa M and El-Sadr. Missed Opportunities to Address Cardiovascular Disease Risk Factors amongst Adults Attending an Urban HIV Clinic in South Africa. PLOS ONE DOI: 10.1371/journal. pone.0140298 October 8, 2015.
13. Hejazi N, MSL H, Lin KG and Kwok Choong LC. Hypertension among HIV-Infected Adults Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in Malaysia. Glob J Health Sci 2014. 6(2): 58-71.
14. Mateen FJ, Kanters S, Kalyesubula R, Mukasa B, Kawuma E, Kengne AP, et al. Hypertension prevalence and Framingham risk score stratification in a large HIV- positive cohort in Uganda. J Hypertension 2013, 31(7):1372-1378.
15. Ogunmola OJ, Oladosu OY & Olamoyegun AM. Association of hypertension and obesity with HIV and antiretroviral therapy in a rural tertiary health center in Nigeria: a cross-sectional cohort study. Vascular Health and Risk Management 2014:10 129–137.
16. Dimala CA, Atashili J, Mbuagbaw JC, Wilfred A, Monekosso GL. Prevalence of Hypertension in HIV/AIDS Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) Compared with HAART Naïve Patients at the Limbe Regional Hospital, Cameroon. PLoS ONE 11(2): e0148100. doi: 10.1371/journal.pone.0148100.
17. Peck RN, Shedafa R, Kalluvya S, Downs JA, Todd J, Suthanthiran M Et al. Hypertension, kidney disease, HIV and antiretroviral therapy among Tanzanian adults: a cross-sectional study. BMC Medicine 2014, 12:125.
18. Nduka CU, Stranges S and Sarki AM. Evidence of increased blood pressure and hypertension risk among people living with HIV on antiretroviral therapy: a systematic review with meta-analysis. Journal of Human Hypertension (2015), 1–8.
19. Krauskopf K, Van Natta ML, Danis RP, Gangaputra S, Ackatz L, Addessi A, et al. Correlates of hypertension in patients with AIDS in the era of highly-active antiretroviral therapy. J Int Assoc Provid AIDS Care. 2013; 12(5): 325–333.
20. Bernardino JI, Mora M, Zamora FX, Arribas B, Montes ML, Pascual-Pareja F et al. Hypertension and Isolated Office Hypertension in HIV-Infected Patients Determined by Ambulatory Blood Pressure Monitoring: Prevalence and Risk Factors. J Acquir Immune Defic Syndr 2011; 58 (1): 54-59.
21. Chastain D B., Henderson H and Stover K R. Epidemiology and Management of Antiretroviral-Associated Cardiovascular Disease. The Open AIDS Journal, 2015, 9, 23-37.
22. Duran AC, Almeida LB, Segurado AA, Jaime PC. Diet quality of persons living with HIV/AIDS on highly active antiretroviral therapy. J Hum Nutr Diet 2008, 21: 346-50.
23. Nüesch R, Wang Q, Elzi L, Bernasconi E, Weber R, Cavassini M, et al. Risk of Cardiovascular Events and Blood Pressure Control in Hypertensive HIV-Infected Patients: Swiss HIV Cohort Study (SHCS). J Acquir Immune Defic Syndr 2013; 62: 396–404)
24. Redón J, Galindo MJ and Galvañ G. et al. Hipertensión arterial en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Hipertensión 2003; 20(2): 63-73.
25. Manner I W, Trøseid M, Oektedalen O, Morten B and Os Ingrid. Low Nadir CD4 Cell Count Predicts Sustained Hypertension in HIV-Infected Individuals. J Clinl Hypert 2013; 15(2): 101-106.
26. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. Prev Med. 1987 Mar;16(2):235-51.
27. Theodore A. Kotchen. Obesity-Related Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management. Am J Hypertens. 2010 Nov; 23(11):1170-8. doi: 10.1038/ajh.2010.172. Epub 2010 Aug 12.
28. Kavishe B, Biraro S, Baisley K, Vanobberghen F, Kapiga S, Munderi P et al. High prevalence of hypertension and of risk factors for non-communicable diseases (NCDs): a population based cross-sectional survey of NCDS and HIV infection in Northwestern Tanzania and Southern Uganda. BMC Med. 2015 May 29; 13:126. doi: 10.1186/s12916-015-0357-9.

Tabela 1. Características sócias demográficas de 196 portadores de HIV/AIDS, atendidos em centro de referência em Salvador-Bahia, 2016-2017.

|  |  |
| --- | --- |
| **Variáveis** | **Resultados** |
| Sexo masculino | 119 (60,7%) |
| Idade (anos)1 | 46,8 (11,7) |
| Tem companheiro | 111 (56,6%) |
| Nível de escolaridade |  |
| Até o segundo grau | 139 (70,9%) |
| Terceiro grau ou maior | 57 (29,1%) |
| Tabagismo | 28 (14,4%) |
| Ingesta de álcool | 57 (29,1%) |
| Estilo de vida sedentário | 89 (45,4%) |
| Usa drogas ilícitas | 21 (10,8%) |

1 Média (desvio padrão).

Tabela 1a. Características clínicas de 196 portadores de HIV/AIDS, atendidos em centro de referência em Salvador-Bahia, 2016-2017.

|  |  |
| --- | --- |
| **Variáveis** | **Resultados** |
| Índice de Massa Corporal (kg/m2)1 | 24,9 (5,3) |
| Tempo de diagnóstico de HIV (anos)2 | 11,8 (4,4 – 18,1) |
| Via de transmissão |  |
| Sexual | 171 (87,2%) |
| Outras | 25 (12,8%) |
| CD4 células/uL2 | 640,0 (435,5 - 860,8) |
| Carga Viral < 40 copias /U3 | 138 (71,9%) |
| Tempo em uso de TARV (anos)2 | 7,2 (2,7 – 15,3) |
| Hipertensão arterial | 82 (41,8%) |
| Hipertensão arterial prévia | 51 (26,0%) |
| Antecedente Familiar de hipertensão | 139 (70,9%) |

1 Média (desvio padrão); 2 mediana (intervalo interquartílico); 3 faltam dados de quatro pacientes.

Tabela 2: Características dos portadores de HIV de acordo com a presença ou não de hipertensão arterial.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Variáveis | Hipertensão arterial | | P | P ajustado |
| **Sim**  **82 (41,8%)** | **Não**  **114 (58,2%)** |
| Sexo masculino | 45 (54,9%) | 74 (64,9%) | 0,156 | 0,719 |
| Idade (anos)1 | 52,2 (9,7) | 43,0 (11,6) | **<0,001** | **<0,001** |
| IMC (kg/m2)1 | 27,8 (5,8) | 22,9 (3,9) | **<0,001** | **<0,001** |
| Circunferência abdominal aumentada | 37 (45,1%) | 16 (14,0%) | **<0,001** | 0,724 |
| Prática de atividade física | 31 (37,8%) | 55 (48,2%) | 0,146 | 0,762 |
| História Familiar de HA | 69 (84,1%) | 70 (61,4%) | **0,001** | **0,025** |
| Doença que define AIDS | 50 (61,7%) | 53 (46,5%) | **0,041** | 0,680 |
| Tempo de diagnóstico do HIV (>12 anos) | 50 (61,0%) | 47 (41,2%) | **0,006** | 0,100 |
| Carga Viral < 40 copias /ml | 54 (68,4%) | 83 (74,1%) | 0,364 |  |
| CD4 células / ml1 | 667,8 (314,3) | 646,5 (327,2) | 0,652 |  |
| Tempo de TARV (>7 anos) | 47 (57,3%) | 55 (48,2%) | 0,210 |  |
| Nº esquemas de TARV |  |  |  |  |
| Apenas um | 31 (37,8%) | 76 (66,7%) | **0,001** | **0,030** |
| ≥ 2 esquemas | 51 (62,2%) | 38 (33,3%) |  |  |
| TARV com IP2 | 53 (64,6%) | 48 (42,1%) | **0,002** | 0,147 |
| Atazanavir | 36 (43,9%) | 30 (26,3%) | **0,010** | 0,113 |
| Darunavir | 11 (13,4%) | 3 (2,6%) | **0,005** | **0,008** |
| Lopinavir/Ritonavir | 8 (9,8%) | 9 (7,9%) | 0,650 |  |
| Nevirapina | 20 (24,4%) | 12 (10,5%) | **0,010** | 0,296 |
| Efavirenz | 43 (52,4%) | 78 (68,4%) | **0,020** |  |
| Zidovudina | 42 (51,2%) | 55 (48,2) | 0,700 |  |
| Lamivudina | 77 (93,9%) | 109 (95,6%) | 0,800 |  |
| Tenofovir | 66 (80,5%) | 76 (66,7%) | 0,300 |  |

1 Média (desvio padrão); 2 Inibidor de protease.

Tabela 3: Características dos portadores de HIV de acordo com a presença ou não de hipertensão arterial pelos grupos de idade

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Variáveis | ≤ 50 anos (n=101) | | P | > 50 anos (n=95) | | P |
| HA  27 (26,7%) | Não HA  74 (73,3%) | HA  55 (57,9%) | Não HA  40 (42,1%) |
| IMC (kg/m2)1 | 29,7 (6,1) | 22,6 (3,6) | **<0,001** | 26,8 (5,4) | 23,4 (4,3) | **0,001** |
| CA aumentada | 14 (51,9%) | 10 (13,5%) | **<0,001** | 23 (41,8%) | 6 (15,0%) | **0,005** |
| Tempo de diagnóstico do HIV (>12 anos) | 9 (33,3%) | 21 (28,4%) | 0,630 | 41 (74,5%) | 26 (65,0%) | 0,314 |
| Nº de esquemas de TARV |  |  |  |  |  |  |
| Apenas um | 13 (48,1%) | 55 (74,3%) | **0,013** | 18 (32,7%) | 21 (52,5%) | 0,053 |
| ≥ 2 esquemas | 14 (51,9%) | 19 (25,7%) |  | 37 (67,3%) | 19 (47,5%) |  |
| TARV com IPs | 14 (37,8%) | 23 (62,2%) | 0,055 | 39 (60,9%) | 25 (39,1%) | 0,388 |

1 Média (desvio padrão)

|  |
| --- |
| Artigo Nº 3.Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients infected with Human Immunodeficiency Virus:Systematic Review **Em revisão no Brazilian Journal of Infectious Diseases** |

****

**Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients infected with Human Immunodeficiency Virus: Systematic Review**

Short running title: **NAFLD in HIV-patients: systematic review**

Leonardo Bispo Pires1,3, Raquel Rocha2,3, **Daniel Vargas1**, Carla Daltro1,2,3, Victor Coelho1,3, Victor Cunha1,3, Vicente Sena1,3 and Helma P Cotrim1,3

1Faculdade de Medicina da Bahia - Universidade Federal da Bahia (UFBA) – Brazil

2Escola de Nutrição - Universidade Federal da Bahia (UFBA) – Brazil

3NASH Study Group - Universidade Federal da Bahia (UFBA) – Brazil

Corresponding author: Helma Pinchemel Cotrim, M.D., Ph.D.

Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos – UFBA. Rua Augusto Viana, s/n, 5o. andar, Canela, Salvador - Bahia, CEP 40110-060, Brazil. Phone/Fax: +55 71 3276 2373. E-mail: helmacotrim@gmail.com

Conflict of interest: None

Funding statement: None.

Total word count: 1,529

Abstract word count: 193

**Abstract**

**Background**: The reports on the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Human immunodeficiency virus (HIV) patients have increased prevalence. Clinical manifestations, potential impact of combination antiretroviral therapy and direct HIV effects on the emergence of this liver disease have been discussed. **Methods**: Systematic review was performed using search instruments of indexed scientific material, including MEDLINE (by PubMed), Web of Science, IBECS, and LILACS. Studies eligible included year of publication, diagnose criteria to NAFLD and HIV. Exclusion criteria included studies with patients with other liver diseases. **Results**: twelve articles were included in the review. Three largest series of cases used imaging for identification of NAFLD and nine studies used hepatic biopsy. The prevalence of NAFLD in HIV-patients ranged from 30-100% and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) by 20-89%. In the evaluation of the main variables studied, the positive association between dyslipidemia, insulin resistance and body mass index was noted. There was no concordance between the articles that evaluated the relationship of antiretroviral like NAFLD. **Conclusions**: This study suggests a high prevalence of NAFLD in HIV-patients and an association with metabolic risk factors.

**Keywords**: Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Non-alcoholic steatohepatitis, HIV infection, AIDS.

**Introduction**

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) is caused by a retrovirus of the lentivirus family. This virus is transmitted mainly by sexual contact, via parenteral or through vertical transmission of infected pregnant women. According to the Joint United Nations Program on Human immunodeficiency virus (HIV) / Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), in June 2016, there was 36.7 million people living with HIV in the world. Access to antiretroviral therapy (ART) led to an increase in life expectancy, so that by 2015, 5.8 million people over the age of 50 were living with HIV [1].

Liver diseases have become a worthy cause of death unrelated to the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in these individuals. Co-infection with the Hepatitis C Virus (HCV) is very common, justifying the expressive relationship between HIV and liver disease deaths. However, NAFLD has also been a major cause of elevated hepatic enzymes in those infected with or without HCV or Hepatitis B virus (HBV) [2]. In the United States it is estimated that approximately 34% of the general population has hepatic steatosis and in other parts of the world the prevalence can be up to 36.9% [3].

The NAFLD has a broad spectrum including hepatic steatosis and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with potential for progression to fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma [3]. Obesity is main risk factor and therefore the NAFLD has become frequent in all populations [4, 5]. In patients with HIV, as in the general population, the disease is associated with risk factors such as increased waist circumference, low HDL levels, high triglyceride levels and insulin resistance. ART drug use may be involved in the development of NAFLD in HIV patients, but still needs better understanding [6]16

This systematic review of the literature evaluated the prevalence of NAFLD in HIV / AIDS patients.

**Material and Methods**

The review used as methods of search for scientific material from MEDLINE databases (through access to the PubMed Service of Bibliographic Research in Medical Publications), Scientific Electronic Library Online (SciELO), IBECS and LILACS. A search was also made from the references of the articles found. Articles published in English, Portuguese and Spanish were included between 2006 and 2016.

The descriptors were initially checked on the Virtual Health Library website (http://decs.bvs.br/) and the National Center for Biotechnology Information (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh) in order to use the most appropriate terminology to exclude other diseases that occur with hepatic steatosis. In this way, the descriptors Nonalcoholic Fatty Liver Disease and HIV were crossed using the Boolean operator AND through the Medical Subject Heading (MeSH) interface. Eligible studies included cross-sectional studies, conducted in humans and addressing data on NAFLD in the lifetime of HIV infection. We excluded review articles, upDates, case reports, editorial letters, studies with HBV / HCV co-infected patients and experimental studies. Two reviewers participated in the study using the same methodology according to Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta - Analyses (PRISMA).

**Results**

100 papers were selected, including full articles, editorial letters and reviews. After applying the filters for period, languages and delimitation of human studies, 27 documents were excluded because they did not fit into the inclusion criteria or because they were duplicated. A total of 73 articles were read and 63 documents were excluded: 24 review articles, 17 with content irrelevant to the objective of this study, nine editorial letters, nine articles involving HIV / HCV / HBV coinfection studies, three UpDates and one with experimental. Two articles were added after a search from the bibliographic references. Twelve articles were included in this review (Figure 1).

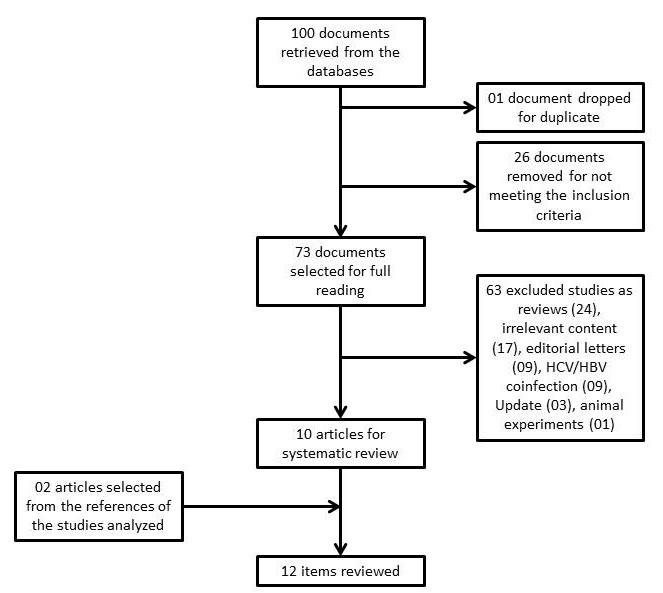


Figure 1: Algorithm of articles selection.

The table 1, shows the prevalence of NAFLD / NASH of 11/12 studies. Slightly more than half were performed in the USA and Canada [2,5-9]. The three largest series used imaging tests, such as computed tomography (CT) or ultrasonography (USG) to identify hepatic steatosis [7,10,11]. The smaller series used hepatic biopsy, considered gold standard for the diagnosis and staging of NAFLD/NASH [2,5,6,8,9,12,13]. The prevalence of NAFLD in the HIV-positive population ranged from 30% to 100% and NASH from 20% to 89%.

The study by Price et al [14] was not considered for prevalence because its important sample of 719 individuals was selected without distinction between patients co-infected with HBV or HCV, but after adjusted for confounding factors, it was possible to include it in the table that evaluated the risk factors.

Table 1: Prevalence of NAFLD/NASH in patients infected alone with HIV

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Reference** | **Country** | **Diagnostic** | **N** | **Prevalence** | |
| **method** | NAFLD | NASH |
| **Morse [5]** | USA | Biopsy | 62 | 73% | 54% |
| **Vodkin [2]** | USA | Biopsy | 86 | 38% | 24% |
| **Nishijima [11]** | Japan | Ultrasonography | 485 | 31% | - |
| **Rivero-Juarez [14]** | Spain | Biopsy | 10 | 100% | 20% |
| **Sterling [12]** | USA | Biopsy | 14 | 64% | 28% |
| **Arendt [6]** | Canada | Biopsy | 20 | 30% | 70% |
| **Crum-Cianflone [7]** | USA | Ultrasonography | 216 | 31% | 20%\* |
| **Ingiliz [13]** | France | Biopsy | 30 | 60% | 89% |
| **Akhtar [8]** | USA | Biopsy | 23 | 56% | 39% |
| **Guaraldi [10]** | Italy | Computer Tomography | 225 | 36% | - |
| **Mohammed [15]** | Canada | Biopsy | 26 | 100% | 55% |

\* The study of Crum-Cianflone used biopsy from 55 patients.

The selection of patients in the many studies did not occur in the same way and this aspect directly interfered with the prevalence findings. Table 2 shows the studies according to the sample selection method.

Table 2: Distribution of studies by sample selection.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Sample selection** | **Reference** | **Prevalence NAFLD** |
| **Selected patients with elevated level before of aminotransferases.** | Morse **[5]** | 73% |
| Sterling **[6]** | 64% |
| Arendt **[9]** | 30% |
| Ingiliz **[13]** | 60% |
| Rivero-Juarez **[12]** | 100% |
| Akhtar **[8]** | 56% |
| **Selected patients with diagnosis of NAFLD.** | Mohammed **[15]** | 100% |
| **Random selected patients** | Vodkin **[2]** | 38% |
| Nishijima **[11]** | 31% |
| Crum-Cianflone **[7]** | 31% |
| Guaraldi **[10]** | 36% |

The evaluation of the main variables studied in 11/12 studies can be identified in Table 3. Note the positive association found for insulin resistance (IR) or diabetes mellitus (DM) in six of seven studies [5,6,10,12-14] body mass index (BMI) or waist circumference (WC) in five of seven studies [7,10-12,14]; dyslipidemia in six of seven studies, hypertriglyceridemia being present in all studies [2,7,10-12,15], transaminases were elevated in five out of five studies [2,5,10,11,14] with alanine aminotransferase (ALT) being the only enzyme elevated in two studies [11,14] canalicular enzymes, were associated with NAFLD / NASH in two of two studies, one found association between alkaline phosphatase (AF)2 and another found association between gamma-glutamyl transferase (GGT) [6]; five of eight studies found a negative association between ARV therapy with NAFLD / NASH [2,7,11-13], and the positive association was limited to only three studies, where reverse transcriptase nucleotide inhibitors (NRTIs) were the most commonly reported Cause of NAFLD [8,10,14] similarly viral load was not associated with NAFLD / NASH in three of five studies [7,13,14], one of the studies associated the prolonged duration of HIV infection with NAFLD / NASH [2] All studies were cross-sectional.

Table 3: Prevalence of NAFLD according to the sample selection criteria

|  |  |
| --- | --- |
| **Sample selection criteria** | **NAFLD prevalence** |
| **Patients with elevated aminotransferases** |  |
| Morse et al. **[5]** | 73% |
| Sterling **[6]** | 64% |
| Arendt **[9]** | 30% |
| Ingiliz **[13]** | 60% |
| Rivero-Juarez **[12]** | 100% |
| Akhtar **[8]** | 56% |
| **Patients with NAFLD.** |  |
| Mohammed **[15]** | 100% |
| **Randomly selected patients** |  |
| Vodkin **[2]** | 38% |
| Nishijima **[11]** | 31% |
| Crum-Cianflone **[7]** | 31% |
| Guaraldi **[10]** | 36% |

Table 4: Clinical conditions and laboratory abnormalities associated with NAFLD in mono-infected HIV patients

|  |  |
| --- | --- |
| Reference | Clinical Conditions and Laboratory changes |
| Morse [5] | IR/DM (+); Hepatic steatosis (+); Aminotransferases elevation (+); Polymorphyms PNPLA3. |
| Vodkin [2] | Dyslipidemia (+); aminotransferases elevation (+); canalicular enzymes (+), elevated Alkaline Phosphatase; ART (-); HIV (+) |
| Nishijima [11] | IR/DM (-); BMI/WC (+); Dyslipidemia (+), hypertriglyceridemia and elevated LDL levels; aminotransferases elevation (+), elevated ALT; ART (-); Elevated CD4+ (+) |
| Price [14] | IR/DM (+); BMI/WC (+); Elevation of aminotransferases (+), elevated ALT; ART (+), greater cumulative exposure to Dideoxynucleoside analogues (Stavudina, Didanosine, Zalcitabine); HIV (-); CD4+ (-) |
| Rivero-Juarez [12] | IR/DM (+); BMI/WC (+); Dyslipidemia (+), hypertriglyceridemia; Hepatic steatosis (+); ART (-); CD4+ plus hypertriglyceridemia (+) |
| Sterling [6] | IR/DM (+); canalicular enzymes (+) plus hypertriglyceridemia |
| Crum-Cianflone [7] | BMI/WC plus Hypertriglyceridemia (+); Dyslipidemia (+), hypertriglyceridemia and decreased HDL levels; ART (-); HIV (-); CD4+ (-) |
| Ingiliz [13] | IR/DM (+); BMI/WC (-); Dyslipidemia (-); ART (-); HIV (-) |
| Akhtar [8] | BMI/WC (+); ART (+), all patients who presented DHGNA were exposed to NRTIs; HIV (+) |
| Guaraldi [10] | IR/DM (+); BMI/WC and Visceral Adipose Tissue (+); Dyslipidemia (+), hypertriglyceridemia (>14.56 mmol/L (1,274 mg/dL) or use of fibrate and decreased HDL; aminotransferases elevation (+); ART (+), exposure to NRTIs |
| Mohammed [15] | BMI/WC (-); Dyslipidemia (+), hypertriglyceridemia; |

**Discussion**

This review demonstrated a high prevalence of NAFLD in HIV-infected individuals, ranging from 30% to 100%. However, the selection of patients in the many studies did not occur in the same way and this aspect directly interfered with the prevalence findings.

It is noteworthy that the samples selected from the previous elevation of aminotransferases or after ruling out other causes of liver diseases that can cause elevation of liver enzymes occurred with high prevalence of NAFLD. This hinders the generalization of the findings but calls attention to the high possibility of fatty disease in HIV-infected patients with elevated transaminases.

The group of authors who had their sample randomly selected had a lower variation of prevalence (31% to 38%). In this group, we found all the main series, which diagnosis was based on imaging tests [7,10,11] The largest series of biopsy [2] was observed in a cross-sectional study, justifying the largest number of patients in this sample, since the biopsy should not be the examination of choice for the diagnosis of large series, due to the morbidity of the procedure.

The pathophysiology of NAFLD is multifactorial and not fully defined. It involves genetic background and environmental factors that contribute to IR and accumulation of fatty acids in hepatocytes. Associated with these factors is an imbalance between inflammatory and proinflammatory cytokines, which influence the increase of oxidative stress, mitochondrial aggression and evolution of the disease to more severe forms with NASH, fibrosis and cirrhosis [16]

Seven studies evaluated the relationship between IR or DM with NAFLD and six showed a positive association. Some authors [5,12] attributed IR to ART but did not identify any association with medications. Other authors [6,10,14] have pointed out that IR may be a product of common lipodystrophy in HIV-infected patients on ART and may also be associated with hypertriglyceridemia, also because of ART [13].

Other well-established metabolic factors in NAFLD, such as obesity, WC, and dyslipidemia, especially hypertriglyceridemia [17], were also associated with NAFLD in HIV-infected patients. BMI or WC had a positive association in five of seven studies and dyslipidemia in six of seven studies.

Some studies [11,12,14] have pointed to obesity and dyslipidemia as risks factors common in NAFLD. However, in the HIV-infected patient, it is believed that NAFLD may be related to the ART regimen, mainly D analogues (didanosine / ddI, stavudine / d4T and zalcitabine / ddC) because they promote hepatocyte mitochondrial toxicity, lactic acidosis and hepatic steatosis. However, the results of these studies were discordant, some of them showing no association between NAFLD and ART [11,12] and another [14] pointing to an association between fatty liver and greater cumulative exposure to D analogues.

As previously mentioned, liver disease is an important cause of mortality in patients infected with HIV [2] and HCV / HCV coinfection has contributed to the large number of scientific investigations conducted in the search for the cause of hepatic steatosis in coinfected patients. It is known that depending on the genotype, HCV may be steatogenic and related to NAFLD [6]. This review excluded nine co-infected studies.

One study also attributed the association of BMI and hypertriglyceridemia to the lipodystrophy and found a positive association of NAFLD with NRTI exposure (analogues D) [10]. Another study [7] associated their findings of WC, BMI and hypertriglyceridemia in HIV-infected patients to excessive caloric intake, with fat distribution and viral influences or adverse effects of ART. According to this study, WC is an important predictor of NAFLD because of the power of centrally located adipocytes to secrete adiponectin and leptin, cytokines involved with IR and the deposition of hepatic fat. In addition, discrete changes in BMI of 1 kg/m2 were already sufficient for significant hepatic changes.

Mohammed et al [15] compared the clinical and metabolic characteristics of patients with and without HIV. They showed a positive association between NAFLD and hypertriglyceridemia, but not with BMI in the infected cohort, and suggest that NAFLD in the HIV carrier may be derived from virus or drug related factors and not necessarily from body fat. However, it was not concluded whether the IR that triggers the pathogenesis of NAFLD is the product of the infection, a complication of ARV or SM therapy. An important finding of this study is that HIV-infected patients were physically more active than uninfected patients and the infected had lower weight and lower BMI, however they had more dyslipidemia.

The study has some limitations. Differences in sample selection and the method used to diagnose NAFLD make it difficult to estimate an overall prevalence of NAFLD in HIV patients. Since it was a review of cross-sectional studies, causal relationships could not be confirmed as well as the natural history of NAFLD in these patients. Despite the relevance of the topic, there are still controversial results such as the use of ART as and thus a field that requires more studies and better methodological designs, allowing a better understanding of the prevalence, risk factors, prognosis and treatment of NAFLD in patients with HIV.

**Conclusions**

High prevalence of NAFLD has been identified in patients infected with HIV, associated with metabolic changes and insulin resistance. However, the possible association between antiretroviral therapy and NAFLD requires further studies.

**Author Contributions**

Conceived and designed the experiments: LBP, RR, CD, HPC. Performed the experiments: LBP, RR. Analyzed the data: LBP, RR, CD, HPC. Wrote the paper: LBP, RR, DV, CD, VC, VC, VS, HPC.

**References**

[1] UNAIDS. Get on the Fast-Track: the life-cycle approach to HIV, 2016. 140p. Web site: http://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/get-on-the-fast-track.

[2] I. Vodkin, M.A. Valasek, R. Bettencourt, E. Cachay, and R. Loomba, “Clinical, biochemical and histological differences between HIV associated NAFLD and primary NAFLD: a case–control study,” Alimentary pharmacology & therapeutics, vol. 41, no. 4, pp. 368-378, 2015.

[3] J.P. Ong, and ZM Younossi, “Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH,” Clinics in Liver Disease, vol. 11, no. 1, pp. 1-16, 2007.

[4] J.K. Dyson, Q.M. Anstee, and S. Mcpherson, “Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Practical Approach to Diagnosis and Staging,” Frontline Gastroenterology, vol. 53, no. 3, pp. 211-218, 2014.

[5] F. Angelico, M. Del Ben, and R. Conti, et al., “Insulin Resistance, The Methabolic Syndrome, And Nonalcoholic Fatty Liver Disease,” The Journal of clinical endocrinology and metabolism, vol. 90, no. 3, pp. 1578-1582, 2005.

[6] G. Guaraldi, A. Lonardo, and S. Ballestri, et al., “Human Immunodeficiency Virus Is the Major Determinant of Steatosis and Hepatitis C Virus of Insulin Resistance in Virus-associated Fatty Liver Disease,” Archives of Medical Research, vol. 42, no. 8, pp. 690-697, 2011.

[7] C.G. Morse, M. Mclaughlin, and L. Matthews, et al., “Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatic Fibrosis in HIV-1-Monoinfected Adults with Elevated Aminotransferase Levels on Antiretroviral Therapy,” Clinical infectious diseases, vol. 60, no. 10, pp. 1569-1578, 2015.

[8] R.K. Sterling, P.G. Smith, and E.M. Brunt, “Hepatic Steatosis in Human Immunodeficiency Virus. A Prospective Study in Patients Without Viral Hepatitis, Diabetes, or Alcohol Abuse,” Journal of clinical gastroenterology, vol. 47, no. 2, pp. 182-187, 2013.

[9] N. Crum-Cianflone, A. Dilay, and G. Collins, et al., “Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among HIV-Infected Persons,” Journal of acquired immune deficiency syndromes, vol. 50, no. 5, pp. 464-473, 2009.

[10] M.A. Akhtar, K. Mathieson, and B. Arey, et al., “Hepatic histopathology and clinical characteristics associated with antiretroviral therapy in HIV patients without viral hepatitis,” European journal of gastroenterology & hepatology, vol. 20, no. 12, pp. 1194-1204, 2008.

[11] B.M. Arendt, S.S. Mohammed, and D.W.L. Ma, et al., “Non-alcoholic fatty liver disease in HIV infection associated with altered hepatic fatty acid composition,” Current HIV Research, vol. 9, no. 2, pp. 128-135, 2011.

[12] G. Guaraldi, N. Squillace, and C. Stentarelli, et al., “Nonalcoholic Fatty Liver Disease in HIV-Infected Patients Referred to a Metabolic Clinic: Prevalence, Characteristics, and Predictors,” Clinical infectious diseases, vol. 47, no. 2, pp. 250-257, 2008.

[13] T. Nishijima, H. Gatanaga, and T. Shimbo, et al., “Traditional but Not HIV-Related Factors Are Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Asian Patients with HIV-1 Infection,” PLoS ONE, vol. 9, no. 1, pp. 1-6, 2014.

[14] A. Rivero-Juárez, A. Camacho, and N. Merchante, et al., “Incidence of Liver Damage of Uncertain Origin in HIV Patients Not Co-Infected with HCV/HBV,” PLoS ONE, vol. 8, no. 7, pp. 1-6, 2013.

[15] P. Ingiliz, M.A. Valantin, and C. Duvivier, et al., “Liver Damage Underlying Unexplained Transaminase Elevation in Human Immunodeficiency Virus-1 Mono-infected Patients on Antiretroviral Therapy,” Hepatology, vol. 49, no. 2, pp. 436-442, 2009.

[16] J.C. Price, E.C. Seaberg, and R Latanich R, et al., “Risk Factors for Fatty Liver in the Multicenter AIDS Cohort Study,” The American journal of gastroenterology, vol. 109, no. 5, pp. 695-704, 2014.

[17] S.S. Mohammed, E. Aghdassi, and I.E. Salit, et al., “HIV-Positive Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Have a Lower Body Mass Index and Are More Physically Active Than HIV-Negative Patients,” Journal of acquired immune deficiency syndromes, vol. 45, no. 4, pp. 432-438, 2007.

# **Conclusões**

Em nossa revisão inicial, mostra que a prevalência de hipertensão arterial em portadores de HIV tem um amplo intervalo de 8% a 45%, resultado que dependerá da população estudada e estão associados à fatores de risco clássicos, como idade, história familiar de HA, obesidade, entre outros, e aqueles relacionados à infecção pelo HIV e TARV. Entretanto, os resultados são controversos, há evidências a favor da associação com fatores relacionados à infecção pelo HIV e TARV, merecendo destacar o papel da idade nessa relação.

No estudo transversal se demonstrou alta prevalência de hipertensão arterial em portadores de HIV em uso de TARV e associação com fatores clássicos de hipertensão tais como antecedente familiar, IMC alto e idade. Já a associação com maior número de esquemas terapêuticos só foi evidenciada naqueles indivíduos com menos de 50 anos.

E em nosso outro estudo de revisão da literatura demostrou uma alta prevalência de DHGNA em pacientes infectados pelo HIV e estava associada a alterações metabólicas e resistência à insulina. No entanto, a possível associação entre TARV e DHGNA requer mais estudos.

# **Considerações finais**

É importante para estes pacientes a monitorização da pressão arterial em seus agendamentos regulares por que quase as metades dos pacientes hipertensos tinham diagnostico de hipertensão.

Quanto mais precoce o diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial nesses indivíduos menores serão as consequências dessa morbidade nesta população.

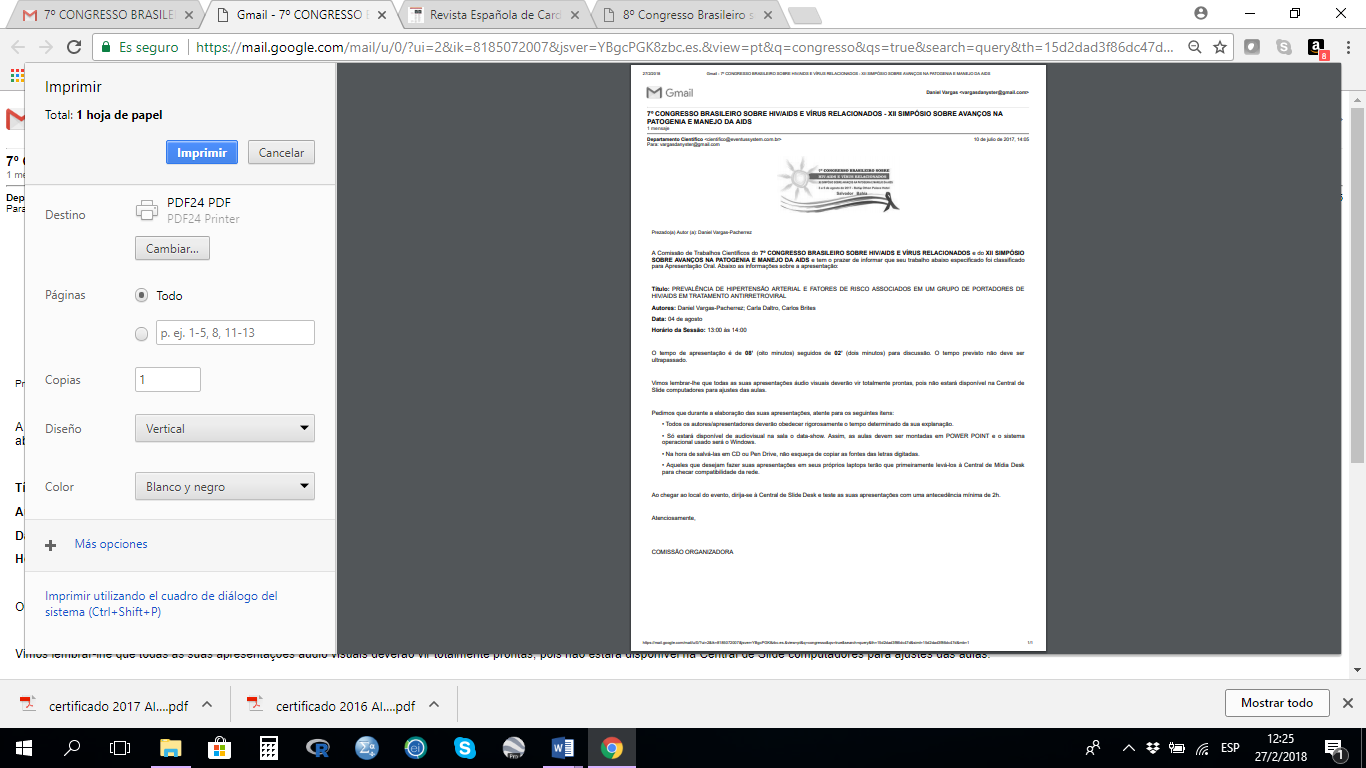
# **Perspectivas de estudos**

Diante dos resultados apresentados, propõe-se como futuros estudos:

1. Avaliação da frequência de síndrome metabólica neste grupo de pacientes, estudo já em andamento.
2. Avaliação de outros fatores de risco cardio-metabólicos e cardiovasculares, como a avaliação da resistência à insulina.
3. Avaliação dos anti-hipertensivos no controle da pressão arterial nos portadores de HIV / AIDS que estão usando TARV.
4. Avaliação de um padrão de medicações anti-hipertensivas que não tem interações com os antirretrovirais na população HIV com TARV.

# **Resumos em congressos**

1. 7º Congresso Brasileiro sobre HIV /AIDS e vírus relacionados - XII Simpósio sobre avanços na patogenia e manejo da AIDS 2017.



**PREVALÊNCIA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS EM UM GRUPO DE PORTADORES DE HIV/AIDS EM TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL**

Daniel Vargas-Pacherrez1, Carla Daltro1 e Carlos Brites1.

1 Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde. Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.

**Introdução**: A prevalência global de hipertensão arterial sistêmica (HAS) entre as Pessoas Vivendo com HIV/AIDS varia de 8% a 45%. A maioria dos estudos relata prevalência duas vezes maior nos pacientes em uso de terapia antirretroviral (TARV) quando comparados àqueles sem tratamento. **Objetivo**: Estimar a prevalência de HAS e identificar fatores de risco associados à HAS em portadores de HIV/AIDS. **Métodos**: Estudo transversal com pacientes atendidos no ambulatório da Universidade Federal da Bahia em Salvador-Bahia. A amostra foi constituída pelos pacientes atendidos no período de 9/2016-5/2017. Foram investigadas variáveis demográficas, referentes ao estilo de vida e clínicas. Foram considerados hipertensos aqueles pacientes em uso de anti-hipertensivos e/ou com pressão arterial (PA) ≥140x90 mmHg, em dois momentos distintos. As variáveis quantitativas foram descritas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartílico e comparadas pelos testes t de student ou Mann-Whitney e as categóricas por frequências absolutas e relativas e comparadas pelo qui-quadrado de Pearson. Foram incluídas no modelo de regressão as variáveis com p<0,20 na análise bivariada. **Resultados:** Foram avaliados 189 pacientes com diagnóstico de HIV em uso de TARV, com mediana de CD4 640,0 (436,5 – 871,5) cell/ml, sendo que 72,6% tinham carga viral indetectável. A média de idade foi de 47,0±11,5 anos e 60,3% eram homens. A prevalência de HAS foi 41,8%, 49 (25,9%) referiram diagnóstico prévio e 135 (71,4%) tinham história familiar de HAS. Quando comparamos os pacientes com e sem HAS, observamos que os hipertensos tinham mais frequentemente história familiar de HAS (85,9% vs 62,4%; p<0,001), eram mais velhos (52,3±9,8 vs 43,2±11,2; p<0,001) e tinham IMC maior (27,8±5,7 vs 23,0±3,9; p<0,001). Apresentavam também maior tempo de diagnóstico de HIV (162,3±87,8 vs 127,0±91,0; p=0,01) meses, foram tratados com maior número de esquemas antirretrovirais (2,0±1,1 vs 1,5±0,8; p<0,001) e usaram mais frequentemente esquemas terapêuticos com inibidores de protease (65,8% vs 40,0%; p<0,001). Após análise de regressão multivariada permaneceram as associações da HAS com a história familiar de HAS [OR: 3,3; p=0,01], com a idade [OR: 1,1; p<0,001], IMC [OR: 1,3; p<0,001) e com o número de diferentes esquemas antirretrovirais [OR: 1,6; p=0,01]. **Discussão**: Nós encontramos alta prevalência de HAS em portadores de HIV/AIDS semelhantes a outros estudos como Nazisa et al. (2014) que reportou prevalência de 45,6% de HAS em pacientes semelhantes da Malásia. Foi observada também associação positiva entre HAS e o uso de mais de dois diferentes esquemas de TARV, o mesmo não ocorrendo em relação ao uso esquemas contendo inibidores de protease. **Conclusão**: Este estudo mostrou alta prevalência de HAS nos pacientes HIV positivos associada principalmente a história familiar de HAS.

# **Anexos**

## Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia – INCT – CoBRA: coorte Brasileira em HIV-AIDS

Pesquisador Responsável: Dr. Carlos Roberto Brites Alves

Contatos: (71) 3283-8062/ 3283-8123

Introdução

Você está sendo convidado para participar desta pesquisa porque é paciente do Ambulatório de Infectologia do HUPES. Está é uma pesquisa que coletará informação sobre a condição médica de pessoas com infecção pelo HIV, atendidas nesta instituição, fazendo acompanhamento médico no Ambulatório de Infectologia do HUPES. Este documento é chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que contêm informações sobre a pesquisa. Após ler este Termo e discutir suas dúvidas com a equipe responsável pelo estudo, você decidirá se quer ou não participar. Se quiser, você e um profissional do Ambulatório de Infectologia do HUPES assinarão e datarão duas vias deste documento, uma delas ficará com você e outra ficará arquivada com os pesquisadores.

É importante que você saiba que sua participação é totalmente voluntária. Você pode decidir participar ou não, a qualquer momento sem prejuízo algum para o seu acompanhamento médico ou para o seu tratamento.

Por que esta pesquisa está sendo feita e quais são os objetivos?

O objetivo principal deste estudo é definir as características da população vivendo com HIV-AIDS acompanhadas em centros de referência de 6 capitais brasileiras atendidos no Ambulatório de Infectologia do HUPES, na cidade de Salvador - BA.

O que eu deverei fazer se decidir participar da pesquisa?

Se você aceitar participar deste estudo, os responsáveis por ele precisarão coletar algumas informações sobre a sua saúde e isso será feito através de uma entrevista contendo um questionário. Este questionário terá perguntas clínicas e sobre suas condições socioeconômicas. As informações coletadas serão referentes às suas características tais como: sexo, idade, raça, nível socioeconômico, escolaridade, estado civil, progressão da doença, medicações em uso e doenças associadas, além de algumas perguntas sobre a sua saúde de modo geral. Você continuará com suas consultas habituais ao hospital e poderá realizar consultas ou exames adicionais para participar desta pesquisa. Estes exames serão necessários para avaliar sua saúde como um todo, e identificar características do HIV que possam interferir em sua evolução ou tratamento.

Quantas pessoas participarão da pesquisa?

Aproximadamente 680 pessoas participarão desta pesquisa, voluntários que estejam ou tenham estado em acompanhamento no Ambulatório de Infectologia do HUPES.

Quanto tempo durará a pesquisa?

Essa pesquisa durará aproximadamente 6 (seis) anos.

Eu corro algum risco por participar deste estudo?

Não são esperados riscos físicos nesta pesquisa, além daqueles decorrentes de punção venosa para coleta de sangue. Mesmo quando efetuada por pessoal treinando, a coleta de sangue pode ocasionar dor, sangramento ou hematoma no local da punção, e raramente, infecção. Além disso, serão coletadas informações sobre seus hábitos, o que pode ocasionar algum constrangimento. Todas as providências serão tomadas para minimizar estes desconfortos. Você será ou está sendo atendido e acompanhado por um médico da Instituição. As suas informações serão tratadas de modo sigiloso dentro da unidade de saúde.

Eu terei algum benefício por participar deste estudo?

É possível que você não obtenha um benefício direto pela sua participação nesta pesquisa, mas os resultados obtidos poderão ser de utilidade para identificar problemas de saúde mais importantes em indivíduos infectados pelo HIV na cidade de Salvador.

Sua participação neste estudo não interferirá no tratamento que você está recebendo nem no acompanhamento habitual que realiza no hospital.

Terei despesas por participar desta pesquisa?

Você não terá nenhuma despesa por participar deste estudo – virá às suas consultas habituais e colherá os exames pedidos rotineiramente pela equipe que cuida de você Ambulatório de Infectologia do HUPES.

E quanto a confidencialidade dos dados?

Os dados do estudo são confidenciais e apenas terão acesso a eles os médicos responsáveis pelo estudo, o pessoal autorizado que analisará os dados, e o Comitê de Ética que aprova a realização da pesquisa (Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia - FMB). O questionário que você irá responder está de acordo com as regulamentações do Código de Ética Médica do Conselho Federal de Medicina e a legislação brasileira que visam proteger o participante da pesquisa (Lei 466/12).

Nenhum resultado desta pesquisa divulgará dados pessoais que possam identificá-lo. Os resultados desta pesquisa serão analisados e possivelmente publicados em revistas médicas, mas em momento algum seu nome será exposto ou divulgado. Toda a informação será registrada de forma anônima.

Quais as minhas alternativas?

Se você não quiser participar deste estudo seu acompanhamento de saúde habitual continuará a ser feito no Ambulatório de Infectologia do HUPES.

Você não deixará de receber nenhum cuidado disponível por não participar da pesquisa.

Quais são os meus direito como voluntários (a) em uma pesquisa?

A participação nesta pesquisa tem caráter voluntário e ainda que você decida participar, conserva a possibilidade de se retirar a qualquer momento e por qualquer motivo, sem prejuízo algum para você. Esta decisão não afetará a sua relação com o seu médico/s nem o seu acesso a futuros tratamentos.

Se decidir participar, será solicitado que você dê o seu consentimento por escrito assinando este documento.

Quem deve procurar em caso de dúvidas?

Se tiver alguma dúvida sobre sua participação nessa pesquisa ou sobre as informações contidas nesse termo de consentimento livre e esclarecidas, favor entrar em contato com:

Dr. Carlos Roberto Brites Alves

Rua Augusto Viana, s/nº, Canela,

CEP: 40110-060, Salvador, Bahia.

Telefone: (71) 3283-8123/ 3283-8062

Se tiver dúvidas sobre dar o seu consentimento ou sobre seus direitos como participante de pesquisa, favor entrar em contato com:

Dr. Eduardo Martins Netto

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia – FMB.

Largo do Terreiro de Jesus, s/n Pelourinho. CEP 40026-010

Salvador Bahia – Brasil

Telefax (5571) 3283-5564

PÁGINA DE ASSINATURAS

FUI DEVIDAMENTE ORIENTADO QUANTO A TODOS OS PROCEDIMENTOS DO ESTUDO. LI (OU LERAM PARA MIM) ESTE TERMO DE CONSENTIMENTO, TIVE CHANCES DE ESCLARECER MINHAS DÚVIDAS E ENTENDI TODAS AS INFORMAÇÕES. CONCORDO VOLUNTARIAMENTE EM PARTICIPAR DESTE ESTUDO.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Nome do (a) participante.

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

Assinatura do (a) participante. Dia mês ano

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Nome do representante legal do participante.

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

Assinatura do representante legal do participante. Dia mês ano

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Nome da pessoa que obteve o consentimento.

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

Assinatura da pessoa que obteve o consentimento. Dia mês ano

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Nome da testemunha imparcial, se necessário.

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

Assinatura da testemunha imparcial se necessário. Dia mês ano

TCLE, v2.0 datado de 15 de abril de 2015

## Formulário de coleta de dados da pesquisa

**Universidade Federal da Bahia**

**Hospital Universitário Prof. Edgard Santos**

**Serviço de Infectologia**

**Rua João das Botas, s/n,** Canela 40110-160 Salvador - Bahia - Brasil

Tel.: (55 71) 3235-4866 / 339-6289 FAX: (55 71) 3247-2756

**Questionário para Dados**

**1. Dados Gerais:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nome** |  | | |
| **Número de Prontuário** |  | **Data de Entrevista** |  |
| **Telefone** |  | **Data Prevista da Volta** |  |
| **Endereço** |  | | |

|  |
| --- |
| **Termo de Consentimento** |
| O paciente leu o TCLE, aprovado pelo Comitê de Ética. Ele discutiu, esclareceu dúvidas, entendeu o protocolo e todos os procedimentos e antes da realização de qualquer procedimento do estudo, concordou em participar do mesmo. Assinou e datou duas vias do TCLE, que também foram assinadas por mim, uma cópia foi colocada no seu prontuário e a outra foi levada pelo paciente.  Assinatura de quem obteve o TCLE: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Data da Obtenção \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_\_\_\_ |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Idade |  | | | | Sexo | 🞎 Masculino 🞎 Feminino | |
| Data de Nascimento |  | | | | Naturalidade |  | |
| Estado Civil | | | Nível de Instrução | | | | |
| 1. Casados ou em Coabitação | |  | | 1. 1º grau completo | | |  |
| 2. Solteiro | |  | | 2. 1º grau incompleto | | |  |
| 3. Divorciado ou Separado | |  | | 3. 2o grau completo | | |  |
| 4. 2º grau incompleto | | |  |
| 4. Viúvo | |  | | 5. 3º grau completo | | |  |
| 6. 3º grau incompleto | | |  |
| 9. Ignorado | |  | | 9. Ignorado | | |  |
| Grupo Étnico | | | | 1. Negro | | |  |
| 2. Pardo | | |  |
| 3. Branco | | |  |
| 4. Amarelo | | |  |
| 5. Outro | | |  |
| 9. Ignorado | | |  |

**2. Antecedentes Pessoais e Doenças:**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **2.1** | Você tem diagnóstico de Hipertensão Arterial | | | | | | | | 1. Sim | | | | | | | | | | | | 2. Não ***(Ir a questão 2.7)*** | | | | | | 3. Não Sabe | | |
| **2.2** | Há quanto tempo você foi diagnosticado? | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | **Meses** | | |
| **2.3** | Quem fez o diagnóstico? | | | | | | | | 1. Medico | | | | 2. Enfermeiro | | | | | | | | | | | | | | 3. Outro | | |
| **2.4** | Onde você fez o diagnóstico? | | | | | | | | 1. Hospital | | | | 2. Médico particular | | | | | 3. Centro medico | | | | | | 4. Neste ambulatório | | | | | 5. Outro |
| **2.5** | Você toma algum medicamento para o controle da hipertensão? | | | | | | | | 1. Sim ***(Ir a questão. No 2.7)*** | | | | | | | | | 2. Não ***(Ir a questão. No 2.6)*** | | | | | | | | | 3. Não Sabe | | |
| ***(Anote o nome referido pelo paciente, em seguida classifique de acordo a tabela). Esta seção se preenche caso a resposta 2.5 tenha sido sim.*** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Família | | | | | Produtos | | | | | | | | | | | Anote | | | | | | | | | | | | | |
| Inibidor da ECA II (ACE) | | | | | Captopril, Enalapril, etc. | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | |
| Bloqueadores da angiotensina | | | | | Valsartan, Eprosartan, Candesartaran, Losartran, Irbesatran, etc | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | |
| B-Bloqueadores | | | | | Atenolol, Metroprolol, Bisoprolol, Propranolol, etc | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | |
| Bloqueador do canal de cálcio | | | | | Amlodipino, Diltiazem, Nitrendipine, etc. | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | |
| Diuréticos tiazídica | | | | | Hidroclorotiazida, Clortalidona, Indopamide, Benhidroflimetazide, etc. | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | |
| Outros | | | | |  | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | |
| **2.6** | Se não toma nenhuma medicação para controlar a hipertensão, quais outras medidas você faz para controlar a HAS? | | | | | | | | 1. Com a dieta | | | | 2. Com exercícios | | | | | 3. Medico não lhe deu nenhuma medicação para o controle | | | | | | | | | 4. Outro (Detalhe abaixo) | | |
|  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **2.7** | Você tem algum familiar com diagnostico de Hipertensão | | | | | | | | | | 1. Sim | | | | 2. Não ***(Ir a questão 2.9)*** | | | | | | | | | | | 3. Não sabe | | | |
| **2.8** | Grau de parentesco | | | | | | | | | | 1. Irmãos (irmãs) | | | | 2. Pais | | | | | | | 3. Primos | | | | 3. Outros | | | |
| **2.9** | Você e uma pessoa que | | | | | | | | | | 1. Fuma | | | | 2. Toma Álcool | | | | | | | 3. Tem estilo de vida sedentário | | | | 4. Usa drogas | | | |
| **2.10** | Na sua dieta você faz uso de sal? | | | | | | | | | | 1. Sim | | | | 2. Não | | | | | | | 3. Não Sabe | | | | | | | |
| **2.11** | Você face exercícios ***(Detalhe a resposta)*** | | | | | | | | | | 1. Sim | | | | 2. Não | | | | | | | 3. Não Sabe | | | | | | | |
|  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **2.12** | Você tem diagnostico de outras doenças  ***(Se SIM, preencher a tabela)*** | | | | | | | | | 1.Diabetes | | | | 2. Lipodistrofia | | | | | | 3. Hipercolesterolemia | | | | | | | | 9. Outro | |
| 4. ICO (Insuficiência Coronária) | | | 5. IAM (Infarto Miocárdio) | | | | | 6. AVC (acidente vascular cerebral) | | | | | | | | | 7.Hipertrigliceredemia | | | | | | | | | 8. Osteoporose | | | |
| Doença (detalhe os dados da doença) | | | | Data de diagnostico | | | | | | | | | Tratamento | | | | | | | | | | Outros | | | | | | |
|  | | | |  | | | | | | | | |  | | | | | | | | | |  | | | | | | |
|  | | | |  | | | | | | | | |  | | | | | | | | | |  | | | | | | |
|  | | | |  | | | | | | | | |  | | | | | | | | | |  | | | | | | |
|  | | | |  | | | | | | | | |  | | | | | | | | | |  | | | | | | |
|  | | | |  | | | | | | | | |  | | | | | | | | | |  | | | | | | |
|  | | | |  | | | | | | | | |  | | | | | | | | | |  | | | | | | |
|  | | | |  | | | | | | | | |  | | | | | | | | | |  | | | | | | |
| **2.13** | | Você toma a medicação anti-hipertensiva? | | | | Sempre | Quase sempre | | | | | Nunca | | | | | | | Quando me sinto chateado | | | | | | De vez em quando | | | | |
| **2.14** | | Que medicação hipolipemiante toma você atualmente? | | | |  | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | Data de Início:  / / | | | | |
| **2.15** | | Que medicação hipoglicemiante você toma atualmente? | | | |  | | | | | |  | | | | | | | | | | | | | Data de Início:  / / | | | | |

**3. Status e Tratamento da HIV:**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **3.1** | Dados do diagnóstico: | | | | Mês | |  | | | | | | | Ano | | | | | |  | | | | |
| **3.2** | Via de Transmissão | | | | 1=HSH | | 2=Heterossexual | | | | 3=. Bissexual | | | | 4=UDIV | | | 5= Sangue e derivados | | | | | | 6=. Outros ou ignorado |
| **3.3** | Paciente já teve doença definidora de | | | | 1. Sim | | 2. Não | | | | | | | 9. Não Sabe | | | | | | | | | | |
| **3.4** | Classificação CDC | | | | ( ) A ( ) B ( ) C | | | | | | | | | ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 | | | | | | | | | | |
| **3.5** | Atualmente você recebeu tratamento para a HIV? | | | | 1. Sim | | | 2. Não | | | | | | Se a resposta e. Não, por que? | | | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **3.6** | | Que tratamento TARV você recebe atualmente | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **INRT** | | | | | **INNRT** | | | | **IP** | | | | | | | | **II** | | | | | | **Outros** | |
| AZT (Zidovudina) | | | | | EFV (Efavirenz) | | | | NFV (Nelfinavir) | | | | | | | | RAL (Raltegravir) | | | | | | MVC (Maraviroc) | |
| DDC (Zalcitabina) | | | | | NVP (Nevirapina) | | | | SQV (Sequinavir) | | | | | | | |  | | | | | | T-20 (Enfurvitida) | |
| 3TC (Lamivudina) | | | | | ETR (Etravirina) | | | | IDV (indinavir) | | | | | | | |  | | | | | |  | |
| ddI (Didanosina) | | | | | RPV (Rilpivirina) | | | | ATV (Atazanavir) | | | | | | | |  | | | | | |  | |
| D4T (Estavudina) | | | | |  | | | | LPV (Lopinavir) | | | | | | | |  | | | | | |  | |
| TDF (tenofovir) | | | | |  | | | | FOS (Fosamprenavir) | | | | | | | |  | | | | | |  | |
| ABC (Abacavir) | | | | |  | | | | DRV (Darunavir) | | | | | | | |  | | | | | |  | |
| FTC (Emtricitabina) | | | | |  | | | | RTV (Ritonavir) | | | | | | | |  | | | | | |  | |
|  | | | | |  | | | | TPV (Tipranavir) | | | | | | | |  | | | | | |  | |
| **3.7** | | | Desde que data, você recebe este tratamento | | | | | | | Mês | |  | | | | | | | Ano | | |  | | |
| Se recebeu outro tratamento, por favor escreva seus detalhes | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tratamento | | | | | | Data começo | | | | | | | | | | Data termino | | | | | | | | |
|  | | | | | |  | | | | | | | | | |  | | | | | | | | |
|  | | | | | |  | | | | | | | | | |  | | | | | | | | |
|  | | | | | |  | | | | | | | | | |  | | | | | | | | |
| **3.8** | | | | Qual foi a última contagem de CD4 | | Células / ml | | | | | | | **3.9** | | | Qual foi a última carga viral | | | | | Copias / ml | | | |

**4. Conhecimentos e Fatores de risco sobre HTA**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **4.1** | Você sabe o que é a hipertensão? | SIM | Não | No sabe |
| **4.2** | E a hipertensão uma doença para toda a vida? | SIM | Não | No sabe |
| **4.3** | Desde que valor se considera pressão arterial alta? | 140/90 | 160/95 | 130/85 |
| **4.4** | Conhece os valores de sua pressão arterial? | SIM | Não | No sabe |
| **4.5** | Você acha que a obesidade e um fator de risco para hipertensão arterial? | SIM | Não | No sabe |
| **4.6** | Você pensa que o tabagismo e um fator de risco para hipertensão? | SIM | Não | No sabe |
| **4.7** | Você pensa que a diabetes e o colesterol são fatores de risco associados a HAS? | SIM | Não | No sabe |
| **4.8** | Você pensa que as pessoas com familiares com antecedentes têm mais predisposição? | SIM | Não | No sabe |
| **4.9** | Você acha que o exercício e boa para a pressão arterial? | SIM | Não | No sabe |
| **4.10** | Le foi informado dos riscos que tem a pressão elevada? | SIM | Não | No sabe |
| **4.11** | A pressão pode provocar problemas no coração, cérebro ou rim? | SIM | Não | No sabe |
| **4.12** | Você pensa que a medicação pode controlar a HAS? | SIM | Não | No sabe |
| **4.13** | Você pensa que é necessário tomar a medicação toda a vida? | SIM | Não | No sabe |
| **4.14** | Se pode aumentar a dose da medicação quando a pressão subir sem consultar o médico? | SIM | Não | No sabe |
| **4.15** | Se pode baixar a dose da medicação quando a pressão baixar sem consultar a médico? | SIM | Não | No sabe |
| **4.16** | Se pode deixar o tratamento quando a pressão se normaliza? | SIM | Não | No sabe |

**5. Dados Físicos:**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Peso** | **Kg** | | **Altura** | **M** | | | **IMC** | | | **Kg/m2** |
| **Diagnostico de IMC** | | **NORMAL** | | **EXCESO DE PESO** | | | | | | **OBESIDADE** |
| **Cintura abdominal** | | **Cm** | **Circunferência Quadril** | **Cm** | | | | **Relação Cintura/Quadril (RCQ)** | |  |
| **Data da mensuração Pressão 1** | | | | | | | | | | |
| **Medida 1 da Pressão Arterial** | | **MmHg** | | | | **Medida 2 da Pressão Arterial** | | | | **MmHg** |
| **Data da mensuração Pressão 2** | | | | | | | | | | |
| **Medida 3 da Pressão Arterial** | | **MmHg** | | | | **Medida 4 da Pressão Arterial** | | | **MmHg** | |
| **Mensuração Final** | |  | | | | | | | | |
| **Diagnóstico clínico** | | **Pre-hipertensão**  **PAS 120-139 mmHg e PAD 80-89 mmHg** | | | **Hipertensão: Fase I: PAS 140-159 mmHg ou PAD 90-99 mmHg** | | | | **Hipertensão: Fase II: PAS ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 100 mmHg** | |