



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
CURSO DE MEDICINA

BEATRIZ FREITAS DO PRADO
PAULO HENRIQUE MONTEIRO DA SILVA

AVALIAÇÃO DOS ESCORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM PESSOAS
VIVENDO COM HIV/AIDS: COMPARAÇÃO ENTRE O DAD ESCORE REDUZIDO E
ESCORE DE FRAMINGHAM.

BELÉM

2023

BEATRIZ FREITAS DO PRADO
PAULO HENRIQUE MONTEIRO DA SILVA

AVALIAÇÃO DOS ESCORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM PESSOAS
VIVENDO COM HIV/AIDS: COMPARAÇÃO ENTRE O DAD SCORE REDUZIDO E
SCORE DE FRAMINGHAM.

Trabalho de conclusão de curso
apresentado para a obtenção do grau em
Medicina pela Universidade Federal do
Pará.

Orientador: Profa Dra. Rosana Maria
Feio Libonati

BELÉM
2023

BEATRIZ FREITAS DO PRADO
PAULO HENRIQUE MONTEIRO DA SILVA

AVALIAÇÃO DOS ESCORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM PESSOAS
VIVENDO COM HIV/AIDS: COMPARAÇÃO ENTRE O DAD ESCORE REDUZIDO E
ESCORE DE FRAMINGHAM.

Trabalho de conclusão de curso
apresentado para a obtenção do grau em
Medicina pela Universidade Federal do
Pará.

Orientador: Profa Dra. Rosana Maria
Feio Libonati

Banca examinadora:

Orientador

Nome / Instituição

Nome / Instituição

Aprovado em: ___/___/___

Conceito: _____

RESUMO

Pessoas vivendo com HIV/Aids podem apresentar alterações endócrino-metabólicas como dislipidemia e diabetes mellitus, fatores de risco para eventos cardiovasculares. Diante do uso padronizado de ferramentas cardiovasculares que carecem de especificidade para a população citada, esta pesquisa teve por objetivo avaliar a associação entre fatores de risco e as calculadoras de risco cardiovascular específicas e não específicas, Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Cohort (DAD) Escore Reduzido e Escore de Framingham respectivamente. Foram incluídos na pesquisa maiores de 18 anos, atendidos no ambulatório de endocrinologia do núcleo de medicina tropical da Universidade Federal do Pará, além de coletados dados clínicos e laboratoriais pertinentes ao cálculo do risco cardiovascular pelas duas calculadoras, sendo também coletados dados para identificação de variáveis associadas ao risco cardiovascular como a ocorrência de síndrome metabólica pelos critérios de NCEP- ATP3 e Federação Internacional de Diabetes (IDF) e a presença de lipodistrofia. Foram incluídos 94 pacientes, dentre eles 51 homens (média 57,1 e desvio padrão 11,8) e 43 mulheres (média 52,9 e desvio padrão 12,2). Observou-se que o Escore de Framingham, quando comparado ao DAD Escore Reduzido, subestimou os pacientes de moderado risco cardiovascular, enquanto o DAD Escore Reduzido, quando comparado ao Escore de Framingham, subestimou os pacientes de alto risco. Quanto às variáveis associadas ao risco cardiovascular, observou-se que a presença de lipodistrofia em 80 pacientes (85,1%) relacionou-se a maior risco cardiovascular, enquanto a presença de síndrome metabólica pelo NCEP ATP-III com 50 pacientes (53,1%) e pelo IDF 57 pacientes (60,6%) associou-se a um alto risco cardiovascular. Conclui-se, então, que a utilização das duas calculadoras deve ser considerada no manejo destes pacientes, considerando o escore de maior risco para tomada de medidas preventivas, devendo ser observada também a presença da lipodistrofia e síndrome metabólica com o objetivo otimizar o controle do risco cardiovascular em pessoas vivendo com HIV/AIDS.

Palavras-chave: HIV; Escore; Framingham; DAD; Reduzido.

ABSTRACT

People living with HIV/AIDS may have endocrine-metabolic alterations such as dyslipidemia and diabetes mellitus, risk factors for cardiovascular events. Given the standardized use of cardiovascular tools that lack specificity for the aforementioned population, this research aimed to evaluate the association between risk factors and specific and non-specific cardiovascular risk calculators, Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Cohort (DAD) Reduced Score and Framingham Score respectively. The study included people over 18 years of age, treated at the endocrinology outpatient clinic of the Tropical Medicine Center of the Federal University of Pará, in addition to collecting clinical and laboratory data relevant to the calculation of cardiovascular risk in the two calculators, and also collecting data to identify variables associated with cardiovascular risk such as the occurrence of metabolic syndrome by the criteria of NCEP-ATP3 and the International Diabetes Federation (IDF) and the presence of lipodystrophy. Ninety-four patients were included, including 51 men (mean 57.1 and standard deviation 11.8) and 43 women (mean 52.9 and standard deviation 12.2). It was observed that the Framingham Score, when compared to the Reduced DAD Score, underestimated patients at moderate cardiovascular risk, while the Reduced DAD Score, when compared to the Framingham Score, underestimated high-risk patients. As for the variables associated with cardiovascular risk, it was observed that the presence of lipodystrophy in 80 patients (85.1%) was related to a greater cardiovascular risk, while the presence of metabolic syndrome by NCEP ATP-III with 50 patients (53, 1%) and by the IDF 57 patients (60.6%) was associated with a high cardiovascular risk. It is concluded, then, that the use of two calculators should be considered in the management of these patients, considering the highest risk score for taking preventive measures, and the presence of lipodystrophy and metabolic syndrome should also be observed in order to optimize control of the cardiovascular risk in people living with HIV/AIDS.

Keywords: HIV; Framingham score; DAD; reduced.

SUMÁRIO

1	
INTRODUÇÃO	
81.1 Objetivo geral	8
1.2 Objetivo específico	92
REVISÃO DE	
LITERATURA	10
3 CASUÍSTICA E	
MÉTODO	
153.1. TIPO DE ESTUDO	153
.2 SELEÇÃO DA AMOSTRA DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	153.3 CRITÉRIOS
153.3 COLETA DE DADOS ANÁLISE LABORATORIAL	153.4
163.5 ANÁLISE DE DADOS	
174	
RESULTADOS	
175	
DISCUSSÃO	
256	
CONCLUSÃO	
26REFERÊNCIAS	
27APÊNDICES	33

1 INTRODUÇÃO

A infecção e replicação do vírus do HIV no corpo humano leva à redução dos linfócitos TCD4+ e ao aumento da imunodeficiência, a qual permite o avanço de doenças oportunistas (FACKLER et al., 2007; LEWIN-SMITH et al., 1998). Segundo dados avaliados, em 2020 cerca de 37,7 milhões de pessoas no mundo estavam vivendo com HIV, sendo que 1,5 milhão de pessoas foram recentemente infectadas pelo HIV e 680 mil pessoas morreram de doenças relacionadas à AIDS (UNAIDS, 2021).

Esses números são expressivos, porém em relação ao número de óbitos, houve uma queda de cerca de 68% em comparação ao ano de 2004 (UNAIDS, 2021). O que pode ser explicado pela maior disponibilidade e adesão à terapia antirretroviral (TARV) pela pessoa vivendo com HIV (PVHIV) (SMIT et al., 2015). Todavia, associada a infecção crônica pelo HIV, o uso da TARV tornou essa população mais suscetível às doenças de caráter metabólico, como dislipidemia, diabetes mellitus (DM), síndrome metabólica (SM) e síndrome lipodistrófica do HIV (SLHIV). (FEENEY e MALLON., 2011; VIGOUROUX et al., 1999; BOYD et al., 2017).

Essas alterações, associadas ao envelhecimento, aumentaram o número de eventos cardiovasculares nessa população (SMIT et al., 2015; SILVA L.L.G. et al., 2020). Nesse sentido, para um melhor seguimento desses pacientes, o uso de calculadoras de risco cardiovascular tornou-se essencial. Porém, calculadoras tradicionais, como o Escore de Framingham, que abrangem a população em geral, não levam em consideração elementos específicos da PVHIV e podem não ser tão fidedignos no momento da análise desse grupo (PENICINA et al., 2009; D'AGOSTINO et al., 2008; D'AGOSTINO., 2012).

Para suprir essa demanda por uma calculadora de risco cardiovascular específica para a PVHIV, no ano de 2010 houve a criação do DAD score. Este adiciona elementos relacionados especificamente à infecção pelo HIV, como a exposição a certos tipos de TARV, com melhores resultados em comparação ao Escore de Framingham (FRISS-MØLLER et al, 2010). Já no ano de 2016, criou-se o DAD score reduzido, uma versão simplificada com intuito de facilitar a coleta de informações, que omitiu a TARV e passou a utilizar a contagem de linfócitos TCD4 (FRISS-MØLLER et al, 2015), também com melhores resultados quando comparado ao Escore de Framingham.

Por fim, em estudo que abordou a presença de aterosclerose subclínica e fatores de risco cardiovascular mostrou haver correlação entre os escores e o espessamento médio da camada íntima da artéria carótida e alta concordância entre aterosclerose subclínica e pacientes

classificados como alto risco nos escores Framingham e DAD escore reduzido, além de observar alta prevalência de aterosclerose carotídea com risco intermediário pelos escores citados. (SILVA et al, 2020)

Portanto, em consequência da alta probabilidade de doenças cardiovasculares em PVHIV, a avaliação e comparação das calculadoras de riscos, Escore de Framingham e DAD escore reduzido, mostra-se necessária para otimizar a prevenção de eventos cardíacos possíveis de forma mais eficaz nessa população.

1.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o risco cardiovascular em pessoas vivendo com HIV/Aids pelo Escore de Framingham e DAD escore reduzido.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Calcular o risco cardiovascular da PVHIV pelo Escore de Framingham e pelo DAD escore reduzido.

Comparar o risco cardiovascular da PVHIV calculado no Escore de Framingham e o calculado no DAD escore reduzido.

Identificar variáveis associadas ao risco cardiovascular conforme o Escore de Framingham e pelo DAD escore reduzido.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O HIV é um retrovírus que causa uma deterioração progressiva do sistema imunológico, por conta, principalmente da infecção e consequente redução dos linfócitos T (LT) CD4+, os quais uma vez reduzidos a números menores que 200 /mcL, tornam os pacientes afetados mais suscetíveis à uma variedade de infecções oportunistas. (DULLAERS et al., 2006; FACKLER et al., 2007).

A infecção pelo HIV pode ser transmitida por sangue, sêmen, secreção vaginal ou leite materno. (SHAW e HUNTER, 2012). Suas principais vias de transmissão são por meio de relações sexuais desprotegidas, durante a gravidez, de mãe para filho, amamentação e compartilhamento de seringas. (SIMON, HO e ABDOOL-KARIM, 2006). O tratamento vigente a longo prazo para essa infecção é a TARV, a qual permite uma maior sobrevida e melhor qualidade de vida para esse grupo, porém o uso crônico pode ocasionar comorbidades, incluindo doenças cardiovasculares (SAMJI, 2013; LOHSE e OBEL, 2016; LERNER, EISINGER e FAUCI, 2020; SCHOUTEN, J. et al, 2014).

Atualmente, existem seis classes de medicamentos antirretrovirais: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN), Inibidores de protease (IP), inibidores de fusão (FIs), inibidores de entrada (IE) e transferência da cadeia da integrase do HIV inibidores (INIs) (OLIVEIRA et al., 2019). Esses medicamentos aumentam a sobrevida do PVHIV, porém podem causar alterações metabólicas a curto e a longo prazo (LAGATHU et al., 2019). No quadro 1, pode-se observar alguns eventos adversos das TARVs mencionadas.

Quadro 1: Eventos adversos das classes de TARVs.

EVENTO ADVERSO	ITRN	ITRNN	IP	INI	IE
Acidose láctica	Relatada com ITRN, especialmente d4T, AZT e ddl. Início insidioso com pródomo gastrointestinal, perda de peso e fadiga. Pode progredir rapidamente com taquicardia, taquipneia, icterícia, fraqueza, alterações no estado mental, pancreatite e falência de órgãos. Mortalidade alta se lactato sérico >10mmol/L. Mulheres e pacientes obesos têm risco aumentado	S/D	S/D	S/D	S/D
Alteração de DMO	TDF: associado a maior perda de DMO que outros ITRN. Osteomalácia pode estar associada a tubulopatia renal e perda de fosfato urinário	Diminuição da DMO é observada após o início de qualquer esquema de TARV..			
Coletíase	S/D	S/D	ATV: coletíase e cálculos renais	S/D	S/D
Diabetes/resistência insulínica	AZT, d4T e ddl	S/D	Relatado para alguns (IDV, LPV/r), mas não todos os IP	S/D	S/D
Dislipidemia	d4T > AZT > ABC: ↑TG e LDL	EFV: ↑TG, ↑LDL, ↑HDL	Todos os IP/r: ↑TG, ↑LDL, ↑HDL LPV/r = FPV/r e LPV/r > DRV/r e ATV/r: ↑TG	S/D	S/D
Doença cardiovascular	ABC e ddl: associados a um aumento do risco de IAM em alguns estudos de coorte. Risco absoluto maior em pacientes com fatores de risco tradicionais de DCV	S/D	Associado com IAM e AVC em algumas coortes. SQV/r, ATV/r e LPV/r: prolongamento PR (os riscos incluem doença cardíaca préexistente, outros medicamentos). SQV/r: prolongamento QT	S/D	S/D

Continua

Fonte: Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos (2018).

Entre as classes, das que podem causar dislipidemia, temos a zidovudina, estavudina e o abacavir, que são NRTIs, que aumentam os níveis de colesterol total e LDL em PVHIV (FEENEY e MALLON., 2011). Todavia, o tenofovir, também um NRTIs, pode levar à redução dos valores de CT (colesterol total), LDL (*low-density lipoprotein*), HDL (*high-density lipoprotein*;) e TG (triglicerídeos). Além desses, o ritonavir e o lopinavir, IPS, elevam os níveis séricos de LDL e de TG, e o efavirenz, um NNRTIS, aumenta LDL, TG e HDL. Por fim, a nevirapina, também um NNRTIS, causou, em estudo, menores efeitos sobre o LDL e um aumento dos níveis do HDL. (FEENEY e MALLON et al., 2011; ECHEVERRÍA et al., 2017).

Em relação ao aumento da resistência à insulina, medicamentos como a estavudina e a zidovudina também demonstraram contribuir para aumento da resistência (VIGOUROUX et al., 1999). Assim como o indinavir, atazanavir, darunavir e lopinavir, que são IPs, também aumentam a resistência à insulina. (VIGOUROUX et al., 1999; DIRAJLAL-FARGO et al., 2016; NOOR et al., 2004). Todavia, alguns estudos apontam que em pacientes em uso de INIs, tiveram aumento da sensibilidade à insulina para medicamentos como raltegravir ou dolutegravir (MARTÍNEZ et al., 2012; CALZA et al., 2019).

Foi demonstrado que grupos infectados pelo HIV, a cada ano a mais de exposição por NRTIs possuíam mais chances de hiperinsulinemia e que a incidência de DM em homens infectados pelo HIV era 4 vezes maior do que a de homens não infectados por esse vírus. (BROWN et al., 2005; BROWN et al., 2006). Além disso, outro estudo realizado foi demonstrado que a exposição mais prolongada aos NRTIs foi associada a aumento de DM em mulheres infectadas pelo vírus do HIV (TIEN et al, 2007).

Ademais, foi relatado em estudo que a exposição cumulativa anterior à estavudina, zidovudina ou didanosina está associada ao aumento duradouro do tecido adiposo visceral e diminuição do tecido subcutâneo, analisado por meio de tomografia computadorizada (GELPI et al, 2019). Outro estudo avaliou pacientes que ainda não tinham iniciado o tratamento com antirretroviral, mostrou que o atazanavir potencializado por ritonavir foi claramente associado a um maior aumento do tecido adiposo visceral. Além disso, nesse mesmo estudo foi demonstrado que o INSTI raltegravir levou ao aumento de peso e ao acúmulo global de gordura, principalmente no nível do tronco (MCCOMSEY et al, 2016).

Para além disso, mudança de regime de TARV contendo efavirenz, tenofovir e lamivudina ou emtricitabina para um regime de ritonavir, zidovudina e lamivudina, em estudo, demonstrou causar lipoatrofia periférica (BOYD et al., 2017). Essa modificação estética com redistribuição da gordura corporal, associada a um maior risco cardiovascular, morbidade,

mortalidade e alteração metabólica é denominado de lipodistrofia. (CARR et al., 1998; GIUDICI e DURAN e JAIME, 2010; TIEN et al., 2003; WOHL et al., 2006).

A partir dessas alterações metabólicas causadas pela TARV, estudos como o Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) demonstraram que o uso de indinavir, lopinavir-ritonavir, didanosina e abacavir foram associados a um risco significativamente aumentado de infarto do miocárdio (WORM et al., 2010). Risco este que pode ser explicado, em parte, pelas alterações induzidas pela TARV nos fatores de risco cardiovasculares convencionais e pela própria infecção pelo HIV (LAW et al., 2006; TRIANT et al., 2007).

Dito isso, a capacidade de prever com precisão o risco cardiovascular dessa população, é um elemento essencial para a saúde populacional. Existem mais de 350 modelos para prever as chances de risco de doenças cardiovasculares na população em geral, dos quais poucos foram utilizados de maneira específica para PVHIV (DAMEN, 2016).

O Escore Framingham, por exemplo, utilizado amplamente há várias décadas, não foi projetado para uso nesse grupo em específico, uma vez que variáveis únicas dessa população não estão presentes nesses escores de risco (PENICINA et al, 2009; D'AGOSTINO et al, 2008; D'AGOSTINO., 2012). Além disso, a observação de que pelo Escore de Framingham pode haver uma discrepância entre o risco cardiovascular real e o resultado da calculadora torna importante uma avaliação e comparação de mais desses métodos (FRISS-MØLLER, et al. 2015).

Em 2010, por meio do estudo DAD, um estudo observacional prospectivo formado pela colaboração de 11 coortes de pacientes infectados pelo HIV, desenvolveu-se o DAD escore, o qual além utilizar fatores de risco já estabelecidos para população em geral, teve como acréscimo o uso de Abacavir e o tempo de exposição aos inibidores de proteases e inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos. (FRISS-MØLLER et al, 2003; FRISS-MØLLER et al, 2010). Esse escore estimou com mais precisão os desfechos de doenças cardiovasculares em comparação ao Escore de Framingham. (FRISS-MØLLER et al, 2010).

Contudo, com objetivo de facilitar ainda mais a identificação de pessoas com risco elevado na prática ambulatorial, em 2016 optou-se pela criação de outros dois modelos a partir do mesmo estudo DAD (FRISS-MØLLER et al, 2003). Um, modelo DAD escore completo, o qual incluiu, além dos já tradicionais fatores de risco cardiovascular, utilizou a contagem de linfócitos CD4 e exposição cumulativa à certas TARVs; outro, o modelo DAD escore reduzido, o qual omitiu as TARVs. Esses modelos DAD previram o risco de forma estatisticamente significativa com mais precisão do que o modelo Framingham (FRISS-MØLLER et al, 2015).

Por fim, em estudo recente utilizando-se do Escore de Framingham e do DAD score reduzido, demonstrou-se alta concordância entre os pacientes classificados como alto risco nos escores de Framingham e DAD score reduzido e alta prevalência de aterosclerose carotídea em pacientes de risco intermediário para ambos escores (SILVA et al, 2020).

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1. TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo monocêntrico, transversal-analítico para avaliar o risco cardiovascular em pessoas vivendo com HIV dentro de escores distintos.

3.2 SELEÇÃO DA AMOSTRA

A população selecionada contou com 94 pessoas vivendo com HIV/aids, que foram convidados a participar da pesquisa, atendidos regularmente no ambulatório de endocrinologia do Núcleo de Medicina Tropical (NMT) localizado no município de Belém do Pará, que aceitassem participar da pesquisa por meio de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). A pesquisa foi realizada de novembro de 2022 até fevereiro de 2023 sendo aprovada pelo comitê de ética em pesquisa no Núcleo de Medicina Tropical-NMT/ Universidade Federal do Pará de parecer: 5.779.613.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídas pessoas vivendo com HIV/aids, maiores de 18 anos em uso regular da TARV, que frequentaram o ambulatório regularmente durante o período da pesquisa e foram convidados a participar da pesquisa. Foram excluídos da pesquisa os pacientes sem capacidade de compreender as perguntas realizadas no questionário. Além desses, os pacientes com dados incompletos que impossibilitaram a análise satisfatória dos resultados.

3.3 COLETA DE DADOS

Os dados clínicos foram obtidos por meio de entrevista ambulatorial e exames antropométricos, a saber: idade (anos), sexo, hipertensão arterial sistêmica (diagnóstico prévio com uso de medicação anti-hipertensiva e/ou observação de níveis pressóricos $> 140 \times 90$ mmHg em dois momentos distintos) (MALACHIAS, 2016), diabetes mellitus tipo 2 [diagnóstico prévio com uso de medicação para redução dos níveis glicêmicos e/ou identificação de critérios diagnósticos segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes: glicemia de jejum (mg/dl) > 125 ;

glicemia 2h após teste de tolerância oral à glicose (mg/dl) > 199; hemoglobina glicada > 6,4] (COBAS et al, 2022) histórico de tabagismo, conhecimento de algum evento cardiovascular pessoal e/ou familiar (doença arterial coronariana, infarto do miocárdio ou outros acidentes vasculares), circunferência da cintura em centímetros (cm), peso em quilogramas (kg) e altura em metros (m), não sendo realizado nenhum protocolo para a coleta de dados.

A lipodistrofia foi diagnosticada por meio de observação clínica. Pacientes com acúmulo de gordura central ou localizada após início da TARV receberam o diagnóstico de lipodistrofia hipertrófica; Pacientes com perda de tecido subcutâneo periférico subcutâneo receberam o diagnóstico de lipodistrofia hipotrófica; e pacientes com as duas formas receberam o diagnóstico de lipodistrofia mista. (MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2009)

Todos os pacientes passaram por aferição de suas pressões arteriais em condições ambulatoriais ideais com esfigmomanômetro manual conforme as diretrizes de hipertensão arterial atuais (MALACHIAS, 2016). O diagnóstico de síndrome metabólica (SM) foi feito por meio de dois parâmetros: o IDF e o NCEP ATP III (ALBERTI et al, 2005; NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAMME, 2002).

As calculadoras de risco cardiovascular utilizadas para compor o estudo foram o Escore de Framingham 2008 que classifica o risco cardiovascular em leve, moderado e alto e possui os seguintes critérios: sexo, idade, colesterol total, HDL, pressão arterial sistólica, uso de medicação para HAS, tabagismo, diagnóstico de diabetes e evento cardiovascular pessoal conhecido; e o DAD Escore Reduzido que classifica o risco cardiovascular em leve, moderado, alto e muito alto apresentado os seguintes critérios: idade, sexo, tabagista prévio, histórico familiar de acidente cardiovascular, diagnóstico de diabetes, contagem de CD4, pressão arterial sistólica, colesterol total e HDL. Disponíveis respectivamente em: <https://reference.medscape.com/calculator/252/framingham-risk-score-200> e <https://www.chip.dk/Resources/Clinical-risk-scores>.

3.4 ANÁLISE LABORATORIAL

Os exames referentes aos dados laboratoriais dos pacientes foram realizados no NMT previamente à consulta. Os quais incluíam, glicemia em jejum, hemoglobina glicada (%), colesterol total (mg/dl), HDL-colesterol (mg/dl), LDL-colesterol (mg/dl) e triglicerídeos (mg/dl). Os dados relacionados à contagem de CD4 células/mm, foram obtidos por meio dos resultados dos exames feitos nos centros de testagem da região metropolitana de Belém, sendo utilizado como parâmetro a última contagem dessas células de defesa.

3.5 ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram armazenados em planilhas no Microsoft Excel versão 2010. A análise estatística foi realizada através do software Bioestat 5.3 e do software Jamovi. A estatística inferencial foi realizada pelo teste binomial em duas proporções e teste qui-quadrado. Já a estatística descritiva foi realizada com a representação de média e desvio padrão, para variáveis de distribuição normal e mediana e desvio interquartílico para aquelas com distribuição não normal. Variáveis qualitativas foram apresentadas em frequência absoluta e relativa. Para a comparação das variáveis (presença ou ausência de lipodistrofia; presença ou ausência de síndrome metabólica segundo IDF; presença ou ausência de síndrome metabólica segundo NCEP ATP III; risco cardiovascular segundo Framingham; risco cardiovascular segundo DAD score reduzido) foram utilizados testes estatísticos paramétricos e não paramétricos. Além de estabelecido em 0.05 (5%) o nível de rejeição da hipótese de nulidade (valor de $p < 0.05$).

4 RESULTADOS

Foram incluídos 94 participantes com uma média de idade de $55,2 \pm 12,1$ anos, 51 homens (54,25%) e 43 mulheres (45,75%). A Tabela 1 apresenta os fatores relacionados aos

principais fatores clínicos e epidemiológicos em pessoas vivendo com HIV/aids e a Tabela 2 demonstra os principais fatores laboratoriais e antropométricos.

Tabela 1 - Dados clínicos e epidemiológicos em pessoas vivendo com HIV/aids associados ao risco cardiovascular, Belém-PA, 2023

	Sexo masculino (n=51)	Sexo feminino (n=43)	Total (n=94)
Idade	57,1 ± 11.8	52,9 ± 12.2	56 ± 12.1
Tempo de TARV	16 (10 - 23)	12 (5 - 19)	14 (7 - 21)
Diabetes			
Sim	22 (23,4%)	16 (17%)	28 (29,7%)
Não	29 (30,8%)	27 (28,7%)	56 (59,5%)
HAS			
Sim	22 (23,4%)	12 (12,7%)	34 (36,1%)
Não	29 (30,8%)	31 (32,9%)	60 (63,8%)
Lipodistrofia			
Mista	40 (42,5%)	25 (26,5%)	65 (69,1%)
Lipoatrofica	5 (5,3%)	3 (3,1%)	8 (8,5%)
Lipohipertrofica	2 (2,1%)	5 (5,3%)	7 (7,4%)
Ausente	4 (4,2%)	10 (10,6%)	14 (14,8%)
SM - NCEP ATP III			
Sim	22 (23,4%)	28 (29,7%)	50 (53,1%)
Não	29 (30,8%)	15 (15,9%)	44 (46,8%)
SM - IDF			
Sim	26 (27,6%)	31 (32,9%)	57 (60,6%)
Não	25 (26,5%)	12 (12,7%)	37 (39,4%)
Tabagista atual	6 (6,3%)	1 (1%)	7 (7,4%)
Tabagista progresso	27 (28,7%)	11 (11,7%)	38 (40,4%)
Histórico de DCV na família	21 (22,3%)	16 (17%)	37 (39,3%)
Histórico de DCV pessoal	7 (7,4%)	1 (1%)	8 (8,5%)
Sedentarismo	20 (21,2%)	25 (26,5%)	45 (47,8%)

Continuação Tabela 1

Tabela 1 - Dados clínicos e epidemiológicos em pessoas vivendo com HIV/aids associados ao risco cardiovascular, Belém-PA, 2023

Risco Cardiovascular Framingham			
Baixo	9 (9,5%)	24 (25,5%)	33 (35,1%)
Intermediário	10 (10,6%)	1 (1%)	11 (11,7%)
Alto	32 (34%)	18 (19,1%)	50 (53,1%)
Risco Cardiovascular DAD reduzido			
Baixo	2 (2,1%)	9 (9,5%)	11 (11,7%)
Intermediário	27 (28,7%)	21 (22,3%)	48 (51%)
Alto	6 (6,3%)	11 (11,7%)	17 (18%)
Muito alto	16 (17%)	2 (2,1%)	18 (19,1%)

Fonte: protocolo de pesquisa

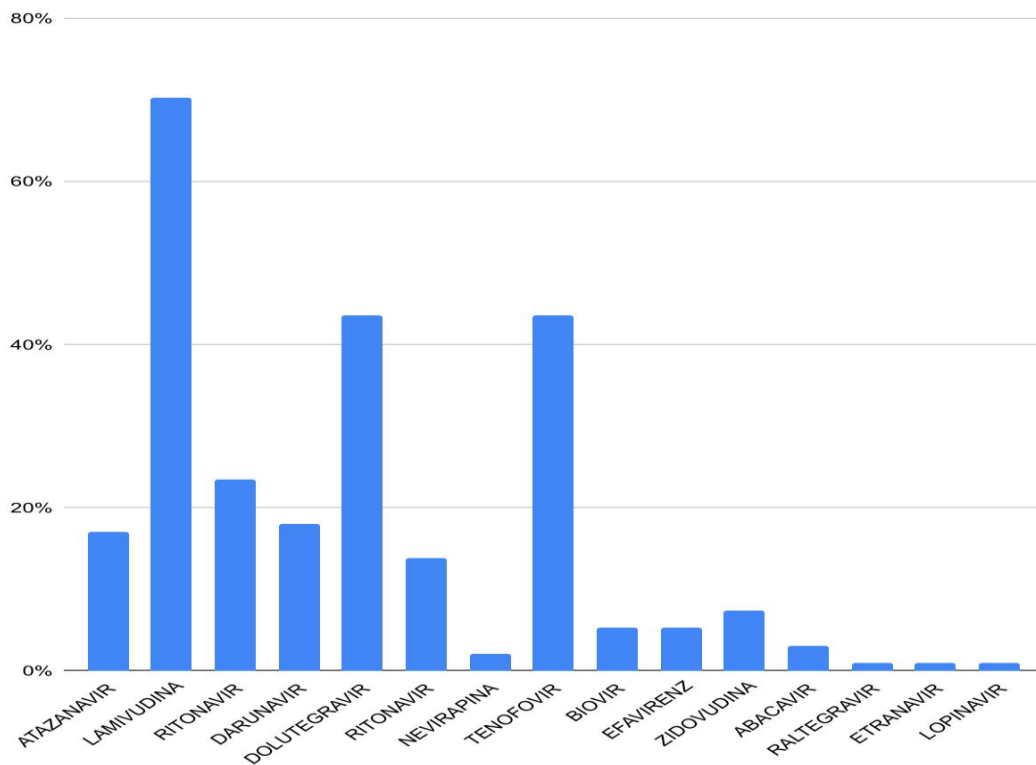
Tabela 2 - Dados laboratoriais e antropométricos em pessoas vivendo com HIV/aids associados ao risco cardiovascular, Belém-PA, 2023

	Sexo masculino (n=51)	Sexo feminino (n=43)	Total
Glicemia, mg/dL	96 (89.5 - 112)	102 (91.5 - 114)	97.5 (91 - 113)
CT, mg/dL	187 ± 45.4	201 ± 40.1	194 ± 43.4
HDL, mg/dL	41 (35.5 - 45.5)	47 (38.8 - 55.5)	43 (38 - 49.8)
LDL, mg/dL	111 (100 - 131)	107 (79.5 - 124)	111 (87.3 - 128)
CA, cm T	95.1 ± 10.4	91.6 ± 11.2	93.5 ± 10.9
IMC, p/m ²	26 ± 3.9	26.4 ± 4.6	26.2 ± 4.2
TCD4	635 (421 - 907)	724 (441 -940)	667 (430 - 932)

CT: colesterol total; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; n: número de pacientes; CA: circunferência abdominal; TCD4: linfócitos T CD4.

Fonte: protocolo de pesquisa.

Gráfico 1 – Distribuição percentual das TARVs utilizadas pelo grupo estudado de pessoas vivendo com HIV/aids Belém - Pará, 2023

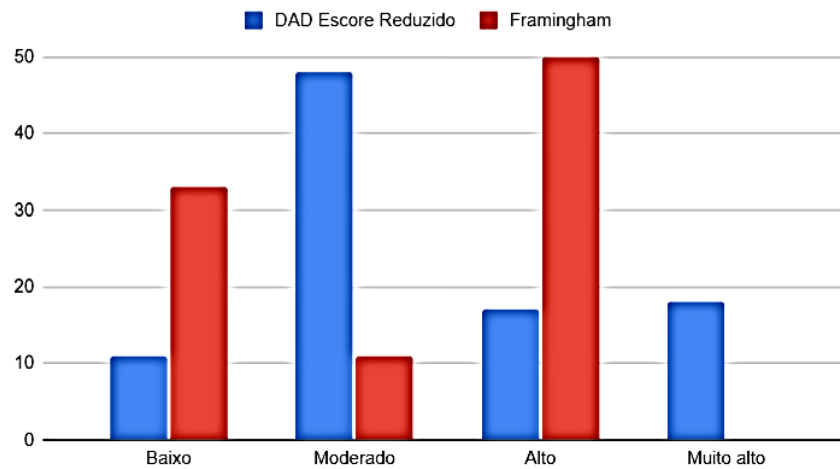


Fonte: protocolo de pesquisa.

Observamos no gráfico 1 as TARVs utilizadas pelos pacientes da pesquisa, sendo as mais utilizadas: lamivudina, dolutegravir e tenofovir. Acerca do cálculo do risco cardiovascular dos pacientes, segundo os critérios do Escore de Framingham, 33 (35,10%) participantes da pesquisa possuíam um risco baixo, 11 (11,70%) um risco moderado e 50 (53,19%) um risco alto. Os pacientes diagnosticados com diabetes foram classificados no grupo com alto risco cardiovascular, conforme preconizado pelo Escore de Framingham. Em relação ao DAD Escore Reduzido, 11 (11,70%) participantes encontravam-se com um risco baixo, 48 (51,06%) com um risco moderado, 17 (18,08%) com risco alto e 18 (19,14%) com um risco muito alto, conforme dados expostos no Gráfico 2.

Gráfico 2 – Risco cardiovascular de pessoas vivendo com HIV/aids calculado através do DAD escore de Framingham reduzido, Belém - Pará, 2023

DAD Escore Reduzido e Framingham



Fonte: protocolo de pesquisa.

Utilizou-se o teste binomial de duas proporções para relacionar o número de pacientes de baixo risco cardiovascular para ambos os escores. Com resultados que mostraram que a prevalência de pacientes com baixo risco cardiovascular é maior, de forma significativa, pelo Escore de Framingham do que pelo DAD escore reduzido (Tabela 3). Da mesma forma, quando relacionados por meio desse mesmo teste, pacientes com de alto/muito alto risco cardiovascular para ambos escores, os resultados mostraram que a prevalência desse risco elevado era maior, de forma significativa, pelo Escore de Framingham do que pelo DAD escore reduzido (Tabela 4).

Tabela 3 – Relação entre a população de baixo risco cardiovascular para o Escore de Framingham e para o DAD Escore Reduzido em pessoas vivendo com HIV/AIDS, Belém-Pará, 2022

	Framingham Baixo risco	DAD Baixo risco
Tamanho da amostra	94 (100%)	94 (100%)
Número de sucessos	11(11,70%)	33 (35,10%)

Fonte: protocolo de pesquisa
 Teste binomial: duas proporções (p = 0,0001)

Tabela 4 – Relação entre a população de alto risco cardiovascular para o Escore de Framingham e para o DAD Escore Reduzido em pessoas vivendo com HIV/AIDS, Belém-Pará, 2022

	Framingham Alto risco	DAD Alto/Muito alto risco
--	--------------------------	------------------------------

Tamanho da amostra	94 (100%)	94 (100%)
Número de sucessos	35 (37,23%)	50 (53,19%)

Fonte: protocolo de pesquisa

Teste binomial: duas proporções ($p = 0,0140$)

Na análise da relação do risco cardiovascular com a presença ou ausência de lipodistrofia, notou-se que tanto para o Escore de Framingham (Tabela 5), quanto para o DAD Escore Reduzido (Tabela 6), essa relação foi significativa. Em nossa pesquisa, como demonstrado na tabela 5 e 6, observou-se que a maioria dos pacientes com lipodistrofia estavam entre moderado e alto risco segundo o DAD Escore Reduzido e o Escore de Framingham respectivamente.

Tabela 05 - Relação entre o grau de risco cardiovascular conforme o Escore de Framingham e a presença ou ausência de lipodistrofia em pessoas vivendo com HIV/AIDS, Belém-Pará, 2022

Lipodistrofia	RCV baixo	RCV moderado	RCV alto
Ausente	10 (10,63%)	1 (1,06%)	3 (3,19%)
Presente	24 (25,53)	8 (8,51%)	48 (51,06%)

Fonte: protocolo de pesquisa

Teste Qui Quadrado $p = 0.008$

Tabela 6 – Relação entre o grau de risco cardiovascular pelo DAD Escore Reduzido e a presença ou ausência de lipodistrofia em pessoas vivendo com HIV/AIDS, Belém-Pará, 2022

Lipodistrofia	RCV baixo	RCV moderado	RCV alto	RCV muito alto
Ausente	6 (6,38%)	5 (5,31%)	2 (2,12%)	1 (1,06%)
Presente	5 (5,31%)	43 (45,74%)	15 (15,95%)	17 (18,08%)

Fonte: protocolo de pesquisa

Teste Qui Quadrado $p = 0.001$

Em se tratando da presença de SM, segundo os critérios do NCEP - ATP III, 50 (53,19%) indivíduos foram considerados portadores da síndrome. Porém, quando utilizados os critérios do IDF para o mesmo diagnóstico, 57 (60,63%) indivíduos estavam dentro dos critérios para síndrome metabólica. Na relação entre a presença ou ausência de síndrome metabólica, segundo os critérios do NCEP-ATP e o grau do risco cardiovascular das calculadoras, houve significância estatística apenas para o Escore de Framingham (Tabela 7 e Tabela 8). De forma similar, para a associação entre a presença ou ausência de síndrome metabólica, segundo os

critérios do IDF, com as calculadoras de riscos (Tabela 9 e Tabela 10) houve significância apenas para o Escore de Framingham novamente.

Tabela 7 – Relação entre o grau de risco cardiovascular pelo Escore de Framingham e a presença ou ausência de síndrome metabólica segundo os critérios do NCEP-ATP III e em pessoas vivendo com HIV/AIDS, Belém-Pará, 2022

Síndrome metabólica (NCEP-ATP III)	RCV Baixo	RCV Moderado	RCV Alto
Ausente	20 (21,27%)	7 (7,44%)	17 (18,08%)
Presente	13 (13,82%)	4 (4,25%)	33 (35,10%)

Teste Qui Quadrado p = 0,029

Tabela 8 – Relação entre o grau de risco cardiovascular pelo DAD Escore Reduzido e a presença ou ausência de síndrome metabólica segundo NCEP-ATP III em pessoas vivendo com HIV/AIDS, Belém-Pará, 2022

Síndrome metabólica (NCEP-ATP III)	RCV Baixo	RCV Moderado	RCV Alto	RCV Muito alto
Ausente	4 (4,25%)	27 (28,72%)	4(4,25%)	9 (9,57%)
Presente	7 (7,44%)	21(22,34%)	13(13,82%)	9(9,57%)

Teste Qui Quadrado p = 0,113

Tabela 9 – Relação entre o grau de risco cardiovascular pelo Escore Framingham e a presença ou ausência de síndrome metabólica segundo os critérios do IDF e em pessoas vivendo com HIV/AIDS, Belém-Pará, 2022

Síndrome metabólica (IDF)	RCV Baixo	RCV Moderado	RCV Alto
Ausente	18 (19,14%)	5 (5,31%)	14 (14,89)
Presente	15 (15,95%)	6(6,38%)	36 (38,29%)

Fonte: protocolo de pesquisa

Teste Qui Quadrado p =0.048

Tabela 10 – Relação entre a o grau de risco cardiovascular pelo DAD Escore Reduzido e a presença ou ausência de síndrome metabólica segundo o IDF em pessoas vivendo com HIV/AIDS, Belém-Pará, 2022

Síndrome metabólica (IDF)	RCV Baixo	RCV Moderado	RCV Alto	RCV muito alto
Ausente	3(3,19%)	24(25,53%)	44(4,25%)	6(6,38%)
Presente	8(8,51%)	24(25,53%)	13 (13,82%)	12 (12,76%)

Fonte: protocolo de pesquisa

Teste Qui Quadrado $p = 0.171$

5 DISCUSSÃO

Pacientes vivendo com HIV possuem maior risco de comorbidades crônicas e o início prematuro de doenças relacionadas à idade, como doenças cardiovasculares (DCV). Sendo estas uma das principais causas de morbimortalidade em pacientes infectados pelo HIV (FEENEY e MALLON., 2011; VIGOUROUX et al., 1999; BOYD et al., 2016; SMIT et al., 2015; SILVA et al., 2020). Estes pacientes possuem taxas mais altas de muitos fatores de risco conhecidos para DCV, incluindo DM, anormalidades da gordura corporal, dislipidemia e hipertensão (GRINSPOON, 2005; PANOS et al, 2008; HIGH et al, 2012). O que corrobora com os dados obtidos na nossa pesquisa, uma vez que a população estudada possuía prevalência de fatores de risco cardiovascular como DM (40,4%), HAS (40,4%), sedentarismo (47,8%) e histórico de tabagismo (40,4%). Essas alterações metabólicas estão relacionadas com o uso crônico da TARV e também com o constante estado inflamatório causado pela infecção crônica pelo vírus do HIV e, associadas ao sedentarismo e ao histórico de tabagismo, elevam significativamente o risco de eventos cardiovasculares (PENICINA et al., 2009; GRINSPOON, 2005, BARBARO, 2007; BARBARO e LACOBELLIS, 2009).

Na população estudada, notou-se que, de maneira significativa, o Escore de Framingham subestimou a população com risco cardiovascular moderado e o DAD escore reduzido subestimou o grupo com risco cardiovascular alto/muito alto (tabela 2 e tabela 3). Em estudo envolvendo 83 pacientes do sexo masculino com HIV, o escore de Framingham também demonstrou subestimar o risco cardiovascular quando correlacionado à presença de aterosclerose subclínica (PIRS et al., 2014). Além disso, outro estudo observou uma alta prevalência de aterosclerose carotídea em pacientes com risco intermediário para os escores de risco citados. (SILVA et al., 2020)

Em uma metanálise, com foco na prevalência de SM, em pessoas vivendo com HIV, os participantes com essa síndrome somaram 18% para os critérios de IDF e 27,9% para os critérios do NCEP ATP III, com prevalência significativamente maior em mulheres (NGUYEN K.A. et al, 2016). Outras pesquisas também mostram uma alta prevalência de síndrome metabólica em PVHIV, assim como prevalência do sexo feminino (NGUYEN et al, 2017; COSTA et al, 2021; AYODELE et al, 2012.). Em nosso estudo, 53,1% dos participantes possuíam SM pelo NCEP ATP III e 60,6% pelo IDF, com prevalência, em ambos os critérios, pelo sexo feminino, 56% e 54,3% respectivamente.

Ademais, um estudo demonstrou que pacientes PVHIV com lipodistrofia foram mais propensos a ter intolerância à glicose, diabetes e hipertrigliceridemia do que os pacientes

PVHIV sem lipodistrofia (HADIGAN et al, 2001). Além disso, foi observado em outro estudo que a incidência de DM tipo 2 foi mais de quatro vezes maior entre pacientes em uso de TARV do que em pacientes sem o vírus. (BROWN, et al. 2005)

Para além disso, em estudo feito com uma população de cerca de 345 PVHIV, demonstrou-se que a prevalência de SM não era diferente entre pacientes com ou sem lipodistrofia, todavia, seguindo os critérios do escore de Framingham, os pacientes com lipodistrofia possuíam um risco cardiovascular em 10 anos mais elevado do que o grupo sem lipodistrofia, independentemente do tipo de TARV (FREITAS, et al, 2011).

6 CONCLUSÃO

À luz dos argumentos expostos, ao calcular o risco da cardiovascular da PVHIV, obteve-se como resultado consonante com os critérios do Escore de Framingham, 35,10% participantes da pesquisa possuíam um risco baixo, 11,70% um risco moderado e 53,19% um risco alto. Outrossim, conforme os cálculos do DAD Escore Reduzido, 11,70% participantes encontravam-se com um risco baixo, 51,06 com um risco moderado, 18,08% com risco alto e 19,14% com um risco muito alto. Logo, obteve-se resultados dessemelhantes em muitos casos, como ao diagnosticar baixo risco em pacientes, o Escore de Framingham parece ter superestimado o baixo risco cardiovascular ao diagnosticar 35,10% dos pacientes em baixo risco enquanto o DAD score relatou apenas 11,70% em baixo risco. Ademais, o Escore de Framingham parece ter subestimado o risco moderado, diagnosticando apenas 11,70% dos pacientes, quando comparado ao DAD score reduzido, que classificou 51,06% em risco moderado, evidenciando a discrepância entre a precisão das calculadoras. Assim como apresentou resultados diferentes quando o Escore de Framingham classificou 53,19% em alto risco enquanto o DAD score reduzido classificou 18,08% em risco alto e 19,14% em risco muito alto.

Ademais, ambos os escores notou-se relação significativa do aumento do risco cardiovascular com presença de lipodistrofia. Ao relacionar presença ou ausência de síndrome metabólica, houve significância estatística somente para o Escore de Framingham. Ademais, notou-se no presente trabalho, assim como já atestado anteriormente em outros estudos, de que o perfil metabólico com altos níveis de glicemia, uma elevada circunferência de cintura, entre outras dados laboratoriais alterados, foram fatores preditivos para um maior risco de eventos cardiovasculares no futuro (FERREIRA et al, 2013; COSTA e VALLE, 2012).

Sendo assim, é de grande valia a otimização de ferramentas para prever o risco cardiovascular em pessoas que vivem com o HIV, uma vez que tanto a infecção viral quanto a terapia antirretroviral ocasionam alterações metabólicas significativas a ponto de culminar em aumento do risco cardiovascular dessa população. Portanto, é útil que a calculadora de previsão de eventos cardiovasculares em pacientes infectados pelos HIV considere características individualizadas dessa população, como no caso da DAD score reduzido, pois há significativa alteração do resultado de risco cardiovascular. É interessante que sejam feitos estudos que relacionam outros fatores de risco metabólicos e avaliação do risco cardiovascular em PVHIV, para maior clareza sobre as especificidades dessa população, corroborando com otimização do acompanhamento individualizado de cada paciente.

REFERÊNCIAS

ALBERTI, K.G. et al. **The metabolic syndrome--a new worldwide definition.** Lancet. 2005. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)67402-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)67402-8/fulltext). Acesso 23 de março de 2023.

AYODELE O.E. et al. **Prevalence and clinical correlates of metabolic syndrome in Nigerians living with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome.** Metabolic Syndrome and Related Disorders. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22799758/>. Acesso em 31 de março de 2023.

BARBARO, G. LACOBELLIS, G. **Metabolic syndrome associated with HIV and highly active antiretroviral therapy.** Current Diabetes Reports. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19192423/>. Acesso em 30 de março de 2023.

BARBARO G. **Visceral fat as target of highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome.** Current Pharmaceutical Design. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17627554/>. Acesso em 30 de março de 2023.

BOYD, M.A. et al. **Body composition and metabolic outcomes after 96 weeks of treatment with ritonavir-boosted lopinavir plus either nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors or raltegravir in patients with HIV with virological failure of a standard first-line antiretroviral therapy regimen: a substudy of the randomised, open-label, non-inferiority second-line study.** Lancet HIV. 2017. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(16\)30189-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(16)30189-8/fulltext). Acesso em 23 de março de 2023.

Brasil. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos.** Brasília. 2018 Disponível em: <http://nhe.fmrp.usp.br/wp-content/uploads/2019/08/2018-PCDT-MANEJO-DA-INFECCAO-PELO-HIV-EM-ADULTOS.pdf>. Acesso em 23 de março de 2023.

BROWN T.T. et al. **Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study.** Archives of Internal Medicine. 2005. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/486570> Acesso em 30 de março de 2023.

BROWN T.T. et al. **Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the multi-center AIDS cohort study.** Acquir Immune Defic Syndrome. 2005. Disponível em: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2005/09020/Cumulative_exposure_to_nucleoside_analogue_reverse.5.aspx. Acesso em 30 de março de 2023.

BROWN T.T, QAQISH R.B. **Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review.** AIDS. 2006. Disponível em: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2006/11140/Antiretroviral_therapy_and_the_prevalence_of.5.aspx. Acesso em 30 de março de 2023.

CALZA L. et al. **Improvement in insulin sensitivity and serum leptin concentration after the switch from a ritonavir-boosted PI to raltegravir or dolutegravir in non-diabetic HIV-infected patients.** J Antimicrob Chemother. 2019. Disponível em

<https://academic.oup.com/jac/article/74/3/731/5240942?login=false>. Acesso em 23 de março de 2023.

CARR, A. et al. **A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors.** AIDS. 1998. Disponível em https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/1998/07000/A_syndrome_of_peripheral_lipodystrophy..3.aspx. Acesso em 23 de março de 2023.

COBAS R, et al. **Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2.** Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2022. Disponível em: https://diretriz.diabetes.org.br/?utm_source=google-ads&utm_medium=search&gclid=CjwKCAjw__ihBhADEiwAXEazJqVlljmZt41P48Sll_5wDCjMay34IiN3iP1CxkrRMyKz7Wvz1BejChoCckkQAvD_BwE. Acesso em 23 de março de 2023.

COSTA, C.R.B. et al. **Síndrome metabólica em pessoas vivendo com HIV: prevalência e concordância de critérios.** Acta paul enferm. 2021, Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/7ZDVTw8Yn6BzR6KGbsyzJ7G/>. Acesso em 30 de março de 2023.

DAMEM, J.A. et al. **Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review.** BMJ. 2016. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/27184143>. Acesso em 23 de março de 2023.

D'AGOSTINO, R.B., et al. **General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study.** Circulation. 2008. Disponível em <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circulationaha.107.699579>. Acesso em 23 de março de 2023.

D'AGOSTINO, R.B. **Cardiovascular risk estimation in 2012: lessons learned and applicability to the HIV population.** J Infect Dis. 2012. Disponível em: https://academic.oup.com/jid/article/205/suppl_3/S362/938057?login=false. Acesso em 23 de março de 2023.

DIRAJLAL-FARGO S. et al. **Changes in Insulin Resistance After Initiation of Raltegravir or Protease Inhibitors With Tenofvir-Emtricitabine: AIDS Clinical Trials Group A5260s.** Open Forum Infect Dis. 2016. Disponível em <https://academic.oup.com/ofid/article/3/3/ofw174/2593328?login=false>. Acesso em 23 de março de 2023.

DULLAERS M. THIELEMANS K. **From pathogen to medicine: HIV-1-derived lentiviral vectors as vehicles for dendritic cell based cancer immunotherapy.** J Gene Med. 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jgm.846> . Acesso em 20 de março de 2023.

ECHEVERRÍA P. et al. **Significant improvement in triglyceride levels after switching from ritonavir to cobicistat in suppressed HIV-1-infected subjects with dyslipidaemia.** HIV Med. 2017 Jul 3. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.12530>. Acesso em 23 de março de 2023.

FACKLER, O.T. ALCOVER, A. SCHWARTZ, O. **Modulation of the immunological synapse: a key to HIV-1 pathogenesis?** Nat Rev Immunol. 2007. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nri2041> . Acesso em 30 de março de 2023.

FEENEY, E.R. MALLON, P.W.G. **HIV and HAART-Associated Dyslipidemia.** Open Cardiovasc Med J. 2011. Disponível em <https://opencardiovascularmedicinejournal.com/VOLUME/5/PAGE/49/ABSTRACT/>. Acesso em 23 de março de 2023.

FREITAS P. et al. **Impact of Lipodystrophy on the prevalence and components of metabolic syndrome in HIV-infected patients.** BMC Infect Dis. 2011. Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-11-246>. Acesso em 30 de março de 2023.

FRISS-MØLLER, N. et al. **Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction.** The New England journal of medicine. 2003. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa030218>. Acesso em 30 de março de 2023.

FRISS-MØLLER , et al. **Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study.** Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurjpc/article/17/5/491/5932126?login=false>. Acesso em 23 de março de 2023.

FRISS-MØLLER, et al. **An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study.** Eur J Prev Cardiol. 2015. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2047487315579291>. Acesso em 23 de março de 2023.

GELPI, M. et al. **Prior exposure to thymidine analogs and didanosine is associated with long-lasting alterations in adipose tissue distribution and cardiovascular risk factors.** AIDS. 2019. Disponível em https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2019/03150/Prior_exposure_to_thymidine_analogs_and_didanosine.10.aspx. Acesso em 23 de março de 2023.

GIUDICI K.V., DURAN, A.C. JAIME, P.C. **Self-reported body changes and associated factors in persons living with HIV.** J Health Popul Nutr. 2010. Disponível em: <https://www.banglajol.info/index.php/JHPN/article/view/6604>. Acesso em 23 de março de 2023.

HADIGAN C. et al. **Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy.** Clin Infect Dis. 2001. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/32/1/130/308125?login=false> .Acesso em 30 de março de 2023.

LAGATHU C. et al. **Metabolic complications affecting adipose tissue, lipid and glucose metabolism associated with HIV antiretroviral treatment.** Expert Opin Drug Saf. 2019. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14740338.2019.1644317?journalCode=ieds20>. Acesso em 30 de março de 2023.

LAW M.G. et al. **The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: Comparison with observed events in the D:A:D Study.** HIV Med. 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1293.2006.00362.x>. Acesso em 30 de março de 2023.

LERNER, A.M. EISINGER, R.W. FAUCI, A.S. **Comorbidities in Persons With HIV: The Lingering Challenge.** JAMA. 2020. Disponível em <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2757599>. Acesso em 23 de março de 2023.

LEWIN-SMITH M.R. et al **Pathology of human immunodeficiency virus infection: infectious conditions.** Ann Diagn Pathol. 1998 Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1092913498800063?via%3Dihub>. Acesso em 23 de março de 2023.

LOHSE, N. OBEL, N. **Update of survival for persons with HIV infection in Denmark.** Ann Intern Med. 2016. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/L16-0091>. Acesso em 30 de março de 2023.

MCCOMSEY G.A, et al. **Body Composition Changes After Initiation of Raltegravir or Protease Inhibitors: ACTG A5260s.** Clin Infect Dis. 2016. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/62/7/853/2463026?login=false>. Acesso em 23 de março de 2023.

MARTÍNEZ E. et al. **Changes in cardiovascular biomarkers in HIV-infected patients switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir.** AIDS. 2012. Disponível em https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2012/11280/Changes_in_cardiovascular_biomarkers_in.6.aspx., Acesso em 23 de março de 2023.

MALACHIAS M.V.B, et al. **7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** Rio de Janeiro. 2016. Disponível em <https://www.scielo.br/j/abc/a/KVdb6XvFGPJLqHfXKDbNQCG/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 23 de março de 2023.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM(NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.** Circulation. 2002. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12485966/>. Acesso em 23 de março de 2023.

NGUYEN K.A. et al. **A Meta-Analysis of the Metabolic Syndrome Prevalence in the Global HIV-Infected Population.** PLoS One. 2016 Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0150970>. Acesso em 30 de março de 2023.

NGUYEN K.A. et al. **Metabolic Syndrome in People Living with Human Immunodeficiency Virus: An Assessment of the Prevalence and the Agreement between Diagnostic Criteria.** Int J Endocrinol. 2017. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2017/1613657/>. Acesso em 30 de março de 2023.

NOOR, M.A et al. **The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults.** AIDS. 2004. Disponível em https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2004/11050/The_effects_of_HIV_protease_inhibitors_atazanavir.5.aspx. Acesso em 23 de março de 2023.

OLIVEIRA, I. et al. **Antiretroviral agents against human immunodeficiency virus: an overview of current drugs and new perspectives.** DST j. bras. doenças sex. transm. Brasil. 2019. Disponível em: <https://www.bjstd.org/revista/article/download/850/752>. Acesso em: 22 de março de 2023.

PENCINA, M.J. et al. **Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study.** Circulation. 2009 Disponível em <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816694>. Acesso em 23 de março de 2023.

PIRS M, et al. **Cardiovascular risk assessment in HIV-infected male patients: a comparison of Framingham, SCORE, PROCAM and DAD risk equations.** Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2014. Disponível em <https://acta-apa.mf.uni-lj.si/journals/acta-dermatovenerol-apa/papers/10.15570/actaapa.2014.11/actaapa.2014.11.pdf>. Acesso em 23 de março de 2023.

SAMJI H. et al. **Closing the gap: increases in life expectancy among treated o HIV-positive individuals in the United States and Canada.** PLoS One. 2013. Disponível em em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0081355>. Acesso em 30 de março de 2023.

SILVA, A.G. et al. **Aterosclerose Carotídea Subclínica e DAD Escore Reduzido para Estratificação de Risco Cardiovascular em Pacientes HIV Positivos.** Arq. Bras. Cardiol. 2020. Disponível em http://abccardiol.org/wp-content/uploads/2020/09/ABC-PORTUGUES_11401.x55156.pdf. Acesso em 23 de março de 2023.

SILVA L.L.G. et al. **Síndrome lipodistrófica do HIV e seus fatores associados: um estudo em um hospital universitário.** Ciênc saúde coletiva. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/hhwrMtdpZ9NmfbPLzPXYr/?lang=pt>. Acesso em 30 de março de 2023.

SMIT, M et al. **Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study.** Lancet Infection. 2015. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(15\)00056-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(15)00056-0/fulltext). Acesso em 23 de março de 2023.

SHAW, G.M. HUNTER, E. **HIV transmission.** Cold Spring Harb Perspect Med. 2012. Disponível em: <https://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/2/11/a006965>. Acesso em 23 de março de 2023.

SIMON, V. HO, D.D. ABDOOL-KARIM, Q. **HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment.** Lancet. 2006. Disponível em [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(06\)69157-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(06)69157-5/fulltext). Acesso em 23 de março de 2023.

SCHOUTEN, J. et al. **Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study.** Clin Infect Dis. 2014. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/59/12/1787/2895576>. Acesso em 23 de março de 2023.

TIEN, P.C. et al. **Incidence of Lipotrophy and Lipohypertrophy in the Women's Interagency HIV Study.** J Acquir Immune Defic Syndr. 2003. Disponível em: https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2003/12150/Incidence_of_Lipotrophy_and_Lipohypertrophy_in.3.aspx. Acesso em 23 de março de 2023.

TIEN, P.C. et al. **Antiretroviral therapy exposure and incidence of diabetes mellitus in the Women's Interagency HIV Study.** AIDS. 2007. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/17690572>. Acesso em 23 de março de 2023.

TRIAANT V.A. et al. **Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease.** J Clin Endocrinol Metab. 2007. Disponível em <https://academic.oup.com/jcem/article/92/7/2506/2598256?login=false>. Acesso em 30 de março de 2023.

UNAIDS. **Estatísticas mundiais sobre o HIV.** 2021. Disponível em: https://unaids.org.br/wp-content/uploads/2021/06/2020_11_19_UNAIDS_FactSheet_PORT_Revisada-Final.pdf. Acesso em 23 de março de 2023.

VIGOUROUX C. et al. **Diabetes, insulin resistance and dyslipidaemia in lipodystrophic HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy (HAART).** Diabetes Metab. 1999. Disponível em <https://www.em-consulte.com/article/79800/diabetes-insulin-resistance-and-dyslipidaemia-in-1>. Acesso em 23 de março de 2023.

VIGOUROUX C. et al. **Adverse metabolic disorders during highly active antiretroviral treatments (HAART) of HIV disease.** Diabetes Metab. 1999. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10592860/>. Acesso em 23 de março de 2023.

WOHL D.A., et al. **Current Concepts in the Diagnosis and Management of Metabolic Complications of HIV Infection and Its Therapy.** Clin Infect Dis. 2006. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/43/5/645/506445?login=false>. Disponível em março de 2023.

WORM S.W, et al. **Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study.** J Infect Dis. 2010. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article/201/3/318/894365>. Acesso em 23 de março de 2023.

APÊNDICES

APÊNDICE I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

PESQUISA: AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS: AVALIAÇÃO DE ESCORE DE FRAMINGHAM E DATA-COLLECTION ON ADVERSE EFFECTS OF ANTI-HIV DRUGS (D.A.D)

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que tem como objetivo analisar se há disparidade no resultado de calculadoras de risco cardiovascular que levam e que não levam em consideração o HIV na sua avaliação. Esse estudo pode ser importante para melhorar o acompanhamento desses pacientes e reduzir o impacto cardiovascular a curto e a longo prazo, ajudando a prevenir ou diminuir as complicações de doenças relacionadas ao coração e aos seus anexos.

Serão convidados a participar, os pacientes atendidos no ambulatório de endocrinologia do Núcleo de Medicina Tropical que fazem uso de TARV.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em permitir a coleta das informações contidas em seu prontuário, assim como de dados de exames laboratoriais que serão solicitados de acordo com a necessidade.

Os riscos para o participante serão mínimos, basicamente relacionados ao risco de divulgação de seus dados pessoais. Porém, os pesquisadores se comprometem a tomar medidas preventivas, como tabular os dados de identificação sob a forma de códigos, e garantir que as informações armazenadas em bancos de dados sejam de posse exclusiva dos pesquisadores e do orientador. Esteja ciente de que você pode se recusar a participar do estudo ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e, caso deseje sair da pesquisa, você não sofrerá qualquer prejuízo relacionado à assistência que receberá no ambulatório por parte dos pesquisadores ou de qualquer outro profissional da instituição. Será assegurada assistência antes e durante toda a pesquisa, bem como lhe será garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências.

Ao participar dessa pesquisa, você poderá ser beneficiado indiretamente pelo conhecimento gerado a partir desse trabalho, o qual será capaz de incentivar a produção de mais estudos científicos sobre o tema e a disseminação desse conhecimento entre os profissionais da saúde. Dessa forma, você e outras pessoas poderão se beneficiar de uma melhor condução em seu tratamento.

Não há despesas para o participante em qualquer momento do estudo, assim como não haverá nenhum pagamento pela sua participação.

Os dados obtidos serão manuseados apenas pelos pesquisadores envolvidos e não será permitido o acesso de terceiros. Os pesquisadores manterão os dados arquivados por um período de 5 (cinco) anos, sendo após isso, deletados ou destruídos.

A pesquisadora principal do projeto é a Dr^a Rosana Maria Feio Libonati, encontrada na Avenida Almirante Barroso, 1454, Marco - Belém, ou pelo telefone (91) 981233532.

O outro pesquisador é o discente Paulo Henrique Monteiro da Silva, que pode ser encontrado por meio do telefone (91) 984633289 ou pelo endereço Alameda Jasmim N° 11, condomínio vila nova - Cidade nova. Em caso de necessidade, você pode também entrar em contato direto com o Comitê de Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical, situado na

Av. Generalíssimo Deodoro, 92 – Umarizal, Belém - PA, 66055-240, primeiro andar, ou ainda pelo telefone: (91) 3201-0961 e pelo e-mail: cepnmt@ufpa.br

Eu, _____, portador do documento de identidade _____ manifesto meu consentimento na participação desta pesquisa, após ter sido informado(a) sobre os objetivos do estudo, seus riscos e benefícios, de maneira clara e detalhada, tendo sanado todas as minhas dúvidas. Estou ciente de que posso solicitar novas informações a qualquer momento e modificar minha decisão de participar se assim o desejar, sem sofrer qualquer tipo de penalidade por isso.

Belém, ____ de _____ de _____.

Participante

Declaramos que obtivemos de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido deste sujeito para participação no presente estudo.

Dr^a Rosana Maria Feio Libonati

Beatriz Freitas do Prado

Paulo Henrique Monteiro da Silva

RISCO CARDIOVASCULAR EM PVHIV

IDENTIFICAÇÃO:

DATA:

NOME:

SEXO: M () F ()

ANO DO DIAGNÓSTICO DE HIV: _____

ANO DO INÍCIO DA TARV: _____

TARV EM USO:

VARIÁVEIS:

PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA:

MEDICAÇÃO PARA HAS EM USO:

PRESENÇA DE DIABETES: SIM () NÃO ()

PACIENTE COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA ANTERIOR: SIM () NÃO ()

TABAGISMO PREGRESSO: SIM () NÃO ()

TABAGISMO ATUAL: SIM () NÃO ()

EXAMES LABORATORIAIS:

PERFIL LIPÍDICO:

COLESTEROL TOTAL: ____ HDL: ____ LDL: ____ TRIGLICERÍDEOS: ____

PERFIL GLICÊMICO:

GLICEMIA DE JEJUM: _____

LINFÓCITOS TCD4+: _____

PERFIL ANTROPOMÉTRICO:

PESO: ____ CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL: ____ ALTURA: ____

IMC: _____

ANEXOS

ANEXO I

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação do risco cardiovascular em pessoas vivendo com HIV/Aids: avaliação de Escore de Framingham e Data-collection on Adverse effects of anti-HIV Drugs (D. A. D.)

Pesquisador: Rosana Maria Feio Libonati Bebiano

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 64300422.7.0000.5172

Instituição Proponente: Núcleo de Medicina Tropical-NMT/ Universidade Federal do Pará - UFPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.779.613

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um trabalho de Iniciação Científica, orientado pela profa. Dra. Rosana Maria Feio Libonati Bebiano, vinculada ao Núcleo de Medicina Tropical (NMT) – UFPA. É um estudo monocêntrico, transversal para avaliar o risco cardiovascular nos pacientes vivendo com HIV dentro de escores diferentes. Graças à terapia antirretroviral (TARV) houve um aumento da expectativa de vida da pessoa vivendo com o HIV/Aids (PVHIV), porém novas variáveis foram acrescentadas ao tratamento, uma vez que o aumento da expectativa de vida trouxe consigo comorbidades crônicas. Dentre elas, principalmente, as cardiovasculares. Em consequência disso, há uma probabilidade duas vezes maior de infarto em comparação à população em geral e 10% dos óbitos desse grupo estão relacionados a eventos nesse sistema. Este projeto pretende avaliar 80 pessoas vivendo com HIV. Será utilizado um formulário padronizado, com questões fechadas, que visem obter informações demográficas, laboratoriais e antropométricas relacionadas a fatores de risco utilizados no Escore de Framingham e no DAD reduzido, levando em consideração o NCEP e IDF para os valores relacionados à síndrome metabólica. As variáveis analisadas no Escore de Framingham serão: idade, sexo, tabagismo, diagnóstico de diabetes, tratamento para redução da pressão arterial sistêmica, pressão arterial, colesterol total e HDL. No DAD escore simplificado, as variáveis se repetem com exceção do tratamento para a redução da pressão arterial sistêmica e há inclusão do histórico familiar de doenças cardiovasculares e a contagem de células CD4+.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de importância científica, sem conflitos éticos, metodologia está bem apresentada e é viável, o cronograma de execução da pesquisa é coerente com os objetivos propostos e está adequado ao tempo de tramitação do projeto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. Folha de rosto CONEP - OK
2. Projeto de Pesquisa original na íntegra - OK
3. TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – OK
4. TAI – Termo de Anuência Institucional do Núcleo de Medicina Tropical – OK
5. Cronograma: OK
6. Orçamento: OK
7. TALE – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido – Não se aplica
8. TCUD – Termo de Compromisso de Utilização de Dados – Não se aplica.

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências do parecer anterior foram resolvidas

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, este Colegiado manifesta-se pela APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa por estar de acordo com a Resolução CNS nº466/2012, e Norma Operacional 001/2013.

Considerando as questões referentes ao COVID-19, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do NMT-UFPA esclarece e orienta o pesquisador responsável:

Da aprovação do protocolo de pesquisa por parte do Comitê não decorre a obrigatoriedade da realização, de maneira imediata, da parte da pesquisa que envolve seres humanos;

O cronograma da pesquisa pode ser alterado a qualquer tempo, desde que o pesquisador informe, antecipadamente, ao Comitê a alteração por meio da Plataforma Brasil, via EMENDA. Portanto, dadas as condições atuais, orienta-se para a prorrogação da etapa da pesquisa que envolve seres humanos, quando esta implicar contato físico, de maneira que seja realizada quando nem o pesquisador e nem o participante da pesquisa sejam colocados em risco.

Todos os pesquisadores devem evitar o contato físico com os participantes de pesquisa. Em caso de impossibilidade, devem realizar suas pesquisas de acordo com as recomendações de prevenção de contágio e transmissão do COVID-19, divulgadas pelos órgãos competentes.

No caso de a pesquisa contar com a colaboração de instituições coparticipantes, deverá atentar para as datas em que a pesquisa foi autorizada nas mesmas.

Esclarecemos que a responsabilidade do pesquisador é indelegável, indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

Cabe ainda ao pesquisador:

- a. desenvolver o projeto conforme delineado;

- b. elaborar e apresentar os relatórios parciais e final para este CEP;
- c. apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- d. manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- e. encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto;
- f. justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, alteração ou interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.
- g. comunicar antecipadamente alterações no cronograma por meio da Plataforma Brasil via Emenda.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELÉM, 26 de novembro de 2022

Assinado por:

**Esther Iris Christina
Freifrau von Ledebur
(Coordenador(a))**