

# Association of virological control and antiretroviral therapy with a cardiovascular autonomic balance in HIV

Naiára Casarin\*  
Geovana de Almeida Righi\*  
Gabriela Castro Kuinchtner\*  
Matheus Barros Moreira\*  
Fábio Lopes Pedro\*  
Luis Ulisses Signori\*  
Antonio Marcos Vargas da Silva\*

45

## Abstract

Autonomic dysfunction is reported in Human Immunodeficiency Virus (HIV) patients, leading to higher rates of morbidity-mortality. However, the relationship of the viral load and antiretroviral therapy (ART) with the cardiovascular autonomic balance requires more clarification. The objective of the study was to evaluate the influence of ART and viral control concerning the autonomic balance and cardiovascular risks in HIV people. This was a cross-sectional study with 60 HIV patients, subdivided in three groups paired up by gender and age: with ART and undetectable viral load (ARTVL-; n=20); ART and detectable viral load (ARTVL+; n=20); and without ART and detectable viral load (noARTVL+; n=20). The cardiovascular autonomic control of heart rate variability (HRV) was evaluated according to time and frequency domain. The Framingham Risk Score was used in order to calculate the risk of cardiovascular events. It was observed that the viral load was lower in ARTVL+ than noARTVL+. The noARTVL+ demonstrated more lower frequency components (LF:  $44.4 \pm 17.2$ nu;  $p < 0.01$ ) and less high frequency components (HF:  $55.6 \pm 17.1$ nu;  $p < 0.01$ ) compared to ARTVL- (LF:  $27.7 \pm 16.2$ nu; HF:  $72.3 \pm 16.2$ nu) and ARTVL+ (LF:  $27.2 \pm 14$ nu; HF:  $72.6 \pm 14$ nu). There was a greater LF/HF ratio in the noARTVL+ (0.82 (0.46-1.42)) than in the ARTVL- (0.32 (0.18-0.60);  $p < 0.01$ ) and ARTVL+ (0.31 (0.23-0.61);  $p < 0.01$ ). The Framingham Risk Score did not differ among groups. It was concluded that HIV patients who did not use ART showed greater sympathetic activity, lower parasympathetic response, and damage in the autonomic balance when compared to the ART groups.

**Keywords:** HIV. Viral Load. Antiretroviral Therapy. Autonomic Nervous System Diseases.

## INTRODUCTION

In Brazil, the number of people living with Human Immunodeficiency Virus (HIV) is estimated at 830,000 and according to the Ministry of Health, 14,000 people die annually due to causes related to Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). The country currently has one of the largest amounts

of coverage of antiretroviral therapy (ART) among Latin American countries, with 60% of people living with HIV receiving antiretroviral treatment<sup>1</sup>.

The use of ART has been associated with an increase in risk factors for the development of cardiovascular diseases, such as hypertension,

DOI: 10.15343/0104-7809.20194301045060

\*Federal University of Santa Maria (UFSM), Santa Maria RS, Brazil.  
E-mail: antonio.77@terra.com.br.



obesity, diabetes mellitus, dyslipidemia and metabolic syndromes<sup>2-4</sup>. Cardiovascular diseases are a common cause of morbidity and mortality in individuals with the HIV virus and are the second cause of deaths not associated with AIDS<sup>5</sup>. In addition to this, autonomic dysfunction is present in patients with HIV using ART, leading to an imbalance between sympathetic and parasympathetic activity, which are essential for the homeostasis of the cardiorespiratory system<sup>6</sup>. HIV induces increased sympathetic activity, associated with high morbidity, inflammation and impaired response to ART. Heart rate variability (HRV) is a noninvasive evaluation of the heart rhythm, used as an indicator of cardiac autonomic dysfunction in this population<sup>7</sup>.

The prevalence of autonomic dysfunction in HIV patients still requires further investigation, especially to evaluate the impact of ART on cardiovascular autonomic modulation. Moreover, the influence of viral load on the autonomic nervous system lacks further elucidation in the comparison between patients with and without ART, since among the studies found in the literature, the three subpopulations considered in this study have not been compared. Therefore, the objective of this investigation was to evaluate the effects of ART and virological control on cardiovascular autonomic balance and cardiovascular risk in subjects with HIV. The hypothesis of this study is that patients using ART and adequate virological control present a better autonomic balance and lower cardiovascular risk than subjects without ART and with a higher viral load.

## METHODS

This cross-sectional study was approved by the Research Ethics Committee of the Institution, under protocol number 30302414.0.0000.5346, according to Resolution 466/2012 of the National Health Council, and all subjects signed the Informed

Consent Form.

The convenience sample consisted of 60 subjects older than 18 years of age, with HIV virus, followed at the Infectious Diseases Outpatient Clinic of the Santa Maria University Hospital and at the Casa Treze de Maio outpatient clinic in the municipality of Santa Maria - RS, between August 2014 and April 2017. The groups were matched by sex and age and subdivided into: subjects with HIV in ART and with an undetectable viral load, that is, <50 copies/ml (ARTVL-); subjects with HIV in ART and with a detectable viral load (ARTVL+); subjects with HIV without ART with a detectable viral load (noARTVL+). Patients in ART must have been on treatment for at least three months.

Subjects with cognitive impairment that prevented their ability to be evaluated, cardiac pacemaker patients, being with congestive heart failure, diabetes mellitus, chagas disease, tuberculosis, peripheral vascular disease in the lower limbs, chronic obstructive pulmonary disease, peripheral neuropathies, cerebrovascular disease and/or chronic musculoskeletal disorders were excluded. We also excluded subjects dependent on alcohol or illicit drugs, on the use of antiarrhythmic drugs, beta blockers and/or statins and pregnant women.

According to the agenda of outpatient clinics, the subjects were contacted shortly after the routine medical visit and those who fulfilled the inclusion criteria were invited to participate. By means of interview and review of medical records, the data for screening according to the exclusion criteria were recorded. Demographics, anthropometric data, vital signs and the following clinical information were collected: time of diagnosis, time of ART, value of the last T-CD4 count and viral load, serum levels of HDL cholesterol and total cholesterol, and ART prescription.

The subjects were evaluated by the Framingham cardiovascular risk score, characterized by a series of prediction equations developed from the longitudinal Framingham Heart Study<sup>8</sup>. Risk categories are defined as low risk when there is <5% probability of cardiovascular events in ten years; intermediate risk when there is  $\geq 5\%$

and  $\leq 20\%$  for men and  $\geq 5\%$  and  $\leq 10\%$  for women; and high risk when there is  $> 20\%$  for men and  $> 10\%$  for women, over a ten-year period<sup>9</sup>. For the calculation of the risk score, the last dose of the lipid profile of the subject was consulted, as well as anamnesis with the individual (age, history of smoking, diabetes, treated or untreated blood pressure).

Cardiac autonomic control was evaluated by HRV. The spectral decomposition analysis was performed by linear methods in time and frequency domains. For the analysis in the time domain, we calculated the translational indices of fluctuations in the duration of cardiac cycles. The SDNN index is obtained from long-term records and represents the sympathetic and parasympathetic activities, expressing the overall HRV. The triangular index represents the modulations of the parasympathetic component of the ANS on the cardiovascular system, as well as the overall HRV<sup>10</sup>. The rMSSD and pNN50 indices represent the parasympathetic activity, since they are found from the analysis of adjacent RR intervals<sup>11</sup>.

In the frequency domain, the spectral power density decomposes HRV into fundamental oscillatory components: HF - a high frequency component (variation between 0.15 and 0.4Hz) that corresponds to respiratory modulation and is an indicator of the action of the vagus nerve on the heart; LF - a low frequency component (variation between 0.04 and 0.15Hz) that is due to the joint action of the vagal and sympathetic components on the heart, with sympathetic predominance. The LF/HF ratio reflects the absolute and relative changes between the sympathetic and parasympathetic components of the ANS, characterizing the autonomic balance in the heart<sup>11</sup>.

The data were collected by a Polar model 810i pulse frequency meter, validated by Gamelin *et al.*<sup>12</sup>. The electrical signal acquisition (ECG sampling rate-1 kHz) of the RR time series was acquired at continuous intervals. Before the beginning of the recordings, the volunteer remained ten minutes lying down, resting for cardiac stabilization. Ten minutes of free breathing was followed by ten minutes of controlled respiration (12 breaths per minute, I:E=1/3 ratio) and absolute silence was maintained throughout the collection. The data were transferred to a computer to calculate

the HRV parameter using the KUBIOS HRV analysis software (Kuopio, Finland), analyzing the area of greater stability of the RR intervals corresponding to 5 minutes of recordings (containing at least 256 consecutive beats) during controlled breathing<sup>13</sup>.

Data was analyzed by GraphPadPrism version 5.0. Data distribution was assessed by the Shapiro-Wilk normality test. The Levene test was used to evaluate the homogeneity of the data. Data with normal distribution are presented in mean and standard deviation. The data with asymmetric distribution or where the variances had heterogeneous behavior were expressed in medians and percentiles 25 and 75 (p25-p75). Categorical variables were assessed using the chi-squared test. The data with normal distribution were treated with one-way ANOVA and Tukey *post hoc* tests. The asymmetric data were compared by the Mann Whitney (variables obtained in only two groups) or Kruskal-Wallis tests, followed by the Tukey *post hoc* test. The level of significance was set at 5% ( $p < 0.05$ ).

## RESULTS

The demographic and clinical characteristics of the subjects are presented in Table 1, demonstrating that the diagnosis time was lower in the noARTVL+ than the ARTVL- and ARTVL+. The T-CD4 count was lower in ARTVL+ than in ARTVL-. The viral load was higher in noARTVL+ than in ARTVL+. The other characteristics did not differ between groups.

Regarding ART, 55% of ARTVL subjects used a class of Antiretroviral Nucleoside Reverse Transcriptase Analog Inhibitors (NRTIs) + Nucleoside Non-analog Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs), 40% NRTIs + Protease Inhibitors and 5 % used NRTIs. In ARTVL+, 45% used NRTIs + NNRTIs, 40% NRTIs + Protease Inhibitors, 10% NRTIs + NNRTIs + Protease Inhibitors, 5% NRTIs + NNRTIs + Protease Inhibitors + Integrase Inhibitors.

Through the Framingham cardiovascular

risk score the ARTVL subjects were classified as low risk in 45% and intermediate risk in 55%. In ARTVL+, 70% of subjects were classified as low risk, 20% intermediate risk and 10% high risk. In the noARTVL+ 70% demonstrated a low risk, 25% intermediate risk and only 5% presented high risk of developing cardiovascular event. Table 2 shows that in the HRV analysis, the noARTVL+ presented higher

heart rate (HR) than the ARTVL-, higher LF component, lower HF component and worse LF/HF ratio compared to the two groups using ART. ARTVL- and ARTVL+ were similar in all variables in time and frequency domain. Figure 1 expresses the differences between the groups regarding sympathetic activation (Fig 1A), parasympathetic (Fig 1B) and cardiovascular autonomic balance (Fig 1C).

**Table 1** – Sample characterization, Santa Maria, Rio Grande do Sul. 2017.

Variables	GTCV- (n=20)	GTCV+ (n=20)	GsTCV+ (n=20)	P-Value
Female Sex (n)	12	10	9	0.999
Age (years)	37.3±9.1	35.5±9.9	35±11.4	0.744
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.1±4.4	25.6±5.9	25.2±4.1	0.820
RR (rpm)	16.5±3.7	17.8±5.2	16±4.1	0.399
Systolic BP (mmHg)	120(117.5-130)	120(110-132.5)	135(120-140)	0.082
Diastolic BP (mmHg)	79±9.7	76.3±18.1	82.8±9.1	0.334
Time of Diagnosis (months)	104.7±69	103.7±72.7	25.5±55.1* †	0.000
ART time (months)	60(24.8-96)	36(7-120)	-	0.456
VL (copies/ml)	ND	891.5(119.3–3527.5)	81739(23937.8-142285.8)†	0.000
T-CD4 (cells/mm <sup>3</sup> )	700.1±243.3	498.8±289.6*	526.8±343	0.042
Framingham Scores (points)	7.5(2.9-9)	4(2.8-7.3)	4(3-9)	0.682
Framingham Score (% of risk)	5.3(2.2-6.9)	2.7(2.2-5.9)	2.8(2.4-5.3)	0.882

Values expressed as n, mean±SD or median (P25-75); BMI - body mass index; RR - respiratory rate; BP - blood pressure; ART - antiretroviral therapy; VL -viral load; ND - not detectable.

\*: difference versus GTCV-.

†: difference versus GTCV+.

**Table 2** – Heart rate variability evaluated in the time and frequency domains in the three groups, Santa Maria, Rio Grande do Sul. 2017.

	GTCV-	GTCV+	GsTCV+	P-Value
<b>Time Domain</b>				
HR (bpm)	64.6±10.8	70.1±9.2	75.9±12.4*	0.007
SDNN (ms)	48.4(32.4-68.2)	42.9(36.8-89.3)	56.4(34.7-64.7)	0.930
rMSSD (ms)	43.4(28.2-72.4)	46.5(29.4-91.6)	35.1(20.2-60.3)	0.394

to be continued...

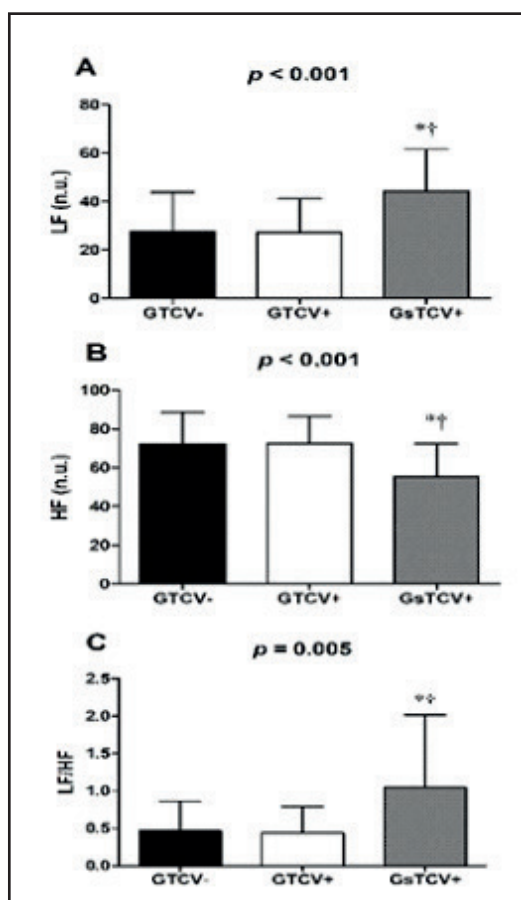
continuation table 2

	GTCV-	GTCV+	GsTCV+	Valor de p
pNN50 (%)	17.9(6.5-35.9)	16.8(3.8-62.6)	16.2(2.2-43.9)	0.806
Triangular Index	12.3(8.2-14.2)	10.5(9-19.1)	13.7(8.7-16.3)	0.845
<b>Frequency Domain</b>				
TP (ms <sup>2</sup> )	2140(924-4279)	1653(1190-6796)	2921(1177-3740)	0.915
LF (ms)	267(168-601)	295(206-1095)	477(328-1129)	0.230
HF (ms)	1016(510-1695)	861(413-4782)	723(265-1661)	0.609
LF (n.u.)	27.7±16.2	27.2±14	44.4±17.2*†	< 0.001
HF (n.u.)	72.3±16.2	72.6±14	55.6±17.1*†	< 0.001
LF/HF	0.32(0.18-0.60)	0.31(0.23-0.61)	0.82(0.46-1.42)*†	0.005

Values expressed as mean±SD and median (P 25-75). HR - mean heart rate; SDNN - standard deviation of normal RR intervals; rMSSD - square root of the mean square of the differences between adjacent normal RR intervals; pNN50 - percentage of adjacent RR intervals with duration difference greater than 50ms; TP - total power; LF - power in the low frequency range; HF - power in the high frequency range; LF (nu) - LF power in standard units; HF (nu) - HF power in standard units; LF/HF - relationship between LF and HF components.

\*difference versus GTCV-.  
 †difference versus GTCV +.

**Figure 1** – Sympathetic (A), parasympathetic (B) and autonomic balance (C) components in the three groups. Santa Maria, Rio Grande do Sul. 2017.



\*difference versus GTCV-,  
 †difference versus GTCV+.

## DISCUSSION

The results of this study demonstrate that subjects who do not use ART and who have a high viral load (noARTVL+) have an increased HR compared to subjects with an undetectable viral load and using ART. In addition, noARTVL+ demonstrated predominant sympathetic activity (LF component), reduced parasympathetic activity (HF component) and worsening of autonomic balance. There was no difference in the Framingham score between the groups, which demonstrated that cardiovascular risk was independent of viral load and the use of ART in these patients.

Some reports have already shown that patients with HIV using ART have an increase in resting HR and a decrease in SDNN in comparison with healthy subjects<sup>14,15</sup>, as well as a short-term reduction of overall HRV<sup>14</sup>. The same authors also reported that this can be explained by an inhibition of parasympathetic activity in HIV patients in ART. The increased resting HR response in healthy subjects is associated with a two-fold increased risk of developing cardiovascular disease, which can reach three times higher in women. This likelihood of risk is similar to that of smoking, which indicates that elevated resting HR is an independent risk factor for cardiovascular pathologies<sup>16</sup> and mortality<sup>17</sup>. Among the main mechanisms, the autonomic imbalance is highlighted, which can lead to elevated HR and overall impairment of cardiovascular function, with increased ischemic load and/or local hemodynamic forces on the arterial endothelium, inducing the progression of atherosclerosis<sup>17</sup>. Since HR is a determinant of oxygen consumption and energy demand for the myocardium, its increase reduces the time of diastolic coronary perfusion and, as a result, may trigger ischemic events. In addition, a causing factor of coronary events is observed, such as in acute coronary syndromes, myocardial infarction and sudden cardiac death<sup>18</sup>.

The various mechanisms associated with HIV such as viremia, inflammation and co-infections combined with traditional risk factors, such as dyslipidemia and smoking,

lead to an increased risk of coronary artery disease, microvascular disease and autonomic dysfunction. These changes result in an increased risk of heart failure and arrhythmias in this population<sup>2</sup>. Therefore, our study suggests that the elevation of HR in the group of patients without ART and with a high viral load may demonstrate a greater susceptibility of these patients to the aforementioned multiple outcomes.

A study comparing subjects with detectable viral load without ART and seronegative subjects found that 20% of the patients in the HIV group had symptoms of autonomic dysfunction, but the HRV was similar between the groups<sup>19</sup>. In another investigation, which corroborates our findings, no differences were detected in HRV, in the time and frequency domains, among patients in ART with detectable and undetectable viral loads<sup>6</sup>. These authors also reported that patients with HIV, when compared with seronegative patients, have decreased parasympathetic modulation (HF component) and increased LF/HF ratio.

As Chow et al.<sup>6</sup> suggested an association between the increase of autonomic dysfunction and the increase of the HIV virus, it can be observed in this study that the group with the highest viral load also presented a negative alteration in the autonomic balance. In contrast to our results, other authors have demonstrated that patients with HIV, with high viral load and no ART compared to subjects with ART and to seronegative subjects, presented a reduction of the LF component and the LF/HF ratio, demonstrating sympathovagal imbalance, indicative of a decrease of sympathetic modulation inducing cardiac autonomic dysfunction<sup>20</sup>. This discrepancy in findings may be due to these patients already having AIDS. It should be emphasized that this is an isolated study that contradicted other recent reports<sup>6,7,19</sup> of increased sympathetic activity in HIV patients.

A recent study has shown that specific HIV factors, such as low T-CD4 cell counts and elevated viral load alone, are already associated with an increased risk of cardiovascular events<sup>21</sup>.



However, our results did not report differences between the three groups by the Framingham Score, suggesting that differences in viral load and T-CD4 count were not able to determine cardiovascular risk in our sample. This can be explained, at least in part, by the reduced age range and the similarity in age, sex and body mass index between groups. Furthermore, the exclusion of patients diagnosed with various comorbidities led us to evaluate a sample with less compromised health and better clinical stability, which may have attenuated the observation of a higher cardiovascular risk.

In the present study, the shorter time of diagnosis among the noARTVL was already expected, since discovering the HIV infection was recent and still had not received ART prescription. In the comparison between groups that used ART, ARTVL- presented a higher T-CD4 than ARTVL+, which allows us to infer that the viral load seems to be determinant in the T-CD4 count, even with a similar diagnostic time. The similarity of T-CD4 between noARTVL+ and ARTVL+ may have been due to a shorter diagnostic time

in the non-ART group and, consequently, a lower impact of HIV on the immune system. Thus, even without the use of ART, patients with a recent diagnosis may still have low T-CD4 levels. Patients with high viral load have a greater immunological impairment, which can be explained by the large amount of circulating virus, greater viral replication and, consequently, greater destruction of T-CD4<sup>22</sup>. After acute HIV infection, there is a progressive increase in viral load and destruction of the defense system, with a decrease in T-CD4<sup>22</sup>. Recent reports also showed lower mortality rates in subjects with an undetectable viral load compared to others with a detectable viral load, in addition to demonstrating that subjects with T-CD4 lower than 500 cells/mm<sup>3</sup> demonstrated higher mortality due to cardiovascular diseases<sup>23</sup>. A possible limitation of our study was the impossibility of establishing a shift and time standard for the evaluation of HRV, due to outpatient routine and patient availability; however, there was similarity between the groups regarding the schedules in which they were evaluated.

## CONCLUSION

This study demonstrated that patients with HIV, with a high viral load and without ART have higher sympathetic activity, reduced parasympathetic response and impaired autonomic balance when compared to patients with ART and a lower viral load. These results suggest the importance of the adequate use of antiretroviral drugs and virological control for

the maintenance of autonomic cardiovascular function.

Cardiovascular risk was independent of the use of ART and virological control in our patients. The evaluation of the autonomic balance in patients with HIV is a valuable tool that should be incorporated in clinical practice in this population.

## REFERENCES

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS data 2017. World Heal Organ. 2017. [Acesso em 27 set 2018]. Disponível em: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/20170720\\_Data\\_book\\_2017\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf).
2. Barnes RP, Lacson JCA, Bahrami H. HIV Infection and risk of cardiovascular diseases beyond coronary artery disease. *Curr Atheroscler Reports*. 2017; mai;19(5):20. DOI: 10.1007/s11883-017-0652-3.

3. Hileman CO, Funderburg NT. Inflammation, immune activation and antiretroviral therapy in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2017; jun; 14(3): 93-100. DOI: 10.1007/s11904-017-0356-x.
4. Muhammad FY, Gezawa ID, Uloko A, Yakasai AM, Habib AG, Iliyasu G. Metabolic syndrome among HIV infected patients: A comparative cross sectional study in northwestern Nigeria. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2017; nov; 11 Suppl 1:S523-S529. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.03.046.
5. Guo F, Hsieh E, Lv W, Han Y, Xie J, Li Y, et al. Cardiovascular disease risk among Chinese antiretroviral-naïve adults with advanced HIV disease. *BMC Infect Dis.* 2017; abr; 17(1): 287. DOI: 10.1186/s12879-017-2358-0.
6. Chow DC, Wood R, Choi J, Grandinetti A, Gerschenson M, Sriratanaviriyakul N, et al. Cardiovascular autonomic function in HIV-infected patients with unsuppressed HIV viremia. *HIV Clin Trials.* 2011; mai-jun; 12(3):141-50. DOI: 10.1310/hct1203-141.
7. McIntosh RC. A meta-analysis of HIV and heart rate variability in the era of antiretroviral therapy. *Clin Auton Res.* 2016; ago; 26(4):287-94. DOI: 10.1007/s10286-016-0366-6.
8. Bitton A, Gaziano T. The Framingham Heart Study's impact on global risk assessment. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010; jul-ago; 53(1):68-78. DOI: 10.1016/j.pcad.2010.04.001.
9. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013; out; 101(4, supl.1):1-20. [Acesso em: 30 mai 2017]. Disponível em: [http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2013/V\\_Diretriz\\_Brasileira\\_de\\_Dislipidemias.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2013/V_Diretriz_Brasileira_de_Dislipidemias.pdf).
10. European Society of Cardiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J.* 1996; mar; 93(5):1043-65. [Acesso em 30 mai 2017]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598068>.
11. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD de, Godoy MF de. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicação clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009; mai; 24(2):205-17. DOI: 10.1590/S0102-76382009000200018.
12. Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the Polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest. *Med Sci Sport Exerc.* 2006; mai; 38(5):887-93. DOI: 10.1249/01.mss.0000218135.79476.9c.
13. Nardi AT de, Hauck M, Franco OS, Martins CN, Silva AMV, Signori LU. Different frequencies of transcutaneous electrical nerve stimulation on sympatho-vagal balance. *ACTA Sci Heal Sci.* 2017; jan-jun; 39(1):9-16. DOI: 10.4025/actascihealthsci.v39i1.32854.
14. Lebeck A-M, Kristoffersen US, Mehlsen J, Wiinberg N, Petersen CL, Hesse B, et al. Autonomic dysfunction in HIV patients on antiretroviral therapy: studies of heart rate variability. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2007; nov; 27(6):363-7. DOI: 10.1111/j.1475-097X.2007.00760.x.
15. Askgaard G, Kristoffersen US, Mehlsen J, Kronborg G, Kjaer A, Lebeck A. Decreased heart rate variability in HIV positive patients receiving antiretroviral therapy: Importance of blood glucose and cholesterol. *PLoS One.* 2011; mai; 6(5):2-7. DOI: 10.1371/journal.pone.0020196.
16. Cooney MT, Vartiainen E, Laakitainen T, Juolevi A, Dudina A, Graham IM. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J.* 2010; abr; 159(4):612-9. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.12.029.
17. Menown IBA, Davies S, Gupta S, Kalra PR, Lang CC, Morley C, et al. Resting heart rate and outcomes in patients with cardiovascular disease: Where do we currently stand? *Cardiovasc Ther.* 2013; ago; 31(4):215-23. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2012.00321.x.
18. Hjalmarson A. Heart rate: an independent risk factor in cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2007;9:3-7. DOI: 10.1016/j.pcad.2009.05.003.
19. Compostella C, Compostella L, D'Elia R. The symptoms of autonomic dysfunction in HIV-positive Africans. *Clin Auton Res.* 2008; fev; 18(1):6-12. DOI: 10.1007/s10286-007-0451-y.
20. Correia D, Resende LAPR, Molina RJ, Ferreira BDC, Colombari F, Barbosa CJDG, et al. Power spectral analysis of heart rate variability in HIV-infected and AIDS patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006; jan; 29(1):53-8. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2006.00297.x.
21. Feinstein MJ, Bogorodskaya M, Bloomfield GS, Vedanthan R, Siedner MJ, Kwan GF, et al. Cardiovascular complications of HIV in endemic countries. *Curr Cardiol Rep.* 2016; nov; 18(11): 113. DOI: 10.1007/s11886-016-0794-x.
22. Rezer JFP, Leal DBR, Fleck J. Carga viral, contagem de linfócitos CD4+ e peroxidação lipídica em pacientes com sorologia reagente para anti-HIV. *Discip Sci.* 2013; mar; 14(2):137-43. [Acesso em 30 mai 2017]. Disponível em: <https://www.periodicos.unifra.br/index.php/disciplinarumS/article/viewFile/1041/985>.
23. Hanna DB, Ramaswamy C, Kaplan RC, Kizer JR, Anastos K, Daskalakis D, et al. Trends in cardiovascular disease mortality among persons with HIV in New York City, 2001-2012. *Clin Infect Dis.* 2016; out; 63(8):1122-9. DOI: 10.1093/cid/ciw470.



# Associação do controle virológico e da terapia antirretroviral com o balanço autonômico cardiovascular no HIV

Naiára Casarin\*  
Geovana de Almeida Righi\*  
Gabriela Castro Kuinchtner\*  
Matheus Barros Moreira\*  
Fábio Lopes Pedro\*  
Luis Ulisses Signori\*  
Antonio Marcos Vargas da Silva\*

53

## Resumo

A disfunção autonômica é relatada em pacientes com Human Immunodeficiency Virus (HIV), induzindo maiores taxas de morbimortalidade. No entanto, a relação da carga viral e da terapia antirretroviral (TARV) com o balanço autonômico cardiovascular carece de maior elucidação. O objetivo do estudo foi avaliar a influência da TARV e do controle virológico sobre o balanço autonômico e risco cardiovascular em sujeitos com HIV. Realizado estudo transversal, com 60 pacientes, subdivididos em três grupos pareados por sexo e idade: com TARV e carga viral não detectável (GTCV-; n=20), com TARV e carga viral detectável (GTCV+; n=20) e sem TARV e carga viral detectável (GsTCV+; n=20). O controle autonômico cardiovascular foi avaliado pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC), no domínio do tempo e da frequência. O escore de risco de Framingham foi utilizado para avaliar o risco de eventos cardiovasculares. Observou-se que a carga viral foi menor no GTCV+ do que no GsTCV+. O GsTCV+ apresentou maior componente de baixa frequência (LF:  $44,4 \pm 17,2$ nu;  $p < 0,01$ ) e menor componente de alta frequência (HF:  $55,6 \pm 17,1$ nu;  $p < 0,01$ ) comparado ao GTCV- (LF:  $27,7 \pm 16,2$ nu; HF:  $72,3 \pm 16,2$ nu) e GTCV+ (LF:  $27,2 \pm 14$ nu; HF:  $72,6 \pm 14$ nu). Houve maior relação LF/HF no GsTCV+ ( $0,82$  ( $0,46-1,42$ )) do que no GTCV- ( $0,32$  ( $0,18-0,60$ );  $p < 0,01$ ) e GTCV+ ( $0,31$  ( $0,23-0,61$ );  $p < 0,01$ ). O Escore de Framingham não diferiu entre os grupos. Conclui-se que pacientes com HIV sem uso de TARV demonstraram maior atividade simpática, menor resposta parassimpática e prejuízo no balanço autonômico comparado aos grupos com TARV.

**Palavras-chave:** HIV. Carga Viral. Terapia Antirretroviral. Doenças do Sistema Nervoso Autônomo.

## INTRODUÇÃO

Estima-se que, no Brasil, o número de pessoas vivendo com o *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) é de 830 mil e, segundo o Ministério da Saúde, 14 mil pessoas morrem anualmente devido a causas relacionadas com a *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS). O país tem atualmente uma das maiores coberturas da terapia antirretroviral (TARV) entre os países da América Latina, com 60% das pessoas que vivem com HIV em tratamento antirretroviral<sup>1</sup>.

O uso da TARV vem sendo associado ao aumento de fatores de risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares,

como hipertensão, obesidade, diabetes mellitus, dislipidemia e síndromes metabólicas<sup>2-4</sup>. As doenças cardiovasculares são causa comum de morbidade e mortalidade nos indivíduos com o vírus HIV e são a segunda causa de mortes não associadas à AIDS<sup>5</sup>. Aliado a isso, a disfunção autonômica está presente em pacientes com HIV em uso de TARV, levando ao desequilíbrio entre a atividade simpática e parassimpática, que são essenciais para a homeostasia do sistema cardiorrespiratório<sup>6</sup>. O HIV induz ao aumento da atividade simpática, associado com alta morbidade, inflamação e

DOI: 10.15343/0104-7809.20194301045060

\*Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria RS, Brasil.  
E-mail: antonio.77@terra.com.br



resposta prejudicada à TARV. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma avaliação não invasiva do ritmo cardíaco, utilizada como indicador de disfunção autonômica cardíaca nesta população<sup>7</sup>.

A prevalência de disfunção autonômica em pacientes com HIV ainda necessita de maiores investigações, especialmente para avaliar o impacto da TARV na modulação autonômica cardiovascular. Ainda, a influência da carga viral sobre o sistema nervoso autônomo carece de maior elucidação na comparação em pacientes com e sem TARV, visto que dentre os estudos encontrados na literatura, não foram comparadas as três subpopulações consideradas neste trabalho. Diante disso, o objetivo desta investigação foi avaliar os efeitos da TARV e do controle virológico sobre o balanço autonômico cardiovascular e risco cardiovascular em sujeitos com HIV. A hipótese deste estudo é que pacientes em uso de TARV e adequado controle virológico apresentem melhor balanço autonômico e menor risco cardiovascular do que sujeitos sem TARV e com maior carga viral.

## MÉTODOS

Este estudo transversal foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição, sob o protocolo número 30302414.0.0000.5346, conforme a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e todos os sujeitos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A amostra por conveniência foi composta por 60 sujeitos maiores de 18 anos, portadores do vírus HIV acompanhados no Ambulatório de Doenças Infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria e no Ambulatório Casa Treze de Maio, do município de Santa Maria - RS, entre os meses de agosto de 2014 a abril de 2017. Os grupos foram pareados por sexo e idade e subdivididos em: sujeitos com HIV em TARV, com carga viral não detectável, ou seja, <50 cópias/ml (GTCV); sujeitos com HIV em

TARV, com carga viral detectável (GTCV+); sujeitos com HIV sem TARV com carga viral detectável (GsTCV+). Os pacientes em uso de TARV deveriam estar em tratamento há pelo menos três meses.

Foram excluídos os sujeitos com disfunção cognitiva que impedisse a realização das avaliações, portadores de marcapasso cardíaco, com insuficiência cardíaca congestiva, diabetes *mellitus*, doença de chagas, tuberculose, doença vascular periférica em membros inferiores, doença pulmonar obstrutiva crônica, neuropatias periféricas, doença cerebrovascular e/ou músculo-esquelética crônica. Também foram excluídos sujeitos dependentes de álcool ou drogas ilícitas, em uso de medicamentos antiarrítmicos, betabloqueadores e/ou estatinas e gestantes.

Conforme a agenda dos ambulatórios, os sujeitos foram contatados logo após a consulta médica de rotina e os que preenchessem os critérios de inclusão foram convidados a participar. Mediante entrevista e revisão dos prontuários, foram registrados os dados para triagem conforme os critérios de exclusão. Foram coletados os dados demográficos, antropométricos, sinais vitais e as seguintes informações clínicas: tempo de diagnóstico, tempo de uso de TARV, valor da última contagem de células T-CD<sup>4</sup> e carga viral, níveis séricos de colesterol HDL e colesterol total e a prescrição de TARV.

Os sujeitos foram avaliados pelo escore de risco cardiovascular de Framingham, caracterizado por uma série de equações de predição desenvolvida a partir do estudo longitudinal Framingham Heart Study<sup>8</sup>. Categorias de risco são definidas como de baixo risco quando há <5% de probabilidade de eventos cardiovasculares em dez anos; de risco intermediário quando há  $\geq 5\%$  e  $\leq 20\%$  para homens e  $\geq 5\%$  e  $\leq 10\%$  para mulheres; e de alto risco quando há > 20% para homens e > 10% para mulheres, no período de dez anos<sup>9</sup>. Para o cálculo do escore de risco foi utilizada a última dosagem do perfil lipídico do sujeito solicitado em consulta, além da anamnese com o indivíduo (idade, história de tabagismo, diabetes, pressão arterial tratada ou não).

O controle autonômico cardíaco foi

avaliado pela VFC. A análise da decomposição espectral foi realizada pelos métodos lineares nos domínios do tempo e da frequência. Para a análise no domínio do tempo, calculou-se os índices tradutores de flutuações na duração dos ciclos cardíacos. O índice SDNN é obtido a partir de registros de longa duração e representa as atividades simpática e parassimpática, expressando a VFC global. O índice triangular representa as modulações do componente parassimpático do SNA sobre o sistema cardiovascular, bem como a VFC global<sup>10</sup>. Os índices rMSSD e pNN50 representam a atividade parassimpática, pois são encontrados a partir da análise de intervalos RR adjacentes<sup>11</sup>.

No domínio da frequência, a densidade de potência espectral decompõe a VFC em componentes oscilatórios fundamentais: HF - componente de alta frequência (variação entre 0,15 a 0,4Hz) que corresponde à modulação respiratória e é um indicador da atuação do nervo vago sobre o coração; LF - componente de baixa frequência (variação entre 0,04 e 0,15Hz) que é decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância do simpático. A relação LF/HF reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o balanço autonômico sobre o coração<sup>11</sup>.

Os dados foram coletados por um frequencímetro de pulso da marca Polar modelo 810i, validado por Gamelin *et al.*<sup>12</sup>. A aquisição do sinal elétrico (ECG taxa de amostragem-1 kHz) da série temporal de RR foi adquirida em intervalos contínuos. Antes do início dos registros, o voluntário permaneceu dez minutos deitado em decúbito dorsal, em repouso para estabilização cardíaca. Foram registrados dez minutos com respiração livre, seguidos de mais dez minutos de respiração controlada (12 respirações por minuto; relação I:E=1/3) sendo mantido silêncio absoluto durante toda a coleta. Os dados foram transferidos para um computador para calcular o parâmetro da VFC usando o software de análise KUBIOS HRV (Kuopio, Finlândia), analisando a área de maior estabilidade dos intervalos RR correspondentes a 5 minutos de gravações (contendo pelo menos 256 batidas consecutivas) durante a

respiração controlada<sup>13</sup>.

Os dados foram analisados pelo GraphPadPrism versão 5.0. A distribuição dos dados foi avaliada pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Foi utilizado o teste de Levene para avaliar a homogeneidade dos dados. Os dados com distribuição normal estão apresentados em média e desvio-padrão. Os dados com distribuição assimétrica ou que as variâncias tiveram comportamento heterogêneo foram expressos em mediana e percentis 25 e 75 (p25–p75). As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste de qui-quadrado. Os dados com distribuição normal foram tratados com ANOVA de uma via e *post hoc* de Tukey. Os dados assimétricos foram comparados pelos testes de Mann Whitney (variáveis obtidas em apenas dois grupos) ou Kruskal-Wallis, seguido do *post hoc* de Tukey. Foi considerado o nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

As características demográficas e clínicas dos sujeitos estão apresentadas na Tabela 1, demonstrando que o tempo de diagnóstico foi menor no GsTCV+ do que nos GTCV- e GTCV+. A contagem de T-CD4 foi menor no GTCV+ do que no GTCV-. A carga viral foi maior no GsTCV+ do que no GTCV+. As demais características não diferiram entre os grupos.

Em relação a TARV, 55% dos sujeitos do GTCV- utilizaram a classe de antirretrovirais Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleotídeos (INTRs) + Inibidores da Transcriptase Reversa Não-análogos de Nucleosídeos (INNTRs), 40% INTRs + Inibidores da Protease e 5% utilizou INTRs. Já no GTCV+, 45% fez uso de INTRs + INNTRs, 40% INTRs + inibidores da Protease, 10% INTRs + INNTRs + Inibidores da Protease, 5% INTRs + INNTRs + inibidores da Protease + Inibidores da Integrase.

Através do escore de risco cardiovascular de Framingham os sujeitos do GTCV- foram classificados como baixo risco em 45% e risco

intermediário em 55%. No GTCV+, 70% dos sujeitos foram classificados como baixo risco, 20% risco intermediário e 10% alto risco. No GsTCV+ 70% apresentaram baixo risco, 25% risco intermediário e apenas 5% apresentou alto risco de desenvolver evento cardiovascular.

A Tabela 2 demonstra que na análise da VFC, o GsTCV+ apresentou maior frequência cardíaca (FC) do que o GTCV-, maior

componente LF, menor componente HF e pior relação LF/HF em comparação com os dois grupos em uso de TARV. O GTCV- e o GTCV+ foram similares em todas as variáveis no domínio do tempo e da frequência. A Figura 1 expressa as diferenças entre os grupos quanto a ativação simpática (Fig 1A), parassimpática (Fig 1B) e o balanço autonômico cardiovascular (Fig 1C).

**Tabela 1** – Caracterização da amostra, Santa Maria, Rio Grande do Sul. 2017.

Variáveis	GTCV- (n=20)	GTCV+ (n=20)	GsTCV+ (n=20)	Valor de p
Sexo feminino (n)	12	10	9	0,999
Idade (anos)	37,3±9,1	35,5±9,9	35±11,4	0,744
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,1±4,4	25,6±5,9	25,2±4,1	0,820
FR (rpm)	16,5±3,7	17,8±5,2	16±4,1	0,399
PA Sistólica (mmHg)	120(117,5-130)	120(110-132,5)	135(120-140)	0,082
PA Diastólica (mmHg)	79±9,7	76,3±18,1	82,8±9,1	0,334
Tempo de diagnóstico (meses)	104,7±69	103,7±72,7	25,5±55,1* †	0,000
Tempo de TARV (meses)	60(24,8-96)	36(7-120)	-	0,456
CV (cópias/ml)	ND	891,5(119,3–3527,5)	81739(23937,8-142285,8)†	0,000
T-CD4 (cél/mm <sup>3</sup> )	700,1±243,3	498,8±289,6*	526,8±343	0,042
Escore de Framingham (pontos)	7,5(2,9-9)	4(2,8-7,3)	4(3-9)	0,682
Escore de Framingham (% de risco)	5,3(2,2-6,9)	2,7(2,2-5,9)	2,8(2,4-5,3)	0,882

Valores expressos em n, média ± DP ou mediana (P25-75); IMC - índice de massa corporal; FR - frequência respiratória; PA - pressão arterial; TARV - terapia antirretroviral; CV - carga viral; ND - não detectável.

\*: diferença versus GTCV-.

†: diferença versus GTCV+.

**Tabela 2** – Variabilidade da frequência cardíaca avaliada no domínio do tempo e da frequência nos três grupos, Santa Maria, Rio Grande do Sul. 2017.

	GTCV-	GTCV+	GsTCV+	Valor de p
<b>Domínio do tempo</b>				
HR (bpm)	64,6±10,8	70,1±9,2	75,9±12,4*	0,007
SDNN (ms)	48,4(32,4-68,2)	42,9(36,8-89,3)	56,4(34,7-64,7)	0,930
rMSSD (ms)	43,4(28,2-72,4)	46,5(29,4-91,6)	35,1(20,2-60,3)	0,394

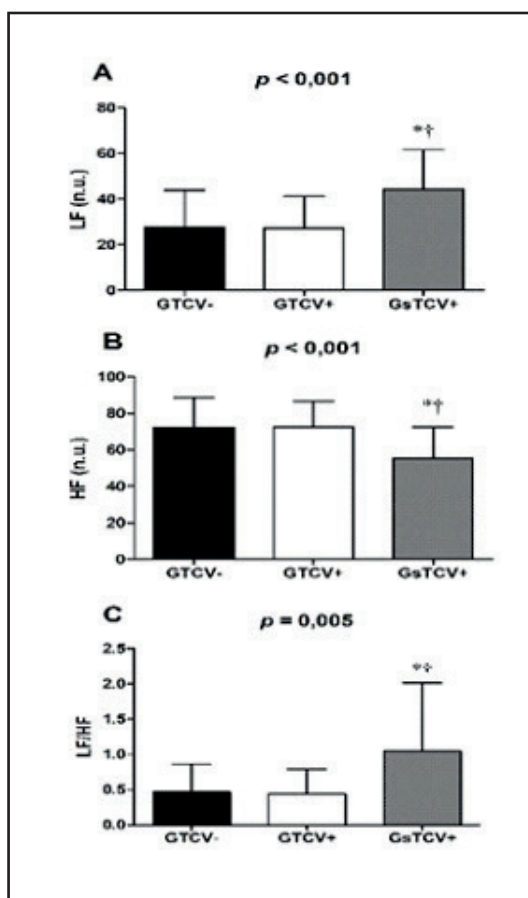
continua...

	GTCV-	GTCV+	GsTCV+	Valor de p
pNN50 (%)	17,9(6,5-35,9)	16,8(3,8-62,6)	16,2(2,2-43,9)	0,806
Triangular Index	12,3(8,2-14,2)	10,5(9-19,1)	13,7(8,7-16,3)	0,845
<b>Domínio da frequência</b>				
TP (ms <sup>2</sup> )	2140(924-4279)	1653(1190-6796)	2921(1177-3740)	0,915
LF (ms)	267(168-601)	295(206-1095)	477(328-1129)	0,230
HF (ms)	1016(510-1695)	861(413-4782)	723(265-1661)	0,609
LF (n.u.)	27,7±16,2	27,2±14	44,4±17,2*†	< 0,001
HF (n.u.)	72,3±16,2	72,6±14	55,6±17,1*†	< 0,001
LF/HF	0,32(0,18-0,60)	0,31(0,23-0,61)	0,82(0,46-1,42)*†	0,005

Valores expressos em média±DP e mediana (P 25-75). HR - frequência cardíaca média; SDNN - desvio padrão dos intervalos RR normais; rMSSD - raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes; pNN50 - porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms; TP - potência total; LF - potência na faixa de baixa frequência; HF - potência na faixa de alta frequência; LF (nu) - potência LF em unidades normalizadas; HF (nu) - potência HF em unidades normalizadas; LF/HF - relação entre os componentes LF e HF.

\* diferença versus GTCV-.  
† diferença versus GTCV+.

**Figura 1** – Componente simpático (A), parassimpático (B) e balanço autonômico (C) nos três grupos. Santa Maria, Rio Grande do Sul. 2017.



\* diferença versus GTCV-,  
† diferença versus GTCV+.

## DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que sujeitos que não fazem uso de TARV e que tem carga viral elevada (GsTCV+) apresentaram aumento da FC em comparação com sujeitos com carga viral indetectável e em uso de TARV. Além disso, o GsTCV+ apresentou predominância na atividade simpática (componente LF), redução da atividade parassimpática (componente HF) e piora no balanço autonômico. Não houve diferença no Escore de Framingham entre os grupos, o que demonstrou que o risco cardiovascular se mostrou independente da carga viral e do uso de TARV nestes pacientes.

Alguns relatos já demonstraram que pacientes com HIV em uso de TARV apresentam aumento da FC de repouso e diminuição em SDNN na comparação com sujeitos saudáveis<sup>14,15</sup>, bem como redução da VFC global a curto prazo<sup>14</sup>. Os mesmos autores também referiram que isso pode ser explicado por uma inibição da atividade parassimpática em pacientes com HIV e em uso de TARV. A maior resposta da FC em repouso em sujeitos saudáveis associa-se a risco duas vezes maior de desenvolver doença cardiovascular, podendo chegar a três vezes maior em mulheres. Esta probabilidade de risco se assemelha ao decorrente do tabagismo, determinando que a FC de repouso elevada é um fator de risco independente para patologias<sup>16</sup> e mortalidade cardiovasculares<sup>17</sup>. Dentre os principais mecanismos, destaca-se o desequilíbrio autonômico, que pode ocasionar elevação da FC e prejuízo global sobre a função cardiovascular, com o aumento da carga isquêmica e/ou por forças hemodinâmicas locais sobre o endotélio arterial, induzindo a progressão da aterosclerose<sup>17</sup>. Como a FC é determinante no consumo de oxigênio e na demanda energética pelo miocárdio, sua elevação reduz o tempo de perfusão coronariana diastólica e, com isso, pode desencadear eventos isquêmicos. Além disso, mostra-se fator precipitante de eventos coronários, como nas síndromes coronarianas agudas, infarto do miocárdio e morte cardíaca súbita<sup>18</sup>.

Os vários mecanismos associados ao HIV

como a viremia, inflamação e co-infecções combinadas a fatores de risco tradicionais, como dislipidemia e tabagismo, levam a maior risco de doença arterial coronariana, doença microvascular e disfunção autonômica. Essas alterações resultam em risco aumentado de insuficiência cardíaca e arritmias nesta população<sup>2</sup>. Portanto, o nosso estudo sugere que a elevação da FC no grupo de pacientes sem TARV e com carga viral elevada pode demonstrar maior susceptibilidade destes aos múltiplos desfechos supracitados.

Estudo comparando sujeitos com carga viral detectável sem TARV e sujeitos soronegativos, constatou pela “Composite Autonomic Symptom Scale” (COMPASS) que 20% dos pacientes do grupo HIV apresentaram sintomas de disfunção autonômica, porém, com similaridade na VFC entre os grupos<sup>19</sup>. Em outra investigação, que corrobora com os nossos achados, não foram identificadas diferenças na VFC, no domínio do tempo e frequência, entre pacientes em TARV com carga viral detectável e indetectável<sup>6</sup>. Estes autores também relataram que pacientes com HIV, na comparação com soronegativos, tem diminuição da modulação parassimpática (componente HF) e aumento da relação LF/HF.

Assim como Chow *et al.*<sup>6</sup> sugeriram haver associação entre o aumento da disfunção autonômica com o aumento do vírus HIV, pode-se observar neste estudo que o grupo com maior carga viral também apresentou alteração negativa no balanço autonômico. Em contraponto aos nossos resultados, outros autores demonstraram que pacientes com HIV, com carga viral elevada e sem TARV comparados a sujeitos com TARV e a sujeitos soronegativos, apresentam redução do componente LF e da relação LF/HF, demonstrando desequilíbrio simpátovagal, indicativo de diminuição da modulação simpática induzindo à disfunção autonômica cardíaca<sup>20</sup>. Esta discrepância de achados pode ser devido a esses pacientes já estarem com AIDS. Ressalta-se que este é um estudo isolado que contrariou outros relatos recentes<sup>6,7,19</sup>, de aumento da atividade simpática no HIV.



Estudo recente demonstrou que fatores específicos do HIV, como baixa contagem de células T-CD4 e carga viral elevada, por si só, já estão associados a maior risco de eventos cardiovasculares<sup>21</sup>. No entanto, os nossos resultados não relatam diferenças entre os três grupos pelo Escore de Framingham, sugerindo que as diferenças na carga viral e contagem de T-CD4 não foram capazes de determinar o risco cardiovascular em nossa amostra. Isso pode ser explicado, pelo menos em parte, pela reduzida faixa etária e pela similaridade na idade, sexo e índice de massa corporal entre os grupos. Ainda, a exclusão de pacientes com diagnóstico de diversas comorbidades nos levou a avaliar uma amostra com menor comprometimento de saúde e melhor estabilidade clínica, o que pode ter atenuado a observação de maior risco cardiovascular.

No presente estudo, o menor tempo de diagnóstico no GsTCV+ já era esperado, já que o achado de infecção pelo HIV é recente e ainda estão sem prescrição de TARV. Na comparação entre grupos que usavam TARV, o GTCV- apresentou maior T-CD4 que o GTCV+, o que nos permite inferir que a carga viral parece ser determinante na contagem de T-CD4, mesmo com tempo de diagnóstico similar. A semelhança de T-CD4 entre o GsTCV+ e o

GTCV+ pode ter sido decorrente de um menor tempo de diagnóstico no grupo sem TARV e, conseqüentemente, menor impacto do HIV no sistema imune. Assim, mesmo sem a utilização da TARV, pacientes com diagnóstico recente ainda podem apresentar níveis de T-CD4 não tão reduzidos. Pacientes com alta carga viral apresentam maior comprometimento imunológico, o que pode ser explicado pela grande quantidade de vírus circulante, maior replicação viral e, conseqüentemente, maior destruição das T-CD4<sup>22</sup>. Após a infecção aguda pelo HIV, há aumento progressivo da carga viral e da destruição do sistema de defesa, com diminuição de T-CD4<sup>22</sup>. Relato recente também demonstrou menores taxas de mortalidade em sujeitos com carga viral indetectável comparados a outros com carga viral detectável, além de demonstrar que sujeitos com T-CD4 inferior a 500 céls/mm<sup>3</sup> apresentam maior mortalidade por doenças cardiovasculares<sup>23</sup>.

Uma possível limitação de nosso estudo foi a impossibilidade de estabelecer um padrão de turno e horário para a avaliação da VFC, devido a rotina dos ambulatórios e disponibilidade dos pacientes; porém, houve similaridade entre os grupos quanto aos horários em que foram avaliados.

## CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que pacientes com HIV, com carga viral elevada e sem TARV apresentam maior atividade simpática, redução da resposta parassimpática e prejuízo no balanço autonômico quando comparados a pacientes com TARV e menor carga viral. Estes resultados sugerem a importância do uso adequado de antirretrovirais e do

controle virológico para a manutenção da função autonômica cardiovascular. O risco cardiovascular se mostrou independente do uso de TARV e do controle virológico em nossos pacientes. A avaliação do balanço autonômico em pacientes com HIV pode ser uma ferramenta de grande valia a ser incorporada na prática clínica nesta população.

## REFERÊNCIAS

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS data 2017. World Heal Organ. 2017. [Acesso em 27 set 2018]. Disponível em: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/20170720\\_Data\\_book\\_2017\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf).
2. Barnes RP, Lacson JCA, Bahrami H. HIV Infection and risk of cardiovascular diseases beyond coronary artery disease. *Curr Atheroscler Reports*. 2017; mai;19(5):20. DOI: 10.1007/s11883-017-0652-3.
3. Hileman CO, Funderburg NT. Inflammation, immune activation and antiretroviral therapy in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2017; jun;

- 14(3): 93-100. DOI: 10.1007/s11904-017-0356-x.
4. Muhammad FY, Gezawa ID, Uloko A, Yakasai AM, Habib AG, Iliyasu G. Metabolic syndrome among HIV infected patients: A comparative cross sectional study in northwestern Nigeria. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2017; nov; 11 Suppl 1:S523-S529. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.03.046.
5. Guo F, Hsieh E, Lv W, Han Y, Xie J, Li Y, et al. Cardiovascular disease risk among Chinese antiretroviral-naïve adults with advanced HIV disease. *BMC Infect Dis.* 2017; abr; 17(1): 287. DOI: 10.1186/s12879-017-2358-0.
6. Chow DC, Wood R, Choi J, Grandinetti A, Gerschenson M, Sriratanaviriyakul N, et al. Cardiovascular autonomic function in HIV-infected patients with unsuppressed HIV viremia. *HIV Clin Trials.* 2011; mai-jun; 12(3):141–50. DOI: 10.1310/hct1203-141.
7. McIntosh RC. A meta-analysis of HIV and heart rate variability in the era of antiretroviral therapy. *Clin Auton Res.* 2016; ago; 26(4):287–94. DOI: 10.1007/s10286-016-0366-6.
8. Bitton A, Gaziano T. The Framingham Heart Study's impact on global risk assessment. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010; jul-ago; 53(1):68–78. DOI: 10.1016/j.pcad.2010.04.001.
9. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013; out; 101(4, supl.1):1–20. [Acesso em: 30 mai 2017]. Disponível em: [http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2013/V\\_Diretriz\\_Brasileira\\_de\\_Dislipidemias.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2013/V_Diretriz_Brasileira_de_Dislipidemias.pdf).
10. European Society of Cardiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J.* 1996; mar; 93(5):1043-65. [Acesso em 30 mai 2017]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598068>.
11. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TDi de, Godoy MF de. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicação clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009; mai; 24(2):205–17. DOI: 10.1590/S0102-76382009000200018.
12. Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the Polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest. *Med Sci Sport Exerc.* 2006; mai; 38(5):887-93. DOI: 10.1249/01.mss.0000218135.79476.9c.
13. Nardi AT de, Hauck M, Franco OS, Martins CN, Silva AMV, Signori LU. Different frequencies of transcutaneous electrical nerve stimulation on sympatho-vagal balance. *ACTA Sci Heal Sci.* 2017; jan-jun; 39(1):9–16. DOI: 10.4025/actascihealthsci.v39i1.32854.
14. Lebech A-M, Kristoffersen US, Mehlsen J, Wiinberg N, Petersen CL, Hesse B, et al. Autonomic dysfunction in HIV patients on antiretroviral therapy: studies of heart rate variability. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2007; nov; 27(6):363–7. DOI: 10.1111/j.1475-097X.2007.00760.x.
15. Askgaard G, Kristoffersen US, Mehlsen J, Kronborg G, Kjaer A, Lebech A. Decreased heart rate variability in HIV positive patients receiving antiretroviral therapy: Importance of blood glucose and cholesterol. *PLoS One.* 2011; mai; 6(5):2–7. DOI: 10.1371/journal.pone.0020196.
16. Cooney MT, Vartiainen E, Laakitainen T, Juolevi A, Dudina A, Graham IM. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J.* 2010; abr; 159(4):612–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.12.029.
17. Menown IBA, Davies S, Gupta S, Kalra PR, Lang CC, Morley C, et al. Resting heart rate and outcomes in patients with cardiovascular disease: Where do we currently stand? *Cardiovasc Ther.* 2013; ago; 31(4):215–23. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2012.00321.x.
18. Hjalmarsen A. Heart rate : an independent risk factor in cardiovascular disease. *Eur Hear J.* 2007;9:3–7. DOI: 10.1016/j.pcad.2009.05.003.
19. Compostella C, Compostella L, D'Elia R. The symptoms of autonomic dysfunction in HIV-positive Africans. *Clin Auton Res.* 2008; fev; 18(1):6–12. DOI: 10.1007/s10286-007-0451-y.
20. Correia D, Resende LAPR, Molina RJ, Ferreira BDC, Colombari F, Barbosa CJDG, et al. Power spectral analysis of heart rate variability in HIV-infected and AIDS patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006; jan; 29(1):53–8. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2006.00297.x.
21. Feinstein MJ, Bogorodskaya M, Bloomfield GS, Vedanthan R, Siedner MJ, Kwan GF, et al. Cardiovascular complications of HIV in endemic countries. *Curr Cardiol Rep.* 2016; nov; 18(11): 113. DOI: 10.1007/s11886-016-0794-x.
22. Rezer JFP, Leal DBR, Fleck J. Carga viral, contagem de linfócitos CD4+ e peroxidação lipídica em pacientes com sorologia reagente para anti-HIV. *Discip Sci.* 2013; mar; 14(2):137–43. [Acesso em 30 mai 2017]. Disponível em: <https://www.periodicos.unifra.br/index.php/disciplinarumS/article/viewFile/1041/985>.
23. Hanna DB, Ramaswamy C, Kaplan RC, Kizer JR, Anastos K, Daskalakis D, et al. Trends in cardiovascular disease mortality among persons with HIV in New York City, 2001-2012. *Clin Infect Dis.* 2016; out; 63(8):1122–9. DOI: 10.1093/cid/ciw470.