

Pericles Sidnei Salmazo

Rastreamento e detecção precoce
de doença aterosclerótica em
pacientes HIV positivo

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em
Fisiopatologia em Clínica Médica, da Faculdade de
Medicina de Botucatu – UNESP, para obtenção de
título de doutor.

Orientador: Profa. *Beatriz Bojikian Matsubara*

Co-orientador: Prof. *João Carlos Hueb*

Botucatu

2014

Dedicatória

Dedico esta tese a:

Minha esposa Daniele, cúmplice e companheira de todas as horas, desde os tempos de namoro. Apesar das dificuldades, esteve sempre pronta a abrir mão do que fosse necessário, para juntos trilharmos um caminho em comum: o caminho do verdadeiro Amor ("αγάπη").

Giovanna e Enzo, minha maior conquista e a maior bênção que poderia receber de Deus. Meus filhos me ensinam a cada dia o verdadeiro sentido da vida, o sentido mais nobre e puro do Amor. São a motivação para não esmorecer diante das intempéries da vida e almejar estar sempre pronto para superar os desafios.

Todos os pacientes que foram avaliados neste estudo e todos os outros que em algum momento da minha vida médica, desde a graduação, foram instrumentos sagrados para meu crescimento profissional. Eis a verdadeira razão de ser da profissão médica: o ser humano.

Agradecimentos

“Para tudo há um tempo, para cada coisa há um momento debaixo dos céus: Tempo para nascer, e tempo para morrer, Tempo para plantar, e tempo para arrancar o que foi plantado”. (Eclesiastes 3, 1-2)

E este é um momento especial para agradecer:

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, responsável pelo dom da vida, por me proteger e guiar meus passos em todos os momentos da caminhada até aqui.

Aos que Deus usou como seus instrumentos para gerar a vida, educar, indicar o melhor caminho e transmitir Seu amor, meus pais:

Aparecido: meu maior exemplo de homem, honesto, responsável, dedicado ao trabalho e sempre pronto a abrir mão de tudo em favor dos filhos e dos que ama.

Albina: sensível, carinhosa, dedicada e disposta a enfrentar todas as dificuldades em favor da família.

Aos meus irmãos Paulo, Percio, Patricia e Priscila, que, dentro de suas particularidades e necessidades, de alguma forma foram privados de algo importante em suas vidas para que eu chegasse até aqui. Obrigado especial ao meu irmão mais velho, Paulo, exemplo de caráter e responsabilidade, que muitas vezes demonstrou carinho paternal e esteve sempre pronto a ajudar.

“O homem é essencialmente um ser social; com maior razão, pode-se dizer que é um ser familiar”. (João Paulo II)

A todos os professores que, ao exercerem tão nobre profissão, ou melhor, “missão”, enriqueceram minha vida com seus ensinamentos e exemplos, tornando-a repleta de

motivações, projetos, desafios e habilidades para que eu pudesse respeitosamente saber me aproximar e servir melhor ao próximo, exercendo a medicina.

Obrigado especial à minha orientadora profa. Dra. Beatriz Bojikian Matsubara e meu co-orientador prof. Dr. João Carlos Hueb, grandes exemplos como profissionais, seres humanos especiais, que me ensinaram com paciência, simplicidade e dedicação a arte da cardiologia e me motivaram para trilhar o caminho da pesquisa clínica.

Ao prof. Dr. Éder Trezza, idealizador do serviço de cardiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, com o qual tive a honra de aprender sobre o respeito ao paciente, o compromisso com o diagnóstico bem feito e muitos detalhes relacionados a ergometria.

Ao prof. Dr. Domingos Meira (in memorian), entusiasta do projeto de pesquisa que motivou esta tese e sempre abriu todas as portas necessárias para a viabilidade do projeto, com simplicidade, alegria, dedicação e grande amor aos pacientes com infecção pelo HIV.

A todos os docentes e médicos vinculados ao departamento de clínica médica, em especial ao serviço de cardiologia da UNESP de Botucatu, meus sinceros agradecimentos e respeito por tudo que fazem pelos pacientes cardiológicos, por tudo que me transmitiram e oportunidades que me ofereceram; minha eterna gratidão:

Prof. Dr. Katashi, na rotina diária da ecocardiografia, visitas da enfermaria, ambulatório e atividades de pesquisa.

Prof. Dr. Edson (in memorian), na sala de hemodinâmica, quase sempre com pacientes graves e instáveis.

Profa. Dra. Silméia, na rotina diária da ecocardiografia.

Profa. Dra. Meliza, grande amiga e incentivadora, sempre pronta a discutir casos, exames e auxiliar nas dificuldades da rotina diária do aprendizado da cardiologia.

Dr. Renato, exímio arritmologista, com exemplar dedicação ao ensino da eletrocardiografia.

Dras. Ana Lúcia, Elaine, Daniele e Drs. Danieliso, Marcos (japa), Marcos (Meleca), Ricardo, Fábio, cuja convivência na UTI coronariana e demais setores do serviço de cardiologia da UNESP foi promotora de grande alegria e crescimento pessoal.

Profs. Drs. Leonardo Zornoff, Cuadrado e Matsubara e profa. Dra. Marina Okoshi, exemplos de dedicação à pesquisa e à docência.

A profa. Dra. Liciania, que nos orientou na análise estatística com grande sensibilidade, gentileza e profissionalismo.

Ao prof. Victor Pedroso, intensivista em Sorocaba/SP, que muito colaborou com minha formação e abriu portas para atuação profissional.

Aos professores da graduação que me incentivaram no envolvimento com as atividades acadêmicas e científicas, representando a semente que começou a ser cultivada há aproximadamente dez anos e hoje germina transformando-se num belo fruto que é a presente tese: profs. Drs. Walter Tavares, Álvaro Chrispino, Wolney Martins, Rodrigo Siqueira Batista, Rui Ramos e Sávio Silva Santos.

“A tarefa essencial do professor é despertar a alegria de trabalhar e de conhecer”

(Albert Einstein)

Aos funcionários da sala do eletrocardiograma do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, com os quais tive convivência diária, em um ambiente familiar e cheio de carinho uns pelos outros e pelos pacientes.

Aos médicos e funcionários do Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira” (SAEI-DAM), por sua colaboração na realização da coleta de dados para a pesquisa.

As bibliotecárias Meire e Luciana, da Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação da UNESP, Campus de Botucatu, pelo auxílio técnico especializado.

Ao Flávio Shiraishi, amigo e incansável colaborador do projeto, que avaliou com grande profissionalismo o grau de rigidez arterial de todos os pacientes do estudo e dedicou horas preciosas à tabulação dos dados, sem o qual a pesquisa seria inviável.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro à pesquisa (Processos n° 2010/11860-2 e 2010/15850-1).

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo apoio através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) (pedido 16522).

Sumário

1. Introdução	1
2. Hipótese	9
3. Objetivos	11
4. Casuística e Métodos	13
5. Resultados	21
6. Discussão	40
7. Conclusão	52
8. Referências	54

Lista de Abreviaturas

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

AIx: índice de amplificação ou *augmentation index*

ARV: antirretrovirais

CT: colesterol total

DCV: doença cardiovascular

DM: diabetes mellitus

EMIC: espessura médio-intimal de carótidas

Famesp: Fundação para o Desenvolvimento Médico e Hospitalar

GE (General Electric)

HAS: hipertensão arterial sistêmica

HC da FMB-UNESP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP

HDL-c: colesterol ligado à proteína de alta densidade

HIV: vírus da imunodeficiência humana

HSH: homens que fazem sexo com homens

IMC: índice de massa corporal

IP: inibidores de protease

LDL-c: colesterol ligado à proteína de baixa densidade

ND: carga viral não detectável (< 50 cópias)

PAC: pressão arterial central

PAD: pressão arterial diastólica

PAS: pressão arterial sistólica

PCR: proteína C reativa de alta sensibilidade

PP: pressão de pulso

SAEI-DAM: Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira”

SAS: *Statistical Analysis System*

Sob_ob: sobrepeso e obesidade

TARV: tratamento antirretroviral

TBG: tabagismo

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

TGL: triglicérides

VOP: velocidade de onda de pulso

Resumo

Fundamento: A AIDS representa importante problema de saúde pública da atualidade, assim como a doença aterosclerótica. Com a maior sobrevivência entre os infectados pelo HIV, identificou-se aumento do número de eventos cardiovasculares nessa população. Os preditores e a fisiopatologia da associação HIV e aterosclerose não estão totalmente esclarecidos. **Objetivos:** Identificar a frequência da aterosclerose subclínica em pacientes HIV positivo, comparando-a com indivíduos controle; associar o diagnóstico de aterosclerose com carga viral, níveis de CD4 e tratamento antirretroviral; associar a presença de aterosclerose com fatores de risco cardiovasculares e escore de risco de Framingham, nos pacientes HIV positivo. **Casuística e Métodos:** estudo prospectivo, transversal, de casos e controles, que avaliou a presença de aterosclerose subclínica em 264 infectados pelo HIV e em 279 indivíduos do grupo controle. Foi avaliado o grau de espessamento médio-intimal de carótidas (EMIC), presença de placa em artérias carótidas, rigidez arterial através da velocidade de onda de pulso (VOP) e *augmentation index* (AIx), níveis séricos da PCR de alta sensibilidade, perfil lipídico, glicemia, albumina, hemograma, uréia, creatinina e o risco cardiovascular conforme critérios de Framingham. **Resultados:** Os pacientes foram, em média, seis anos mais velhos que os controles (43,2±10,5 vs. 37,9±11,5 anos; p<0,001), apresentaram menor frequência de sobrepeso / obesidade (51,1 vs. 63,1%; p=0,005) e maior frequência de tabagismo ativo (43,6 vs. 16,1%; p<0,001). Foram encontradas placas em 37% dos pacientes do grupo HIV e em 4% do grupo controle (p<0,001). Os pacientes com placas eram, em média, 11 anos mais velhos do que aqueles sem placas (51,4±9,21 vs. 40,2±9,40 anos; p<0,001) e apresentaram valores maiores de glicemia de jejum [90 (78; 100) vs. 83 (76,5; 90) mg/dL; p=0,012], colesterol total [200 (178; 244) vs. 181 (156; 208,5) mg/dL; p<0,001], LDL-c [120,1 (96,2; 148,4) vs. 96,8 (80; 125) mg/dL; p<0,001] e triglicérides [188,5 (125,5; 288,5) vs. 150,5 (108; 226) mg/dL;

p=0,010], com pressão arterial sistólica, em média, 10 mmHg maior (132±21 vs. 121±16 mmHg; p<0,001) e diastólica, em média, 6 mmHg maior (83±12 vs. 77±11 mmHg; p<0,001). A presença de HIV, ajustada pela idade, sobrepeso / obesidade e tabagismo, aumentou o risco de placa aterosclerótica em carótida em quase cinco vezes (OR: 4,9; IC 95%: 2,5-9,8; p<0,001). A exposição aos inibidores de protease (IP) não influenciou a EMIC [0,645 (0,570; 0,765) vs. 0,625 (0,565; 0,740) mm; p=0,331], não foi associada com maior frequência de placas (42,42 vs. 44,62%; p=0,699), nem alterou as características mecânicas do território arterial, [VOP de 7,10 (6,20; 8,20) vs. 7,20 (6,30; 8,40) m/s; p=0,727 e AIx de 28 (17; 37) vs. 26 (13; 38) %; p=0,315]. Entre os classificados como baixo risco pelo escore de Framingham, 83 estavam sem uso de IP, com LDL-c menor que 130 mg/dL e 16,87% destes tiveram o diagnóstico de placa em artérias carótidas (p=0,036).

Conclusões: Infectados com HIV apresentam risco aumentado de aterosclerose, em associação com fatores de risco cardiovascular clássicos. O tratamento com IP não promove alterações funcionais no território arterial e não apresenta associação com maior frequência de placas ateroscleróticas em artérias carótidas. O tabagismo influencia o efeito da idade sobre as propriedades mecânicas das artérias e pode ter efeito aterogênico adicional nesses pacientes. O escore de Framingham pode ser inadequado para essa população.

Palavras-chave: AIDS, aterosclerose subclínica, espessura médio-intimal de carótidas, rigidez arterial e fatores de risco.

Abstract

Background: AIDS as well as atherosclerosis are important public health problems. The longer survival among HIV-infected is associated to increased number of cardiovascular events in this population and this association is not fully understood. **Objectives:** To identify the frequency of subclinical atherosclerosis in HIV-infected patients, compared with control subjects; to analyze the association of atherosclerosis with viral load, CD4 counts and antiretroviral treatment, cardiovascular risk factors and with the Framingham risk score, in HIV-positive patients. **Methods:** a prospective, cross-sectional, case-control study assessed the presence of subclinical atherosclerosis in 264 HIV-infected patients and 279 control subjects. Clinical evaluation included carotid intima-media thickness (IMT) measurement, the presence of plaque in the carotid arteries, arterial stiffness by pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (AIx), blood levels of hs-CRP, lipids, glucose, albumin, blood count, urea, creatinine and cardiovascular risk according to Framingham risk score criteria. **Results:** Patients were six years older than controls (43.2 ± 10.5 vs. 37.9 ± 11.5 years; $p<0.001$). Also presented lower prevalence of overweight / obesity (51.1 vs 63.1%; $p=0.005$) and higher frequency of active smoking (43.6 vs. 16.1%; $p<0.001$). Plaques were found in 37% of patients in the HIV group and 4% in the control group ($p<0.001$). Patients with carotid plaque were on average 11 years older than those without plaques (51.4 ± 9.21 vs. 40.2 ± 9.40 years; $P<0.001$) and had higher fasting glucose [90 (78, 100) vs. 83 (76.5, 90) mg/dl; $p=0.012$], total cholesterol [200 (178, 244) vs. 181 (156, 208.5) mg/dL; $p<0.001$], LDL-c [120.1 (96.2, 148.4) vs. 96.8 (80, 125) mg/dL; $p<0.001$] and triglycerides [188.5 (125.5, 288.5) vs. 150.5 (108, 226) mg/dL; $p=0.010$], mean systolic blood pressure 10 mmHg higher (132 ± 21 vs. 121 ± 16 mmHg; $p<0.001$) and mean diastolic blood pressure 6 mmHg higher (83 ± 12 vs. 77 ± 11 mmHg; $p<0.001$). The presence of HIV, adjusted for age, overweight / obesity and smoking, increased the risk of atherosclerotic

carotid plaque in almost five times (OR: 4.9, 95% CI: 2.5 to 9.8; $p < 0.001$). Exposure to protease inhibitors (PI) did not influence the IMT [0.645 (0.570, 0.765) vs. 0.625 (0.565, 0.740) mm; $p = 0.331$], was not associated with carotid plaques frequency (42.42 vs. 44.62%; $P = 0.699$) or alter the mechanical characteristics of the arterial system [VOP 7.10 (6.20, 8.20) vs. 7.20 (6.30, 8.40) m/s; $p = 0.727$ and AIx 28 (17, 37) vs. 26 (13, 38) %; $p = 0.315$]. Among HIV-infected patients classified as low risk by the Framingham risk score, 83 were inhibitor-naive, with LDL-c less than 130 mg/dL and 16.87% of them had a diagnosis of plaque in the carotid arteries ($p = 0.036$). **Conclusions:** HIV-infected patients are at increased risk of atherosclerosis in association with classical cardiovascular risk factors. The treatment with PI does not promote functional changes in the arteries and shows no association with increased frequency of atherosclerotic plaques in carotid arteries. Tobacco use influences the effect of aging on the mechanical properties of arteries and may have additional atherogenic effect. The Framingham risk score may be inappropriate for this population.

1. Introdução

Infecção Pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

Por seu caráter pandêmico e gravidade, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida ou AIDS representa um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade, com estimativa de que até o final de 2010, em torno de 34 milhões de pessoas viviam com vírus da imunodeficiência humana (HIV). Nos anos de 1977 e 1978 foram descritos os primeiros casos de AIDS nos EUA, Haiti e África Central, definidos como uma nova síndrome em 1982.

No Brasil, desde a identificação do primeiro caso em São Paulo, em 1980, até junho de 2012, já foram notificados 656.701 casos da doença, com taxas de incidência de 20,2 casos/100mil habitantes e de mortalidade geral de 5,6%, em 2011. Há, em média, registro de 36 mil casos novos / ano no Brasil¹. A prevalência de casos de infecção por HIV na população geral é de 0,4% e entre os jovens em torno de 0,12%, com maior aumento entre homens que fazem sexo com homens (HSH) jovens, com registro de 1,2% em 2007¹.

Em relação à mortalidade, o Brasil registrou de 1980 a 2011 um total de 253.706 óbitos por AIDS. Até meados de 1990, os coeficientes eram crescentes, mas o panorama atual é de uma epidemia estável, com concentração em alguns subgrupos populacionais. Os registros indicam tendência de queda no coeficiente padronizado de mortalidade por AIDS na última década¹. O fator que mais contribuiu para esse cenário foi a introdução da política de acesso universal ao tratamento antirretroviral¹⁻⁸.

Aterosclerose

A aterosclerose atualmente é considerada doença inflamatória crônica, de origem multifatorial, que ocorre a partir de mecanismos compensatórios deflagrados no endotélio vascular, em resposta a fatores agressores, como hipertensão arterial, *diabetes mellitus*,

tabagismo, obesidade, níveis séricos elevados de colesterol, principalmente do colesterol ligado à proteína de baixa densidade ou LDL-c. Outros fatores, estudados mais recentemente, foram apontados como, por exemplo, estados inflamatórios crônicos, ação de agentes infecciosos e até mesmo a infecção pelo HIV e/ou seu tratamento⁹⁻¹².

A partir da lesão endotelial inicial, o mesmo passa a apresentar disfunção, o que significa, de modo simplificado, maior permeabilidade às lipoproteínas plasmáticas, com facilitação para oxidação e adesão do LDL-c no espaço subendotelial, maior expressão de proteínas quimiotáticas e moléculas de adesão leucocitária, migração de monócitos, com fagocitose do LDL-c oxidado, desenvolvendo as chamadas “células espumosas” e proliferação de células de músculo liso vascular. Ocorre ainda, liberação de fatores pró-trombóticos e citocinas inflamatórias, além de modificações na síntese de colágeno e elastina, de modo que, o resultado final é a formação da placa aterosclerótica^{10,12,13}.

A placa organizada é então composta por um núcleo central, denominado núcleo lipídico, que contém “células espumosas”, células inflamatórias e fatores pró-trombóticos, envolto por uma camada conhecida como “capa fibrosa”, constituída predominantemente por matriz extracelular, colágeno e elastina e é responsável pela estabilidade da placa.

Essa estrutura pode se tornar vulnerável, ou seja, sujeita a rotura ou erosão que permitem a exposição de elementos do interior da placa, com característica fortemente trombogênica. Assim é desencadeada a complicação mais grave da aterosclerose que é a trombose da placa, levando aos eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico, por exemplo¹⁰⁻¹³.

Tais eventos representam grande impacto na saúde pública, tendo em vista que os dados atuais colocam as doenças cardiovasculares como a principal causa de mortes em todo o mundo, sendo a doença isquêmica do coração e o acidente vascular cerebral

responsáveis por 13,2 milhões de mortes no mundo em 2011. Esses números superam, inclusive, mortes violentas por acidentes, doenças infecciosas e câncer. Além disso, segundo dados da Organização Mundial da Saúde, esses agravos apresentam tendência de elevação nos países em desenvolvimento, contribuindo para a maior oneração dos cofres públicos^{9,14,15}.

Infecção Pelo HIV e Doença Aterosclerótica

Ao longo dos anos foi observado que a política de acesso universal ao tratamento antirretroviral poderia ter outros desdobramentos, para além do impacto positivo em relação à evolução da pandemia. As drogas antirretrovirais modificam o perfil lipídico dos pacientes, podendo se constituir como fator de aceleração da aterosclerose. De fato, esse efeito passou a ser citado por diversos autores^{2-8,16-21} e motivou condução de pesquisas bem estruturadas no mundo todo, com intuito de observar detalhes da associação entre infecção pelo HIV, tratamento antirretroviral (TARV) e disfunção endotelial.

Várias hipóteses foram propostas para tentar explicar as alterações metabólicas induzidas pelos antirretrovirais, em especial, a classe dos inibidores de protease (IP). Dentre as mais citadas pelos autores, mesmo sem sustentação experimental, destacam-se a possibilidade da interferência dos IP em sítios de ação de proteínas reguladoras do metabolismo lipídico, com promoção de aumento da taxa de apoptose de adipócitos, menor armazenamento de triglicerídeos e maior liberação de lipídios, além de polimorfismos da apolipoproteína C III, observada em infectados pelo HIV, o que contribuiria para lipodistrofia e resistência insulínica^{6,8}.

Ainda assim, os resultados mais recentes não observaram associação consistente entre IP e aterosclerose, nem tampouco esclareceram os mecanismos fisiopatológicos do

risco aumentado de aterosclerose em indivíduos infectados pelo HIV. Tal inconsistência é atribuída à complexidade de possíveis fatores envolvidos na questão, como o estado inflamatório crônico induzido pela infecção viral, ação direta do HIV no endotélio vascular, fatores de risco tradicionalmente envolvidos com aterosclerose e o próprio TARV. Entretanto, essas pesquisas trouxeram algumas respostas importantes e abriram espaço para novas hipóteses e estudos^{3-6,8,18,21-23}.

Alguns autores mostraram que a própria infecção pelo HIV pode contribuir para um perfil lipídico mais desfavorável à progressão da aterosclerose, com baixos níveis de HDL-colesterol e a hipertrigliceridemia^{3,5,21,22}. Publicação recente sugeriu ainda que a ação do vírus no endotélio vascular representa fator negativo no processo de apoptose e renovação celular endotelial, com pacientes infectados pelo HIV apresentando menor número de células progenitoras endoteliais, o que contribuiria para disfunção endotelial e aterosclerose²³. Assim, a sobrevivência mais longa com a infecção, propiciaria a manifestação clínica da aterosclerose na forma de doença cardiovascular (DCV).

A associação entre infecção pelo HIV e DCV foi inicialmente inferida a partir de relatos de casos de pacientes soropositivos jovens que sofreram infarto agudo do miocárdio e de achados anatomopatológicos, em estudo de necropsia, com evidência de doença obstrutiva em coronárias de pacientes sem fatores de riscos habituais para aterosclerose¹⁷.

Aterosclerose Subclínica e Infecção Pelo HIV

Diante deste cenário, a avaliação cardiológica destes pacientes passou a ser progressivamente mais valorizada, com novas estratégias para prevenção de eventos cardiovasculares propostas²⁴⁻²⁹. Outrossim, a doença aterosclerótica subclínica passou a ser alvo de estudos e seu diagnóstico estabeleceu-se como ferramenta na prevenção das

doenças cardiovasculares^{3-5,30-40}. Atualmente, há uma população de infectados pelo HIV que vive mais, com maior prevalência de tabagismo em relação à população não HIV, com sobrepeso, sedentária e com perfil lipídico favorável à progressão da aterosclerose^{8,18,20,24,28,29,32,37,39,40}.

A avaliação da espessura médio-intimal de carótidas (EMIC), com auxílio da ultrassonografia, tem sido muito utilizada para diagnóstico de doença vascular subclínica e como importante ferramenta na estratificação de risco para doença coronariana^{3,4,41-55}. Foi descrita associação entre a EMIC e o escore de risco cardiovascular de Framingham⁵⁴, sendo que, indivíduos com aumento dessa variável teriam maior risco de serem acometidos por doenças cardiovasculares^{54,55}.

Em pacientes HIV positivo, o baixo número de linfócitos T CD4 foi considerado fator de risco para doença cardiovascular, por favorecer a disfunção endotelial⁵. Alguns autores sugeriram haver relação entre o grau de espessamento médio-intimal de carótidas com níveis séricos de linfócitos T CD4²².

Outro exame interessante e bem estabelecido há alguns anos como marcador de risco para doença coronariana é a proteína C reativa (PCR), com elevações nos valores de referência associadas a processos inflamatórios do endotélio vascular⁵⁶⁻⁶¹. Em pacientes com infecção por HIV, a PCR, apesar de pouco sensível, também foi reconhecida como possível marcador de progressão da doença e da aterosclerose^{62,63}.

Como instrumento promissor na busca por diagnósticos cada vez mais precoces e seguros da disfunção endotelial - fator precursor da aterosclerose – estuda-se atualmente o grau de rigidez arterial por meio de equipamentos que permitem relacionar temporalmente o ciclo cardíaco à onda de pulso periférica. Com este recurso é possível avaliar as velocidades e as formas de ondas de pulso, fornecendo os chamados índices de rigidez

arterial, que são a velocidade de onda de pulso (VOP), o índice de amplificação (*augmentation index* ou AIx) e a pressão arterial central⁶⁴⁻⁶⁸.

Sabe-se que a pressão de pulso (PP), correspondente à diferença entre a pressão arterial sistólica e a pressão diastólica, representa fator de risco para eventos cardiovasculares, pois seu aumento é consequência da alteração funcional do sistema circulatório. Desse modo, a maior pressão de pulso, associada a alterações estruturais dos vasos, contribui para o prejuízo da homeostase do endotélio vascular. A pressão de pulso traduz também a velocidade do fluxo sanguíneo pelo sistema arterial, ou seja, a onda de ejeção. Conforme a parede arterial perde a elasticidade, isto é, o vaso torna-se mais rígido, a velocidade da onda de pulso (VOP) aumenta. Esses conhecimentos permitiram o desenvolvimento de técnicas não invasivas para a aquisição desses índices para o estudo das propriedades mecânicas das artérias^{65,69}.

Nos vasos sanguíneos com elasticidade preservada, o impacto da onda de ejeção é recebido pelo sistema arterial e uma onda refletida retorna ao coração, durante a diástole. Caso haja enrijecimento vascular, a onda refletida retornará mais rapidamente para a aorta proximal, ainda na fase sistólica ventricular, coincidindo com a onda de ejeção, o que determinará uma “onda aumentada”, ou seja, o AIx. Este índice pode então, tecnicamente ser definido como a razão entre a onda refletida da curva de pressão arterial e a onda de ejeção, ou seja, quanto maior a onda refletida, maior o AIx, o que significa maior rigidez arterial. Nessa condição, há favorecimento para disfunção endotelial, prejuízo à perfusão coronária (que normalmente ocorre na diástole) e, conseqüentemente, desenvolvimento de aterosclerose^{65-67,69}. Desse modo, atualmente esses índices são considerados como novos preditores independentes de risco cardiovascular⁶⁴⁻⁶⁹.

Os principais estudos publicados sobre o assunto avaliaram pacientes hipertensos, diabéticos, renais crônicos e populações com doença aterosclerótica estabelecida. Os resultados mostraram que esses índices são ferramentas não invasivas úteis na avaliação de risco para eventos cardiovasculares. Em indivíduos infectados pelo HIV, há poucas publicações, com número limitado de casos^{40,64-72}.

2. Hipótese

Pacientes infectados com o HIV apresentam aterosclerose subclínica frequente, a qual está associada a características próprias da infecção, do tratamento, além dos fatores de risco cardiovascular tradicionais.

3. Objetivos

Os objetivos do presente estudo foram:

- 1- Identificar a frequência da aterosclerose subclínica em pacientes HIV positivo, comparando-a com indivíduos controle;
- 2- Associar o diagnóstico de aterosclerose subclínica com a carga viral, níveis de CD4 e tratamento antirretroviral, nos pacientes HIV positivo;
- 3- Associar a presença de aterosclerose carotídea com fatores de risco cardiovascular e com o escore de risco de Framingham, nos pacientes HIV positivo.

4. Casuística e Métodos

Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (*protocolo C.E.P.: 3451-2010*) em 01/03/2010. Os pacientes e voluntários foram incluídos no estudo após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Trata-se de um estudo prospectivo, transversal, de casos e controles, que avaliou a presença de aterosclerose subclínica nos pacientes com diagnóstico de infecção por HIV, cadastrados e atendidos no Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira” (SAEI-DAM), mantido pela Fundação para o Desenvolvimento Médico e Hospitalar (Famesp) e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP (HC da FMB-UNESP), em tratamento ou não com antirretrovirais (ARV).

O grupo controle foi formado por voluntários saudáveis, doadores de sangue do hemocentro da instituição e sabidamente HIV negativo. Estes foram convidados a participar do estudo no momento em que compareceram ao hemocentro para doação de sangue. Após exposição sobre a pesquisa, os que aceitaram participar do estudo foram encaminhados a um consultório onde receberam mais informações e tiveram todas as dúvidas esclarecidas. Assinaram o TCLE e foram avaliados por meio de entrevista guiada por questionário estruturado, constando de características sócio-demográficas, exame físico incluindo peso, altura e pressão arterial. A pesquisa de aterosclerose subclínica, com intuito de atender o objetivo identificado como número um no estudo, foi feita por meio da avaliação do grau de espessamento médio-intimal de carótidas e identificação da presença de placas, com auxílio de equipamento de ultrassom, conforme descrito a seguir para o grupo HIV.

Critérios de Inclusão

- Diagnóstico de infecção pelo HIV;
- Assinatura do termo de consentimento;
- Ausência de doença aterosclerótica manifesta.

Critérios de Exclusão

- Impossibilidade de aquisição de dados por dificuldade técnica;
- Gestantes;
- Menores de dezoito anos;
- Outras causas de imunossupressão.

Foi avaliado o grau de espessamento médio-intimal de carótidas, presença de placa aterosclerótica em artérias carótidas, rigidez arterial através da velocidade de onda de pulso (VOP), *augmentation index* (AIx) e pressão arterial central (PAc), níveis séricos da PCR de alta sensibilidade, perfil lipídico, glicemia, albumina, hemograma, uréia, creatinina e o risco cardiovascular conforme critérios de Framingham, além do estado atual de infecção pelo HIV, com dosagens de carga viral, tipo de tratamento, contagem de linfócitos T CD4, CD8, tempos de infecção e tratamento, quando fosse o caso.

Coleta de Dados

Foram incluídos, consecutivamente, pacientes maiores de dezoito anos, com infecção pelo HIV, cadastrados e atendidos regularmente no SAEI-DAM, que haviam

preenchido o TCLE, sem doença aterosclerótica manifesta clinicamente e sem outras causas de imunossupressão.

O convite para participar da pesquisa foi feito após exposição do projeto, na sala de espera para consulta de rotina no SAEI-DAM. Os que aceitaram foram encaminhados a um consultório onde receberam mais informações e tiveram todas as dúvidas esclarecidas. Após assinarem o TCLE, os sujeitos da pesquisa foram avaliados por meio de entrevista guiada por questionário estruturado, constando de características sócio-demográficas, tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, tempo de tratamento, tempo de esquema terapêutico atual, data da mudança no esquema terapêutico, comorbidades, presença de fatores de risco para doenças cardiovasculares, medicações em uso além dos ARV, como hipolipemiantes e anti-hipertensivos, hábitos e vícios. Foram ainda submetidos a exame físico, ultrassom de carótidas, exame de rigidez arterial e posterior encaminhamento para coleta de amostra de sangue para dosagens bioquímicas. Informações sobre o TARV, tempos de diagnóstico e tratamento, carga viral e contagem de linfócitos T CD4 e CD8 foram obtidas a partir da revisão dos prontuários médicos.

Exame Físico

-Peso: em quilogramas (kg), com utilização de Balança Mecânica Antropométrica, da marca Filizola, nova, devidamente calibrada;

-Altura: em pé, em metros (m), utilizando-se a mesma balança;

-Pressão arterial (mmHg) sistólica (PAS) e diastólica (PAD), utilizando esfigmomanômetro aneróide.

-Avaliação da circunferência abdominal: em centímetros (cm), com o paciente em pé, ao final da expiração, no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca ântero-superior, com fita inelástica, em posição horizontal;

-Cálculo do índice de massa corporal (IMC): peso (kg) / altura² (m).

A estimativa do risco cardiovascular global foi feita pelo escore de risco de Framingham, conforme estabelecido pela IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia¹⁶.

Ultrassom das Carótidas

Os exames ultrassonográficos das carótidas foram realizados por um examinador experiente e devidamente habilitado, utilizando-se os equipamentos General Electric (GE) Vivid I ou Vivid S6, dotados de transdutor ultrassônico linear de 7,0 MHz e sistema de registro de imagens. Os pacientes permaneceram em decúbito dorsal horizontal com a cabeça ligeiramente inclinada para o lado contralateral à carótida estudada, com monitorização eletrocardiográfica. O espessamento médio-intimal foi obtido pelo método automatizado, com determinação da espessura máxima e média, utilizando-se software desenvolvido pela GE. As medidas foram realizadas na parede posterior das carótidas comuns, esquerda e direita, em um segmento de 10 mm, no terço distal do vaso, precedendo o bulbo carotídeo em 5 mm. Tais medidas foram realizadas no pico da onda R do eletrocardiograma; foi considerada a média entre as duas medidas.

O diagnóstico da presença de placa foi considerado quando observado um espessamento focal maior ou igual a 50% da espessura médio-intimal do entorno da parede do vaso ou EMIC maior que 1,5 mm⁴⁴.

As imagens foram obtidas e analisadas seguindo-se as recomendações do “Consensus Statement from the American Society of Echocardiography” e do “Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus”^{52,53}.

Rigidez Arterial

Os índices de rigidez arterial foram avaliados utilizando-se o aparelho *Sphygmocor CPV System* (AtCor Medical, Austrália), por um único profissional, devidamente treinado e experiente e seguiram as recomendações atuais publicadas em forma de consenso⁶⁵. As medidas foram realizadas na posição supina após a estabilização da pressão arterial, assim considerada quando a diferença entre três medidas, com intervalo de 5 minutos, não fosse superior a 5 mmHg. A análise da VOP foi realizada simultaneamente com o eletrocardiograma, tendo em vista que a onda R é utilizada pelo software do equipamento para relacionar temporalmente o ciclo cardíaco à onda de pulso periférica. Antes do início dos exames foi mensurada a distância entre a artéria carótida e a fúrcula esternal e entre a fúrcula e a artéria femoral. Após isso, aplicou-se o tonômetro sobre a artéria carótida e depois sobre a femoral. Foram coletadas as velocidades e formas das ondas de pulso durante 30 segundos, ao menos duas vezes, as quais foram registradas diretamente por um computador portátil. Sendo considerado válido o exame, o software disponibiliza os valores referentes à VOP, índice de amplificação (AIx) e pressão arterial central.

Exames Laboratoriais

Todos os pacientes cadastrados e acompanhados no SAE tiveram o diagnóstico de infecção pelo HIV estabelecidos pela detecção de anticorpos, conforme determinações atuais do Ministério da Saúde do Brasil. A avaliação da carga viral foi feita por meio da

quantificação direta do HIV-1 RNA no plasma dos portadores da infecção, através da amplificação do sinal emitido pelo ácido nucléico, usando o System 340 bDNA Analyzer, com limites de detecção entre 50 e 500mil cópias virais/ml. A contagem de células T CD4 e T CD8 foram realizadas por meio do citômetro de fluxo BDFACS CALIBUR 4 cores, com imunofenotipagem de sangue periférico, com marcadores utilizados para anticorpos monoclonais ligados com fluorocromo CD3, CD4, CD8 e CD45.

Por meio da amostra de sangue coletada em sangue venoso periférico, foram realizadas as seguintes dosagens:

-Níveis de PCR de alta sensibilidade, albumina, glicemia de jejum e hemograma: realizados pelo equipamento ABX pentra 80, por meio de impedância, citoquímica, espectrofotometria e cálculo;

-Colesterol total (CT), colesterol ligado à proteína de alta densidade (HDL-c) e triglicérides (TGL): realizados por equipamento FUSION 5,1 da Johnson & Johnson, pela metodologia de química seca.

Os níveis séricos de LDL-c foram estimados pela fórmula de Friedewald ($LDL-c = CT - HDL-c - TGL/5$), quando triglicérides menor que 400 mg/dL¹⁶.

Análise Estatística

A análise estatística foi feita com auxílio do Software SAS (*Statistical Analysis System*) e seus módulos específicos para cada problema estudado (SAS/STAT e SAS/GRAPH).

Para a avaliação da associação entre presença de aterosclerose em carótidas e variáveis clínicas, a ferramenta utilizada foi a regressão logística multivariada.

Quando a análise em questão foi a associação entre rigidez arterial e variáveis clínicas ou presença de aterosclerose em carótidas, utilizou-se a regressão linear múltipla.

Para comparação de dois grupos com resultados não paramétricos, foi utilizado o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney. No caso de resultados paramétricos, empregou-se o teste *t* de Student.

ANOVA de uma via também foi utilizada na comparação entre grupos, quanto à classificação do escore de risco de Framingham.

Em todos os casos, o nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

5. Resultados

Os resultados são apresentados como médias e desvios padrão ou medianas e intervalos interquartílicos ou proporções, quando apropriado.

Características Clínicas e Demográficas

A casuística do presente estudo incluiu 264 pacientes infectados pelo HIV e 279 indivíduos voluntários (grupo controle). Os pacientes apresentaram mediana de tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV de 96 meses (35; 149 meses), com tempo de tratamento de 78 meses (15; 142 meses). A carga viral observada foi considerada baixa, variando de indetectável a 397.155 cópias, com mediana de indetectável e percentil 75 igual a 253 cópias. A contagem de linfócitos variou de 442 a 16.338 células (mediana de 1.739 células; intervalo interquartílico de 1.350 a 2.212 células). Nesta casuística de pacientes infectados pelo HIV, 35 indivíduos encontravam-se sem tratamento com ARV.

Na tabela 1 são apresentadas variáveis demográficas e clínicas dos grupos HIV e controle. Os pacientes foram, em média, seis anos mais velhos que os controles ($43,2 \pm 10,5$ vs. $37,9 \pm 11,5$ anos; $p < 0,001$). Os pacientes HIV apresentaram menor IMC ($25,5 \pm 4,5$ vs. $27,4 \pm 5,4$ kg/m²; $p < 0,001$), menor frequência de sobrepeso / obesidade (51,1 vs. 63,1%; $p = 0,005$) e maior frequência de tabagismo ativo (43,6 vs. 16,1%; $p < 0,001$).

Não houve diferença entre os grupos quanto às variáveis sexo (grupo HIV com 125 mulheres e 139 homens e controle com 144 mulheres e 135 homens; $p = 0,321$), antecedentes de HAS e DM (grupo HIV com 10,6% de hipertensos vs. 8,2% no grupo controle; $p = 0,360$ e grupo HIV com 3,79% de diabéticos vs. 2,15% no grupo controle; $p = 0,263$) e níveis atuais de pressão arterial sistólica [121 (111; 133) vs. 120 (110; 130) mmHg; $p = 0,535$] e diastólica [77 (71; 85) vs. 80 (70; 80) mmHg; $p = 0,616$].

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes infectados pelo HIV e do grupo controle. As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios padrão ou medianas e intervalos interquartílicos. As variáveis categóricas são apresentadas como proporções.

Características	Grupo HIV (n=264)	Grupo controle (n=279)	P
Idade (anos)	43,2±10,5	37,9±11,5	<0,001
Sexo (F/M)	125/139	144/135	0,321
Sob_ob (S/N)	135(51,1%)/129	176(63,1%)/103	0,005
HAS (S/N)	28/236	23/256	0,360
TBG (S/N)	115(43,6%)/149	45(16,1%)/234	<0,001
DM (S/N)	10/254	6/273	0,263
IMC (kg/m ²)	25,5±4,5	27,4±5,4	<0,001
PAS (mmHg)	121 (111; 133)	120 (110; 130)	0,535
PAD (mmHg)	77 (71; 85)	80 (70; 80)	0,616

Sob_ob: sobrepeso e obesidade; F: sexo feminino; M: sexo masculino; S: sim; N: não; HAS: hipertensão arterial sistêmica; TBG: tabagismo; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Placas de Aterosclerose em Carótidas

A distribuição dos indivíduos, avaliados quanto à presença ou ausência de placas de aterosclerose em carótidas, é apresentada na Figura 1. Foram encontradas placas em 37% dos pacientes do grupo HIV, enquanto, no grupo controle, em 4% (p<0,001).

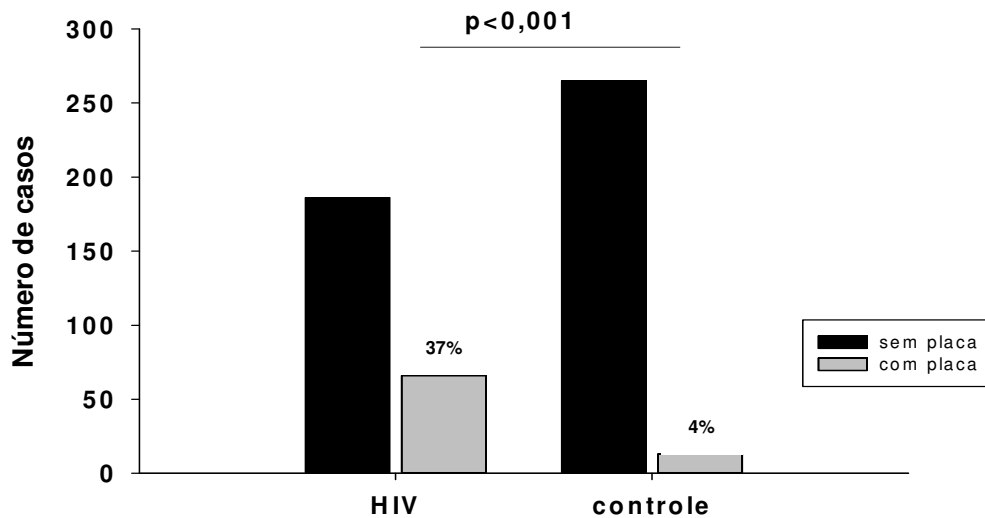


Figura 1. Frequência de placas ateroscleróticas em carótidas nos grupos HIV e controle

Considerando a variável categórica presença ou ausência de placa, a análise de regressão logística multivariada indicou que a presença de HIV, ajustada pela idade, sobrepeso / obesidade e tabagismo, aumentou o risco de placa aterosclerótica em carótida em quase cinco vezes (OR: 4,9; IC 95%: 2,5-9,8; $p < 0,001$), com AUC da curva ROC de 0,86.

A tabela 2 mostra as variáveis clínicas e laboratoriais obtidas dos pacientes com HIV, subdivididos em função da presença ou ausência de placas de aterosclerose em carótidas.

Os pacientes com placas eram, em média, 11 anos mais velhos do que aqueles sem placas ($51,4 \pm 9,21$ vs. $40,2 \pm 9,40$ anos; $p < 0,001$). Também apresentavam valores maiores de glicemia de jejum [90 (78; 100) vs. 83 (76,5; 90) mg/dL; $p = 0,012$], colesterol total [200 (178; 244) vs. 181 (156; 208,5) mg/dL; $p < 0,001$], LDL-c [120,1 (96,2; 148,4) vs. 96,8 (80;

125) mg/dL; $p < 0,001$], triglicérides [188,5 (125,5; 288,5) vs. 150,5 (108; 226) mg/dL; $p = 0,010$] e creatinina plasmática [0,80 (0,7; 1,1) vs. 0,80 (0,7; 0,9) mg/dL; $p = 0,027$].

Não houve diferença entre os grupos com placa e sem placa, respectivamente, quanto aos níveis séricos de PCR [0,5 (0,4; 1,0) vs. 0,5 (0,2; 0,7) mg/dL; $p = 0,93$], HDL-c [41 (36; 53) vs. 45 (36; 54) mg/dL; $p = 0,272$] e uso de inibidores de protease (42,42 vs. 44,62%; $p = 0,699$). Observou-se que pacientes com placas apresentaram pressão arterial sistólica, em média, 10 mmHg maior do que de pacientes sem placas (132 ± 21 vs. 121 ± 16 mmHg; $p < 0,001$) e diastólica, em média, 6 mmHg maior (83 ± 12 vs. 77 ± 11 mmHg; $p < 0,001$). Além disso, foram detectadas placas de aterosclerose em aproximadamente 34% dos homens, enquanto, entre as mulheres, esse número correspondeu a 17,4%.

Utilizando-se os modelos de regressão linear (figura 2), observou-se que houve associação significativa entre o tempo de diagnóstico da doença e os níveis de triglicérides plasmáticos ($R = 0,233$; $p < 0,001$). Essa associação manteve-se inalterada no modelo corrigido para a idade ($p = 0,411$) e circunferência abdominal ($p = 0,006$).

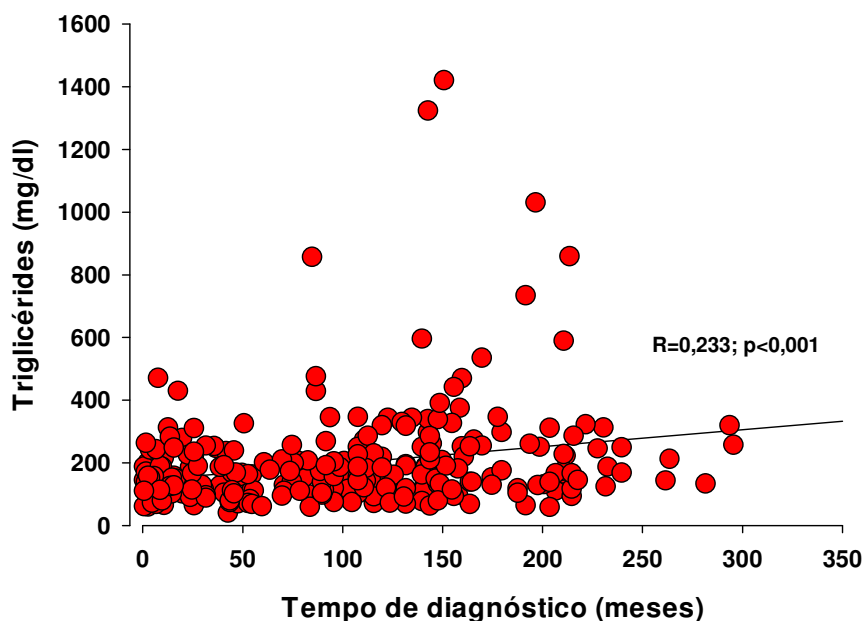


Figura 2. Associação entre tempo de diagnóstico e trigliceridemia nos pacientes do grupo HIV

Houve interação significativa ($p=0,005$) entre o tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV e a presença do inibidor de protease no sentido de elevar triglicérides. O tratamento com essa classe de droga e a idade dos pacientes também apresentaram efeito sinérgico no mesmo sentido ($p=0,003$). Ao contrário, idade e tempo de diagnóstico não apresentaram interação ($p=0,591$).

A idade foi associada com os valores de LDL-c ($R=0,252$; $p<0,001$). Além disso, o tempo de diagnóstico foi diretamente associado com o LDL-c ($R=0,293$; $p=0,041$), no modelo ajustado para idade e circunferência abdominal. Na presente casuística, 27 pacientes encontravam-se medicados com estatinas ou fibratos, sendo 19,7% entre os que apresentavam placas em carótidas e 7,53% entre os sem placas ($p=0,006$). Os valores de LDL-c foram mais elevados nos pacientes medicados com essas classes de drogas (134 ± 48

vs. 106 ± 39 mg/dl; $p=0,001$). Idade e tempo de diagnóstico não influenciaram os valores de HDL-c.

Não foi observada associação da presença de placa em carótidas com as variáveis tempo de diagnóstico [95 (32; 151) vs. 96 (36; 148) meses; $p=0,802$] ou de tratamento [87 (26; 143) vs. 73,5 (14; 142) meses; $p=0,446$], circunferência abdominal ($90,5\pm 11,0$ vs. $91,0\pm 11,7$ cm; $p=0,767$), IMC ($24,8\pm 4,3$ vs. $25,9\pm 4,5$ kg/m²; $p=0,086$), CD4 e CD8.

Em relação ao tratamento com inibidor de protease, a exposição a essa classe de droga não foi associada com maior frequência de placas (42,42% do grupo com placa estavam em uso de inibidores de protease vs. 44,62% dos indivíduos do grupo sem placa estavam em uso dos IP; $p=0,699$). Entretanto, nossos resultados mostram interação significativa entre inibidores de protease e elevação de triglicérides, mesmo sem associação com presença de placas, conforme descrito acima e exposto na Tabela 2.

Tabela 2. Comparação dos subgrupos de pacientes infectados pelo HIV em função da presença ou ausência de placas em carótidas. As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvios padrão ou medianas e intervalos interquartílicos. As variáveis categóricas são apresentadas como proporções.

Características	Com placa (n=66)	Sem placa (n=186)	P
Idade (anos)	51,4±9,21	40,2±9,40	<0,001
Sexo (F/M)	21/45	100/86	0,003
Tempo de diagnóstico (meses)	95 (32; 151)	96 (36; 148)	0,802
Tempo de tratamento (meses)	87 (26; 143)	73,5 (14; 142)	0,446
IMC (kg/m ²)	24,8±4,3	25,9±4,5	0,086
Circunferência abdominal (cm)	90,5±11,0	91,0±11,7	0,767
PAS (mmHg)	132±21	121±16	<0,001
PAD (mmHg)	83±12	77±11	<0,001
Colesterol total (mg/dL)	200 (178; 244)	181 (156; 208,5)	<0,001
LDL-c (mg/dL)	120,1 (96,2; 148,4)	96,8 (80; 125)	<0,001
HDL-c (mg/dL)	41 (36; 53)	45 (36; 54)	0,272
Triglicérides (mg/dL)	188,5 (125,5; 288,5)	150,5 (108; 226)	0,010
Glicemia jejum (mg/dL)	90 (78; 100)	83 (76,5; 90)	0,012
Creatinina (mg/dL)	0,80 (0,7; 1,1)	0,80 (0,7; 0,9)	0,027
PCR (mg/dL)	0,5 (0,4; 1,0)	0,5 (0,2; 0,7)	0,093
Inibidor de protease (S/N)	28(42,42%)/37	83(44,62%)/98	0,699
Estatinas/fibratos (S/N)	13(19,70%)/53	14(7,53%)/172	0,006

IMC: índice de massa corpórea; LDL-c: colesterol ligado à proteína de baixa densidade; HDL-c: colesterol ligado à proteína de alta densidade; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PCR: proteína C reativa de alta sensibilidade.

Espessura Médio-intimal de Carótidas

A Figura 3 ilustra a associação significativa entre idade e EMIC em ambos os grupos, indicando que os indivíduos mais velhos têm maior EMIC, independentemente da presença da infecção pelo HIV. No entanto, houve interação estatisticamente significativa entre idade e presença de HIV, no sentido de aumentar a EMIC ($p < 0,001$).

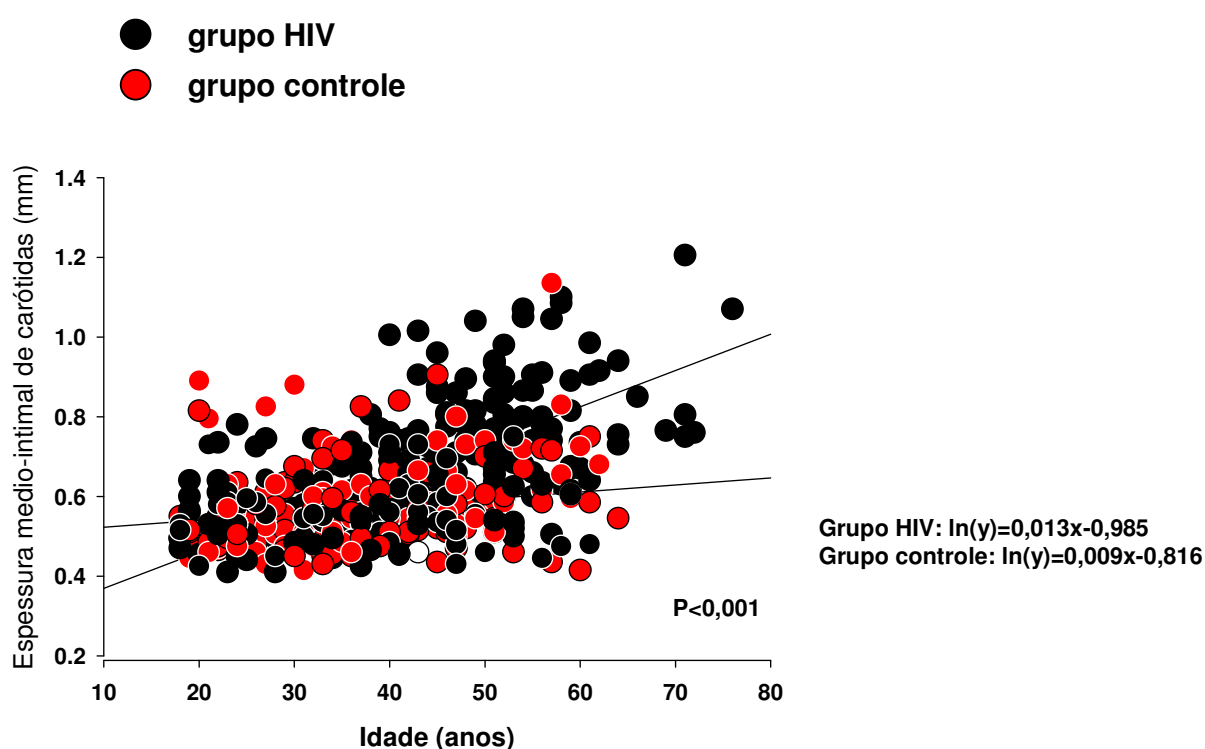


Figura 3. Associação entre espessura médio-intimal de carótidas e idade nos grupos controle e HIV

Considerando-se apenas o grupo HIV, a análise de regressão linear múltipla mostrou associação entre EMIC e idade ($p < 0,001$), IMC ($p = 0,053$), LDL-c ($p = 0,005$) e creatinina plasmática ($p = 0,004$). Não houve associação com sexo, tabagismo, diagnóstico de DM ou HAS, uso de estatinas ou níveis séricos de HDL-c e de triglicérides.

Conforme já destacado, foi observado maior frequência de tabagismo ativo no grupo HIV (43,6 vs. 16,1%; $p < 0,001$). Ainda que as análises tenham indicado o risco aumentado de aterosclerose nos pacientes HIV positivo, no modelo corrigido para idade, sobrepeso / obesidade e tabagismo, houve interesse em explorar o efeito do hábito de fumar no comportamento da EMIC, considerando-se toda a casuística.

Para isso, todos os sujeitos da pesquisa foram agrupados segundo a presença da infecção pelo HIV e a presença de tabagismo. Observou-se que a influência desfavorável do tabagismo sobre a EMIC ocorreu somente no grupo controle ($0,592 \pm 0,092$ vs. $0,566 \pm 0,103$ mm; $p = 0,008$). No grupo HIV, fumantes e não fumantes apresentaram valores semelhantes de EMIC ($0,661 \pm 0,137$ vs. $0,679 \pm 0,150$ mm; $p > 0,05$), conforme ilustrado na figura 4.

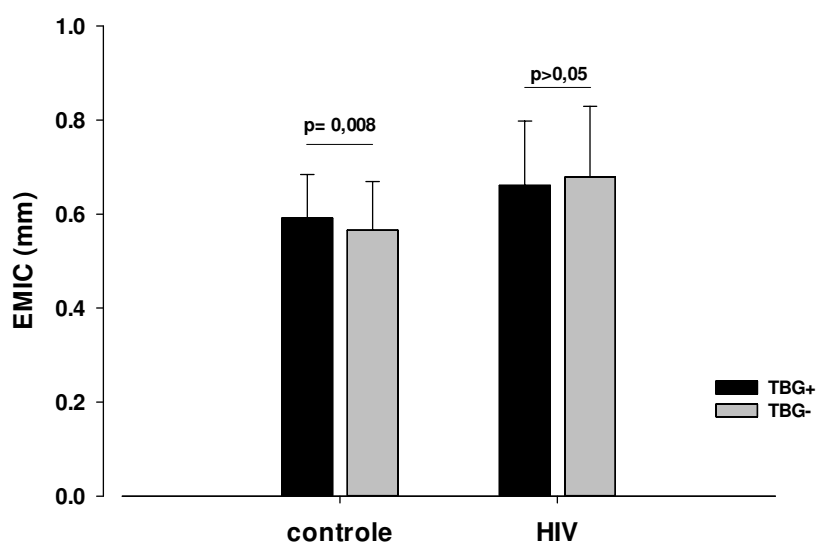


Figura 4 – Associação entre espessura médio-intimal de carótidas (EMIC) e tabagismo (TBG) nos grupos controle e HIV

Uso de Inibidores de Protease

A tabela 3 apresenta variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes, separados em função do tratamento com inibidores de protease. Foi observado que aqueles recebendo essa classe de drogas apresentavam maior tempo de diagnóstico [140 (74; 175) vs. 72,5 (20; 120) meses; $p < 0,001$] e de tratamento da doença [124 (56; 155) vs. 44 (4; 101) meses; $p < 0,001$]. Também apresentavam níveis mais elevados de triglicérides [190 (119; 280) vs. 140 (100; 188,5); mg/dL; $p < 0,001$], mas sem efeito nos valores de LDL-c [103,2 (80,8; 132,4) vs. 102 (83,4; 132,8) mg/dL; $p = 0,796$] ou HDL-c [42 (35; 56) vs. 45 (37; 53) mg/dL; $p = 0,626$], glicemia de jejum [83 (77; 91) vs. 83 (77; 94) mg/dL; $p = 0,764$], creatinina sérica [0,8 (0,70; 1,0) vs. 0,80 (0,70; 0,90) mg/dL; $p = 0,067$] e níveis de PCR [0,50 (0,30; 0,70) vs. 0,50 (0,30; 0,80) mg/dL; $p = 0,344$].

Esse tratamento foi associado com valores discretamente mais elevados de CD8 [1011 (772; 1450) vs. 922 (673; 1191) células; $p = 0,019$], sem diferença significativa quanto aos níveis séricos de linfócitos T CD4 [466 (334; 710) vs. 471 (336; 652) células; $p = 0,960$] e à carga viral [ND (ND-54) vs. ND (ND-1190) cópias virais; $p = 0,072$], sendo ND o limite inferior de detecção viral do método utilizado, ou seja, carga viral menor que 50 cópias.

Tabela 3 – Comparação de variáveis clínicas e laboratoriais de pacientes tratados ou não com inibidores de protease. A idade é apresentada como média e respectivo desvio padrão; as demais variáveis são apresentadas como medianas e intervalos interquartílicos.

Características	IP + (n=116)	IP - (n=148)	P
Idade (anos)	43,27±9,98	43,05±11,0	0,865
Tempo de diagnóstico (meses)	140 (74; 175)	72,5 (20; 120)	<0,001
Tempo de tratamento (meses)	124 (56; 155)	44 (4; 101)	<0,001
EMIC (mm)	0,645 (0,570; 0,765)	0,625 (0,565; 0,740)	0,331
VOP (m/s)	7,10 (6,20; 8,20)	7,20 (6,30; 8,40)	0,727
AIx (%)	28 (17; 37)	26 (13; 38)	0,315
Colesterol total (mg/dL)	191 (165; 227)	183 (156; 210)	0,129
LDL-c (mg/dL)	103,2 (80,8; 132,4)	102 (83,4; 132,8)	0,796
HDL-c (mg/dL)	42 (35; 56)	45 (37; 53)	0,626
Triglicérides (mg/dL)	190 (119; 280)	140 (100; 188,5)	<0,001
Glicemia jejum (mg/dL)	83 (77; 91)	83 (77; 94)	0,764
Creatinina (mg/dL)	0,80 (0,70; 1,0)	0,80 (0,70; 0,90)	0,067
PCR (mg/dL)	0,50 (0,30; 0,70)	0,50 (0,30; 0,80)	0,344
CD4 (células)	466 (334; 710)	471 (336; 652)	0,960
CD8 (células)	1011 (772; 1450)	922 (673; 1191)	0,019
Carga viral (cópias virais)	ND (ND-54)	ND (ND-1190)	0,072

IP +: em vigência do uso de inibidores de protease; IP -: sem uso de inibidores de protease; EMIC: espessura médio-intimal de carótidas; VOP: velocidade de onda de pulso; AIx: *augmentation index*; LDL-c: colesterol ligado à proteína de baixa densidade; HDL-c: colesterol ligado à proteína de alta densidade; PCR: proteína C reativa de alta sensibilidade; CD4: linfócitos T CD4; CD8: linfócitos T CD8; ND: carga viral não detectável (< 50 cópias).

Rigidez Arterial

Como destacado na tabela 3, a comparação entre pacientes tratados com IP e aqueles sem esse tipo de tratamento mostrou que não houve qualquer efeito dessa classe de droga nas características mecânicas do território arterial, expresso pelos resultados encontrados de VOP [7,10 (6,20; 8,20) vs. 7,20 (6,30; 8,40) m/s; $p=0,727$] e AIx [28 (17; 37) vs. 26 (13; 38) %; $p=0,315$]. Também não se observou efeito na EMIC [0,645 (0,570; 0,765) vs. 0,625 (0,565; 0,740) mm; $p=0,331$].

A VOP foi diretamente associada com a idade ($R=0,573$; $p<0,001$), EMIC ($R=0,449$; $p<0,001$) e PAS ($R=0,557$, $p<0,001$), conforme ilustrado nas figuras 5 e 6.

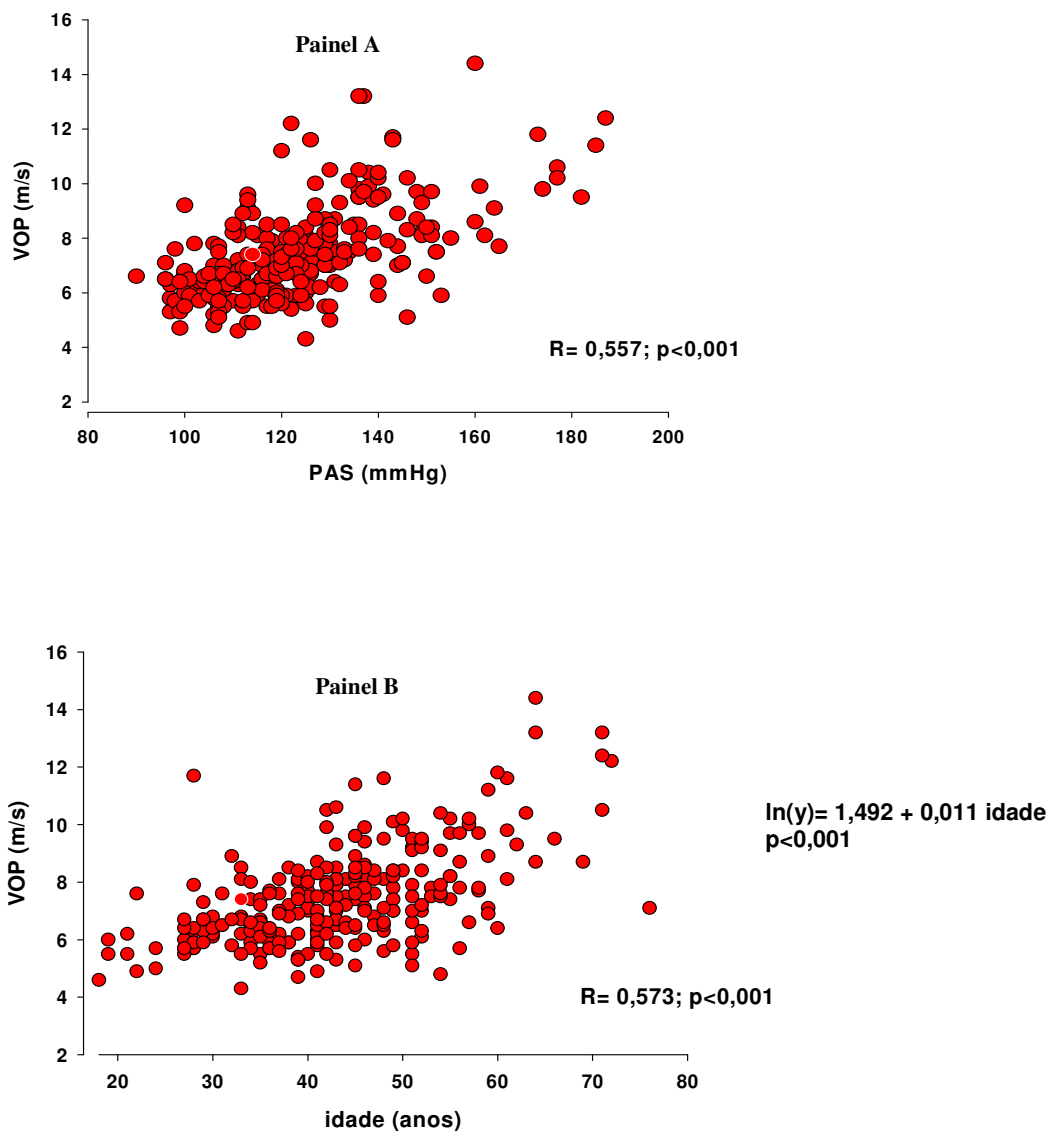


Figura 5 – Associação entre VOP e PAS (painei A) e idade (painei B)

A associação entre idade e VOP persistiu no modelo corrigido para o tabagismo. No entanto, esse fator de risco cardiovascular interagiu com a idade no sentido de aumentar VOP ($p=0,05$). A análise do índice de rigidez AIx também indicou associação direta com a idade ($R=0,411; p<0,001$), a EMIC ($R=0,274; p<0,001$) e a PAS ($R=0,348; p<0,001$).

Entretanto, não houve interação entre idade e tabagismo, no sentido de aumentar Aix ($p=0,618$). As associações entre VOP e Aix com a EMIC são apresentadas na figura 6.

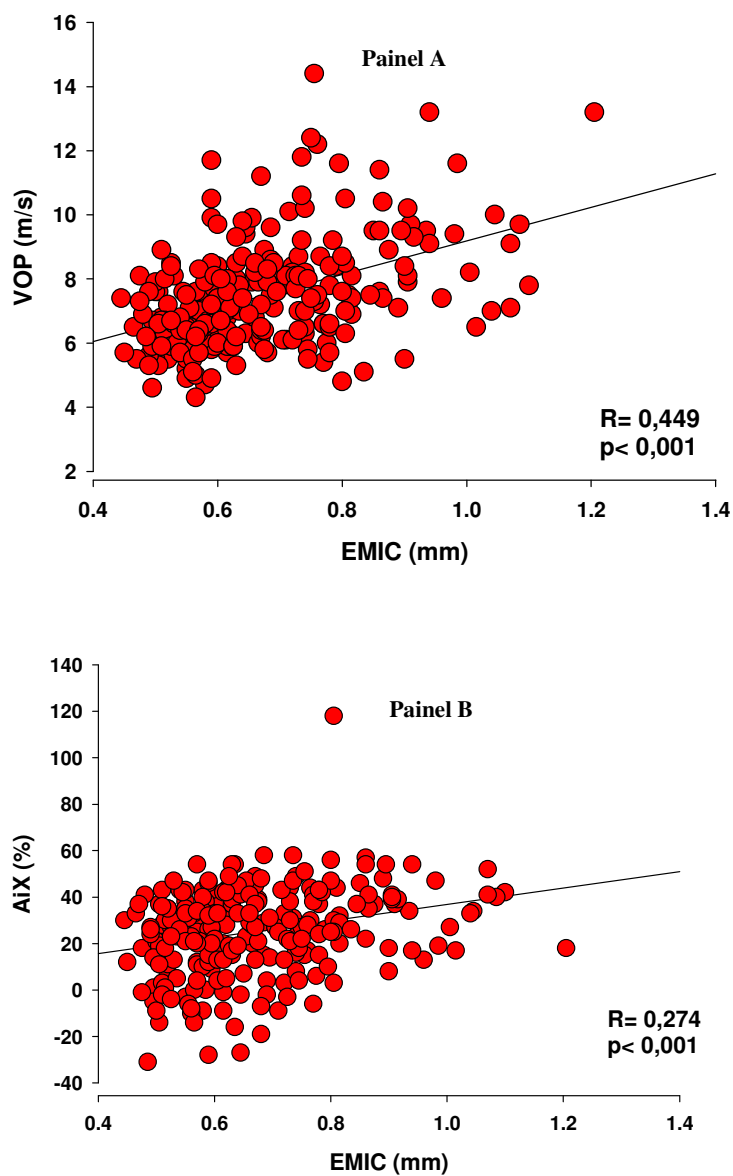


Figura 6 – Associação entre EMIC e VOP (painel A) e Aix (painel B) nos pacientes do grupo HIV

A tabela 4 mostra que os índices de rigidez arterial foram aumentados nos pacientes com placas de aterosclerose, com VOP de 7,90 (7,0; 9,5) vs. 6,80 (6,10; 8,0) m/s; $p < 0,001$ e AIx de 37 (25; 42) vs. 24 (12; 35) %; $p < 0,001$. Além disso, os pacientes com placas apresentaram EMIC com mediana cerca de 0,170 mm maior, quando comparados com os pacientes sem a lesão [0,770 (0,680; 0,910) vs. 0,597 (0,550; 0,690) mm; $p = 0,003$].

Tabela 4 - Comparação das características morfológicas e funcionais dos vasos em função da presença ou ausência de placas em carótida. São apresentadas as medianas e intervalos interquartílicos.

Características	Com placa	Sem placa	P
EMIC (mm)	0,770 (0,680; 0,910)	0,597 (0,550; 0,690)	0,003
VOP (m/s)	7,90 (7,0; 9,5)	6,80 (6,10; 8,0)	<0,001
AIx (%)	37 (25; 42)	24 (12; 35)	<0,001

EMIC: médias da espessura médio-intimal das artérias carótidas internas direita e esquerda; VOP: velocidade de onda de pulso; AIx: *Augmentation index* ou índice de amplificação.

Escore de Framingham

O escore de Framingham foi obtido em 252 pacientes do grupo HIV. Destes, 207 foram classificados como baixo risco (82,14%), 31 como risco moderado (12,3%) e 14 (5,56%) como alto risco para um primeiro evento cardiovascular em 10 anos.

A análise dos pacientes separados em dois grupos, de acordo com a classificação de risco de Framingham, em baixo risco (207 pacientes) e moderado/alto risco (45 pacientes), mostrou uma frequência de placas em carótidas de 62,8% no grupo moderado/alto risco e de 18,2% no baixo risco ($p < 0,001$), conforme ilustrado na Figura 7.

Quanto às propriedades mecânicas, funcionais e anatômicas das artérias carótidas, a análise das características clínicas e laboratoriais desses dois grupos nos permitiu observar, conforme exposto na tabela 5, que os pacientes classificados como risco moderado/alto apresentaram maior valor da EMIC [0,780 (0,710; 0,935) vs. 0,605 (0,550; 0,710) mm; $p<0,001$] e maior VOP [8,45 (7,15; 10,05) vs. 6,90 (6,10; 8,0) m/s; $p<0,001$], sem influência nos valores de AIX [34 (17,50; 41) vs. 26 (13; 37) %; $p=0,079$].

Também houve diferença quanto à idade, isto é, aqueles com escore baixo eram mais jovens ($41,1\pm 9,6$ anos) do que os pacientes com escore moderado ($51\pm 9,6$ anos) ou alto ($57\pm 11,9$ anos), ou ainda, em média 11 anos mais jovens quando comparados ao subgrupo moderado/alto risco ($52,5\pm 10,31$ anos); $p<0,001$.

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em relação aos tempos de diagnóstico de infecção pelo HIV [moderado/alto com 87 (32; 151) vs. baixo risco com 96 (36; 149) meses; $p=0,977$] e de tratamento [82,5 (24; 140,5) vs. 73 (14,5; 142) meses; $p=0,800$], assim como as dosagens de PCR [0,50 (0,30; 0,80) vs. 0,50 (0,30; 0,70) mg/dL; $p=0,456$].

Entretanto, quanto às demais variáveis laboratoriais, observou-se que o grupo moderado/alto risco apresentou perfil lipídico mais favorável à patogênese da aterosclerose, com maiores níveis séricos de colesterol total [223 (188; 253) vs. 182 (155; 208) mg/dL; $p<0,001$], LDL-c [130 (103; 151,40) vs. 97,05 (79,60; 125,50) mg/dL; $p<0,001$] e triglicérides [222 (160; 309) vs. 143 (102; 208) mg/dL; $p<0,001$], além de HDL-c mais baixo [38 (32; 45) vs. 46 (37; 56) mg/dL; $p=0,002$]. A tabela 5 ilustra, ainda, que o grupo moderado/alto risco apresentou maiores níveis de glicemia de jejum [90 (80; 102) vs. 83 (76; 90) mg/dL; $p=0,002$] e de creatinina sérica [0,90 (0,70; 1,10) vs. 0,80 (0,70; 0,90) mg/dL; $p<0,001$].

Tabela 5 - Comparação entre pacientes com escore de Framingham baixo ou moderado/alto, quanto a variáveis clínicas e laboratoriais. A idade é apresentada como média e desvio padrão e as demais variáveis são apresentadas como medianas e intervalos interquartílicos.

Características	Baixo Risco (n=207)	Moderado/Alto Risco (n=45)	P
Idade (anos)	41,1±9,6	52,5±10,31	<0,001
Tempo de diagnóstico (meses)	96 (36; 149)	87 (32; 151)	0,977
Tempo de tratamento (meses)	73 (14,5; 142)	82,5 (24; 140,5)	0,800
EMIC (mm)	0,605 (0,550; 0,710)	0,780 (0,710; 0,935)	<0,001
VOP (m/s)	6,90 (6,10; 8,0)	8,45 (7,15; 10,05)	<0,001
AIx (%)	26 (13; 37)	34 (17,50; 41)	0,079
Colesterol total (mg/dL)	182 (155; 208)	223 (188; 253)	<0,001
LDL-c (mg/dL)	97,05 (79,60; 125,50)	130 (103; 151,40)	<0,001
HDL-c (mg/dL)	46 (37; 56)	38 (32; 45)	0,002
Triglicérides (mg/dL)	143(102; 208)	222 (160; 309)	<0,001
Glicemia jejum (mg/dL)	83 (76; 90)	90 (80; 102)	0,002
Creatinina (mg/dL)	0,80 (0,70; 0,90)	0,90 (0,70; 1,10)	<0,001
PCR (mg/dL)	0,50 (0,30; 0,70)	0,50 (0,30; 0,80)	0,456

EMIC: espessura médio-intimal de carótidas; VOP: velocidade de onda de pulso; AIx: *augmentation index*; LDL-c: colesterol ligado à proteína de baixa densidade; HDL-c: colesterol ligado à proteína de alta densidade; PCR: proteína C reativa de alta sensibilidade.

Entre os pacientes classificados como baixo risco (207 indivíduos), 83 estavam sem uso de IP e com LDL-c menor que 130 mg/dL. Dentre estes, 14 indivíduos - o que corresponde a 16,87% - tiveram o diagnóstico de placa em artérias carótidas (p=0,036).

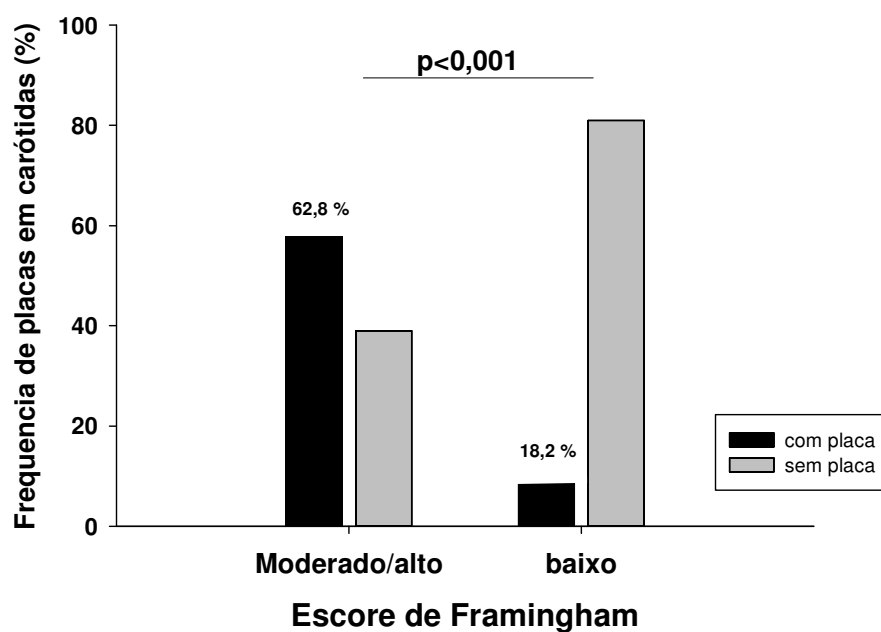


Figura 7. Frequência de placa aterosclerótica em carótida, nos pacientes HIV positivo, em função da estratificação de risco pelo escore de Framingham

6. Discussão

Após três décadas das descrições dos primeiros casos de infecção por HIV no mundo, muito se evoluiu no conhecimento a respeito dessa pandemia e suas peculiaridades. Nos primeiros anos após a descoberta do agente causador e seus mecanismos de transmissão, as taxas de mortalidade eram elevadas. Atualmente, essa situação mudou drasticamente para um quadro global de estabilidade, apesar de variações regionais, com aumento expressivo da expectativa de vida entre os pacientes infectados pelo HIV^{1,39}. Diante deste cenário, novos desafios são apresentados, com destaque para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na associação entre infecção por HIV e doenças cardiovasculares, que determina hoje importante fator de morbidade e mortalidade nessa população^{2-8,16-29,37,39,40,54}.

As pesquisas sobre o tema destacam a possibilidade da ação direta do próprio vírus no endotélio vascular, a interferência do TARV no perfil lipídico e suas consequências, além dos fatores de risco tradicionais para doenças cardiovasculares, mais presentes nessa população que agora vive mais^{3-6,8,18,21-23,39}.

Apesar de resultados iniciais atribuírem importante participação da terapêutica antirretroviral no processo de aterosclerose desses pacientes^{2,6-8}, dados recentes não conseguiram justificar a associação entre TARV e aterosclerose. Ainda que não haja comprovação experimental, os resultados sinalizam para a possibilidade de maior participação dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, além da ação do próprio vírus e seus efeitos na resposta imune, como os mais relevantes, nesse complexo mecanismo biológico^{3-5,8,21-23,39}.

Infecção Pelo HIV e Fatores de Risco Tradicionais para Doenças Cardiovasculares

Segundo dados do Ministério da Saúde do Brasil, a prevalência de sobrepeso na população geral encontra-se em torno de 50% e obesidade em 12 a 17%⁷³. Na população HIV alguns trabalhos reportaram prevalência em torno de 50% nas alterações da distribuição da gordura corporal, com dados muito variáveis referentes à lipodistrofia (20 a 80%), além de estimativa de obesidade em torno de 4 a 14%, com diferenças de acordo com o gênero^{28,32,74,75}. Em nossa casuística, os pacientes HIV apresentaram menor IMC que o grupo controle ($25,5 \pm 4,5$ vs. $27,4 \pm 5,4$ kg/m²). O agrupamento dos casos de sobrepeso e de obesidade mostrou frequência de 51,1%, semelhante ao apresentado na literatura e menor que o encontrado no grupo controle, que foi 63,1%.

Em relação ao tabagismo, destaca-se na literatura maior frequência entre infectados por HIV, chegando a aproximadamente 50%, quando comparados à população geral⁷⁶⁻⁷⁸, fato também observado em nossa casuística, que foi de 43,6% de tabagismo ativo entre os pacientes e 16,1% entre os voluntários do grupo controle ($p < 0,001$). Interessantemente, o tabagismo apresentou efeito na EMIC somente nos indivíduos controle. Esse resultado poderia ser interpretado como sugestivo de que pacientes com HIV apresentam outros fatores aterogênicos que neutralizariam o efeito do tabagismo sobre a EMIC, tendo em vista o espessamento médio-intimal de carótidas mais acentuado, independente do hábito de fumar. Esse aspecto, apesar de relevante, é pouco discutido na literatura, prevenindo a conclusão sobre essa questão no presente estudo.

Observou-se que houve associação significativa entre o tempo de diagnóstico da doença e os níveis de triglicérides plasmáticos, independentemente da idade e circunferência abdominal. Em relação ao LDL-c, encontrou-se associação direta e significativa com a idade ($R=0,252$; $p < 0,001$) e tempo de diagnóstico ($R=0,293$; $p=0,041$),

no sentido de elevação dos níveis séricos. Destacamos ainda que 27 pacientes encontravam-se medicados com estatina ou fibratos e os valores de LDL-c foram mais elevados nos pacientes medicados com essas classes de drogas (134±48 vs. 106±39 mg/dl; p=0,001). Quanto aos níveis séricos de HDL-c, não foi observado influência da idade e tempo de diagnóstico.

Esses resultados, em conjunto, sugerem que a dislipidemia ocorre em associação com a infecção pelo HIV. Portanto, o processo de desenvolvimento da placa aterosclerótica nesses indivíduos sofre influência de outros fatores de risco, próprios da infecção, ainda que apresente semelhanças com o processo classicamente descrito para outras populações. Essa conclusão estaria em acordo com outros estudos descritos na literatura que apontam diferentes mecanismos de associação entre a infecção pelo HIV e o processo de aterogênese, como já discutido anteriormente^{3-6,8,18,21-23}.

Características da Infecção Viral

Algumas características da infecção viral nos pacientes incluídos neste estudo chamaram a atenção. A carga viral observada foi baixa e a contagem de linfócitos estava acima de 400 células, conforme detalhado na descrição dos resultados. Essas características sugerem uma população clinicamente estável. Embora as causas dessa estabilidade não possam ser claramente definidas, pode-se supor que houve influência do uso de TARV, da reposta do indivíduo à infecção e da virulência do agente infeccioso.

Na presente casuística, 35 indivíduos encontravam-se sem TARV. Essa opção de não tratamento é adotada, no Brasil, de acordo com as diretrizes atuais que preconizam iniciar TARV para os seguintes casos: 1) sintomáticos, independentemente da contagem de CD4; 2) assintomáticos com contagem de CD4 menor ou igual a 350 células/mm³; 3)

gestantes, independentemente da presença de sintomas ou contagem de CD4; 4) quando a contagem de CD4 estiver entre 350 e 500 células/mm³ e houver presença de co-infecção pelo vírus da hepatite B com indicação de tratamento para hepatite B, co-infecção pelo vírus da hepatite C, idade maior ou igual a 55 anos, doença cardiovascular estabelecida ou escore de Framingham maior que 20%, nefropatia por HIV, neoplasias e carga viral superior a 100mil cópias⁷⁷. Portanto, podemos assumir que o quadro clínico favorável foi, de fato, relacionado à resposta ao tratamento com as drogas antirretrovirais. É preciso ressaltar, porém, que as características virais dessa população específica não foram analisadas no presente estudo.

Placas de Aterosclerose em Carótidas

As placas de aterosclerose foram encontradas em 37% dos pacientes do grupo HIV, sendo ligeiramente menor que o observado em algumas publicações, cuja presença de placa é descrita em até 55% dos casos HIV^{42,43,78,79}. Estudo suíço, que pesquisou aterosclerose periférica em artérias carótidas e femorais de 168 pacientes infectados pelo HIV, descreveu a presença de placas em 55,4% vs. 38,2% no grupo não HIV e destacou a influência dos fatores de risco cardiovasculares clássicos, principalmente hipertensão e dislipidemia, sem interferência do uso dos inibidores de protease nos resultados encontrados⁷⁸. Nosso estudo não avaliou a presença de placas em artérias femorais e a população diferiu principalmente quanto ao perfil lipídico, que foi menos desfavorável. Outra pesquisa, conduzida pela Universidade da Califórnia, nos Estados Unidos, com população de infectados pelo HIV e idade semelhante a do nosso estudo, descreveu a presença de placas em carótidas em 45% vs. 24% no grupo controle, com destaque para influência do tabagismo ativo, que estava

presente em 45% dos pacientes⁴³. A prevalência de tabagismo em nossa população HIV foi de 43,6%.

Um resultado bastante relevante do presente estudo foi a observação de que a presença de HIV aumentou em quase cinco vezes o risco de placa aterosclerótica em carótida, no modelo ajustado para idade, sobrepeso/obesidade e tabagismo. Assim, parece justificável afirmar que a presença da infecção pelo HIV é fator que contribui para o desenvolvimento de aterosclerose, além dos fatores de risco tradicionais, em acordo com outros estudos da literatura^{22,23,39,42,80}.

O mecanismo fisiopatológico dessa associação - HIV e aterosclerose - não está totalmente definido, mas parece envolver maior risco de disfunção endotelial. É descrito nas publicações, que a disfunção endotelial deve ser entendida como multifatorial e que ocorre como consequência da agressão direta ou indireta ao endotélio vascular, a partir de fatores diversos, como por exemplo, a infecção pelo HIV e/ou seu tratamento⁹⁻¹².

De modo simplificado, destaca-se que pode resultar de efeito direto de partículas proteicas virais, ou de proteínas liberadas a partir das células infectadas, com ação em receptores presentes no endotélio vascular favorecendo a presença de pró-coagulantes, ativação plaquetária e prejuízo à fibrinólise. A destruição de linfócitos T CD4, por sua vez, estaria envolvida na redução da produção de óxido nítrico por conta de partículas de membrana liberadas, com prejuízo à função endotelial. Estes fatores seriam ainda responsáveis por colaborar para produção de citocinas inflamatórias e mudança nos lípidos para um perfil mais aterogênico. Estudos recentes referem que a ação do vírus no endotélio vascular pode também representar fator negativo no processo de apoptose e renovação celular endotelial, fazendo com que pacientes infectados pelo HIV apresentem menor

número de células progenitoras endoteliais, o que contribuiria para disfunção endotelial e aterosclerose^{3,5,8,21-23,25,39}.

Vale a pena destacar que não foi observada associação entre a presença de placa em carótidas e as variáveis tempo de diagnóstico ou de tratamento, circunferência abdominal, IMC, HDL-colesterol, CD4 e CD8. Seria esperado que o maior tempo de infecção fosse também fator de risco para presença de placa, tendo em vista que esses pacientes estiveram expostos por período mais prolongado aos possíveis efeitos da própria infecção no endotélio vascular. Outros estudos descreveram resultados semelhantes, sugerindo que o risco aumentado de aterosclerose na presença de HIV não estaria associado diretamente ao tempo de diagnóstico e sim às condições multifatoriais envolvidas com a infecção pelo HIV^{22,80-82}.

Os pacientes com placas eram, em média, 11 anos mais velhos do que aqueles sem placas e predominantemente do sexo masculino. Os níveis séricos de glicemia de jejum, colesterol total, LDL-c e triglicérides foram significativamente mais elevados entre os pacientes que tiveram o diagnóstico de placa aterosclerótica. A PAS foi também em média 10 mmHg maior nos pacientes com placa e a PAD em média 6 mmHg, quando comparados aos sem evidências de placas. Esses resultados são concordantes com outros estudos e reforçam a suspeita de que a aterogênese nos indivíduos infectados pelo vírus HIV também obedece aos fatores de riscos clássicos descritos para outras populações^{3,4,50,78-80}.

Espessura Médio-intimal de Carótidas

Desde que a doença aterosclerótica subclínica passou a ser alvo de estudos e seu diagnóstico estabeleceu-se como ferramenta importante na prevenção das doenças cardiovasculares^{3-5,23,30,31,33-40}, a avaliação da EMIC com auxílio da ultrassonografia tem

sido muito utilizada, representando atualmente ferramenta útil na complementação de escores clássicos, na estratificação de risco para doença coronariana^{3,4,41-55}.

Nossos dados indicaram que os indivíduos mais velhos apresentaram maior EMIC, independentemente da presença da infecção pelo HIV. Interessantemente, houve interação entre idade e presença de HIV, no sentido de aumentar a EMIC ($p < 0,001$). Embora o tempo de diagnóstico da doença não afete a frequência de placas de aterosclerose, a infecção pelo HIV parece acentuar o efeito da idade na variável considerada indicadora de aterosclerose subclínica. Nesse caso, indivíduos mais jovens e com HIV poderiam ter alterações vasculares compatíveis com as de indivíduos mais velhos. A compreensão desse comportamento é importante no processo de rastreamento da aterosclerose em pacientes com HIV, na medida em que o efeito protetor da menor faixa etária teria menor relevância.

No grupo HIV houve associação entre EMIC e idade ($p < 0,001$), IMC ($p = 0,053$), LDL-c ($p = 0,005$) e creatinina plasmática ($p = 0,004$), o que também foi significativo em algumas séries avaliadas em outras populações^{41-48,78,79,85}. Não houve associação com sexo, tabagismo, diagnóstico de DM e HAS, uso de estatina ou níveis séricos de HDL-c e triglicérides. É interessante ressaltar que os vasos podem apresentar placas, com EMIC normal, ou seja, o aumento da espessura médio-intimal e o surgimento de placas não são necessariamente processos evolutivos e diretamente associados. Entretanto, ambas traduzem a presença de disfunção endotelial e são consideradas condições favoráveis para eventos cardiovasculares^{34,38,41-45,47,48,50-54}.

Conforme já descrito anteriormente, nossos dados podem sugerir que o efeito do tabagismo na EMIC deixa de ser detectável diante de uma condição mais aterogênica imposta pela doença ou pelo tratamento. Outros estudos devem ser realizados para responder a essa questão.

Dislipidemia e Inibidores de Protease

No que se refere ao uso de inibidores de protease, houve interação significativa entre sua presença e o tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, no sentido de elevar triglicérides. O tratamento com essa classe de droga e a idade dos pacientes também apresentaram interação no mesmo sentido, entretanto, idade e tempo de diagnóstico não. Além disso, o tratamento com inibidor de protease não foi associado com maior frequência de placas, conforme também descrito em estudos recentes, que não encontraram associação consistente entre essas variáveis^{8,21,22,39,80,81}.

Apesar de algumas publicações sugerirem associação entre TARV - em especial os inibidores de protease - com aterosclerose e risco de infarto agudo do miocárdio, não se conseguiu definir os possíveis mecanismos envolvidos^{6,7,19,78}. Destaque foi dado para as modificações no perfil lipídico, com elevação nos níveis séricos de triglicerídeos e LDL-c, além de modificações na distribuição da gordura visceral, com acúmulo na região abdominal (lipodistrofia) e resistência insulínica^{2,6,7,82-84}. Conforme já destacado, nossos resultados mostraram interação significativa entre inibidores de protease e elevação de triglicérides, sem associação com presença de placas, conforme descrito acima.

Segundo dados da literatura, o TARV altamente ativo, que inclui os inibidores de protease, modifica o perfil lipídico para padrão mais aterogênico, promove redistribuição da gordura corporal, favorecendo o desenvolvimento de síndrome metabólica^{28,32,74,75}. Entretanto, não há consenso sobre o papel dessa classe de drogas na disfunção endotelial nesse grupo de pacientes infectados pelo HIV^{8,21,39,80}. Em nossa casuística houve correlação entre o TARV e o perfil lipídico desfavorável, mas sem interferência nos índices de rigidez arterial e presença de placas.

Rigidez Arterial

Atualmente, outra importante ferramenta na busca por diagnósticos cada vez mais precoces da disfunção endotelial é a possibilidade da aquisição não invasiva dos índices que nos traduzem o grau de rigidez arterial, conforme já detalhado anteriormente.

Em nossa casuística, a VOP foi diretamente associada com a idade (com persistência da associação no modelo corrigido para o tabagismo), EMIC e PAS. Esses resultados foram concordantes com o observado em estudos recentes que descreveram índices de rigidez arterial diretamente associados com a idade e também com a presença de hipertensão arterial e doença vascular estabelecida⁶⁴⁻⁷⁰. O AIx, também apresentou associação direta com a idade, EMIC e PAS, entretanto, não houve interação entre idade e tabagismo, no sentido de aumentar AIx.

Esses resultados oferecem uma indicação de que a disfunção endotelial nos pacientes HIV sofre alguma influência do estilo de vida dos pacientes. Essa questão não pode ser esclarecida no presente estudo, tendo em vista que o mesmo não foi desenhado para explorar as variáveis relevantes relativas a esse aspecto.

A observação de que os índices VOP e AIx foram aumentados nos pacientes com placas de aterosclerose mostra que a doença aterosclerótica associa-se a vasos com alterações funcionais. Vasos mais rígidos têm maior risco de desenvolver placas. Além disso, os pacientes com placas apresentaram EMIC maior, quando comparados com os pacientes sem lesão, reforçando o conceito de que espessamento médio-intimal acentuado e aterosclerose estão associados, ainda que se exclua o caráter evolutivo de uma alteração para a outra.

No que se refere ao uso de inibidores de protease, a exposição a essa classe de droga não promoveu qualquer efeito nas características mecânicas do território arterial, quando comparados aos não expostos.

Escore de Framingham

Nossa casuística incluiu 207 pacientes com escore de Framingham classificado como de baixo risco (82,14%), 31 como moderado (12,3%) e 14 como alto (5,56%).

De acordo com o descrito nos resultados e o observado na literatura⁵⁴, quanto maior o escore de Framingham encontrado, maior a EMIC. Quanto à idade, observou-se que os indivíduos com escore mais baixo eram mais jovens. Esse resultado está em acordo com o conceito de que a classificação de risco cardiovascular segundo o critério de Framingham, quando aplicada a indivíduos jovens, pode resultar em escore de risco baixo, sem implicar que, de fato, esses indivíduos estão livres de evento cardiovascular futuro. Um dado que merece destaque foi a observação de que quase 20% dos pacientes com escore baixo apresentaram placas em carótidas.

Os pacientes com escore moderado/alto apresentaram perfil lipídico desfavorável, com HDL-c baixo e colesterol total e LDL-c mais elevados, conforme já esperado e descrito na literatura, entretanto, sem diferença dos níveis séricos de PCR, quando comparados aos classificados como baixo risco no escore de Framingham^{24,39,56,57,60,61}.

Em relação às propriedades mecânicas e funcionais dos vasos arteriais, foi observado que os pacientes de moderado/alto risco apresentaram maior EMIC e VOP mais elevada ($p < 0,001$), concordante com a hipótese de maior chance de doença vascular neste grupo^{60,61}.

O achado de placa de aterosclerose em 16% dos pacientes sem uso de IP e com LDL-c menor que 130 mg/dL é relevante. Esse resultado, associado com a observação de placas em quase 20% dos infectados por HIV e com escore baixo, indicaria que esses pacientes têm risco de doença aterosclerótica estabelecida. Dessa forma, o grupo com tais características, estaria exposto aos eventos cardiovasculares maiores, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, ainda que sem sintomas.

As diretrizes sobre dislipidemias e prevenção de aterosclerose prevêem avaliação do risco cardiovascular dos pacientes infectados por HIV por meio do perfil lipídico e escore de Framingham. Quando preenchem critérios de baixo risco, têm lípidos normais e não estão em uso de TARV, deveriam passar por reavaliação cardiovascular em dois anos. Entre os que têm indicação de TARV, recomenda-se reavaliação um mês após início da terapia e a cada três meses de seguimento²⁴.

Dessa forma, observa-se que os critérios estabelecidos pelas diretrizes deixam de considerar os riscos dessa parcela da população HIV, que acabam não sendo avaliados especificamente para a detecção precoce da DCV.

7. Conclusão

O conjunto dos resultados obtidos permite concluir que:

- 1- Pacientes infectados com o HIV apresentam risco aumentado de aterosclerose, em associação com fatores de risco cardiovascular clássicos;
- 2- O tratamento com inibidores de protease interage com o tempo de doença e a idade, no sentido de modificar o perfil lipídico sem, entretanto, promover alterações funcionais no território arterial e sem associação com maior frequência de placas ateroscleróticas em artérias carótidas;
- 3- O tabagismo influencia o efeito da idade sobre as propriedades mecânicas das artérias e pode ter efeito aterogênico adicional nesses pacientes;
- 4- O instrumento de cálculo de risco cardiovascular global mais utilizado na prática clínica (escore de Framingham) pode ser inadequado para essa população.

8. Referências

1. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico AIDS – DST. Até semana epidemiológica 52^a – dezembro de 2012. Ano I, n.1. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
2. Maggi P, Perilli F, Lillo A, Gargiulo M, Ferraro S, Grisorio B, et al. Rapid progression of carotid lesions in HAART-treated HIV-1 patients. *Atherosclerosis*. 2007;192:407-12.
3. Hector B, Mcshannic J, Goldberg E, Chua D, Conner R, Fiorentino M, et al. Impact of human immunodeficiency virus infection on measures of cardiovascular disease in long-term nonprogressors. *Infect Dis Clin Pract*. 2013;21:177-80.
4. Stein James, Brown Todd, Ribaldo H, Chen Y, Yan M, Lauer-Brodell E, et al. Ultrasonographic measures of cardiovascular disease risk in antiretroviral treatment-naive individuals with HIV infection. *AIDS*. 2013;27:929-37.
5. Ho J, Scherzer R, Hecht F, Maka K, Selby V, Martin J, et al. The association of CD4 T-cell counts and cardiovascular risk in treated HIV disease. *AIDS*. 2012;26:1115-20.
6. Barbaro G. HIV infection, highly active antiretroviral therapy and the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 2003;60:87-95.
7. Caramelli B, Bernoche C, Sartori A, Sposito A, Santos R, Monachini M, et al. Hyperlipidemia related to the use of HIV-protease inhibitors: natural history and results of treatment with fenofibrate. *Braz J Infect Dis*. 2001;5:332-8.
8. Hulten E, Mitchell J, Scally J, Gibbs B, Villines T. HIV positivity, protease inhibitor exposure and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart*. 2009;95:1826-35.

9. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101 Supl I:1-22.
10. Roos R. Mechanisms of disease: atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340:115-126.
11. Shah PK. Pathophysiology of coronary thrombosis: role of plaque rupture and plaque erosion. *Prog Cardiovasc Dis.* 2002; 44:357-368.
12. Zaman AG, Helft G, Worthley SG, Badimon JJ. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2000; 149:251-266.
13. Raudales JC, Zago AC, Zago AJ, Campos MR, Casco MF, Wachleski J. Placa coronária aterosclerótica vulnerável: estado atual. *Ver Bras Cardiol Invas.* 2006; 14:314-323.
14. World Health Organization [Internet]. The Top 10 causes of death. Update July 2013 [accessed 2013 Ago 20]. Available form: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
15. Teich V, Araújo DV. Estimativa de custo da síndrome coronariana aguda no Brasil. *Rev Bras Cardiol.* 2011; 24:85-94.
16. Sposito A, Caramelli B, Sartori A, Ramires J. The lipoprotein profile in HIV infected patients. *Braz J Infect Dis.* 1997;1:275-83.
17. Paton P, Tabib A, Loire R, Tete R. Coronary artery lesions and human immunodeficiency virus infection. *Res Virol.* 1993;144:225-31.
18. Castelo Filho A, Abrão P. Alterações metabólicas no HIV. Editorial. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51:5-7.

19. Kramer A, Lazzarotto A, Sprinz E, Manfroi W. Alterações metabólicas, terapia antirretroviral e doença cardiovascular em idosos portadores de HIV. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93:561-8.
20. Siqueira-Batista R, Gomes A, Salmazo P, Moreira N, Nacif M, Santos S. O coração e o vírus da imunodeficiência humana. *J Bras AIDS.* 2004;5:145-88.
21. Goodman A. Accelerated atherosclerosis in HIV-positive patients may be due to disease, not treatment. In: Abstracts of the 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 2010 Sept 12-15; Boston, Massachusetts. Abstract H-220.
22. Kaplana R, Kingsley L, Ganged S, Benning L, Jacobson L, Lazar J, et al. Low CD4R T-cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men. *AIDS.* 2008;22:1615-24.
23. Silva EFR, Fonseca FAH, França CN, Ferreira PRA, Izar MCO, Salomão R, et al. Imbalance between endothelial progenitors cells and microparticles in HIV-infected patients naive for antiretroviral therapy. *AIDS.* 2011; 25:1595-1601.
24. Sposito A, Caramelli B, Fonseca F, Bertolami M, et al. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88 Supl I:3-19.
25. Cardona J, Rodilla E, Pascual J. Control de la dislipemia en grupos clínicos especiales: mujeres, ancianos, VIH, enfermedad renal crónica, pacientes con síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol.* 2011;11Supl B:36-41.
26. Fox C, Evans J, Larson M, Kannel W, Levy D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999 - the Framingham heart study. *Circulation.* 2004;110:522-7.

27. Hsue P, Squires K, Bolger A, Capili B, Mensah G, Temesgen Z, et al. Screening and assessment of coronary heart disease in HIV-infected patients. *Circulation*. 2008;118:e41-7.
28. Eira M, Lindoso J, Dórea E. Risco cardiovascular em pacientes HIV/aids. *Prat Hosp*. 2009;63:42-5.
29. Dieffenbach C, Fauci A. Thirty years of HIV and AIDS: future challenges and opportunities. *Ann Intern Med*. 2011;154:766-71.
30. Herrington DM, Brown WV, Mosca L, Davis W, Eggleston B, Hundley WG, et al. Relationship between arterial stiffness and subclinical aortic atherosclerosis. *Circulation*. 2004;110:432-7.
31. Stone G, Maehara A, Lansky A, Bruyne B, Cristea E, Mintz G, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis - PROSPECT investigators. *N Engl J Med*. 2011;364:226-35.
32. Ponte C, Gurgel M, Ponte G, Ramos A, Montenegro Júnior R. Distúrbios metabólicos em doenças infecciosas emergentes e negligenciadas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010;54:785-92.
33. Miller M. An emerging paradigm in atherosclerosis: focus on subclinical disease. *Postgrad Med*. 2009;121:49-59.
34. Toth P. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *Int J Clin Pract*. 2008;62:1246-54.
35. Calonge N, Petitti DB, DeWitt TG, Gregory KD, Harris R, Isham G, et al. U.S. preventive services task force. Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009;151:474-82.

36. Redberg R, Benjamin E, Bittner V, Braun L, Goff Jr D, Havas S, et al. Performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Circulation*. 2009;120:1296-336.
37. Schambelan M, Wilson P, Yarasheski K, Cade WT, Da'vila-Roma'n V, D'Agostino R. Development of appropriate coronary heart disease risk prediction models in HIV-infected patients. AHA conference proceedings. *Circulation*. 2008;118:e48-53.
38. Berry J, Liu K, Folsom A, Lewis C, Carr J, Polak J, et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease - the coronary artery risk development in young adults study and multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2009;119:382-9.
39. Hsue P, Waters D. What a cardiologist needs to know about patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation*. 2005;112:3947-57.
40. HIV-AIDS ANNUAL UPDATE 2010: HIV and Cardiovascular Disease. *Clin Care Options*. 2010;1-23.
41. Goldberger Z, Valle J, Dandekar V, Chan P, Ko D, Nallamothu B, et al. Are changes in carotid intima-media thickness related to risk of nonfatal myocardial infarction? A critical review and meta-regression analysis. *Am Heart J*. 2010;160:701-14.
42. Grunfeld C, Delaney J, Wanke C, Currier J, Scherzer R, Biggs M, et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study (Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection). *AIDS*. 2009;23:1841-9.

43. Hsue P, Lo J, Franklin A, Bolger A, Martin J, Deeks S. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation*. 2004;109:1603-8.
44. Halcox J, Donald A, Ellins E, Witte D, Shipley M, Brunner E, et al. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness. *Circulation*. 2009;119:1005-12.
45. Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:182-5.
46. Skilton MR, Sérusclat A, Sethu AH, Brun S, Bernard S, Balkau B, et al. Noninvasive measurement of carotid extra-media thickness: associations with cardiovascular risk factors and intima-media thickness. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:176-82.
47. Baldassarre D, Amato M, Pustina L, Castelnuovo S, Sanvito S, Gerosa L, et al. Measurement of carotid artery intima-media thickness in dyslipidemic patients increases the power of traditional risk factors to predict cardiovascular events. *Atherosclerosis*. 2007;191:403-8.
48. Plantinga Y, Dogan S, Grobbee DE, Bots ML. Carotid intima-media thickness measurement in cardiovascular screening programmes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:639-44.
49. Cantú-Brito C, Rodríguez-Saldaña J, Reynoso-Marengo MT, Marmolejo-Henderson R, Barinagarrementeria-Aldatz F. Factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis carotídea detectada por ultrasonografía. *Salud Publica Mex*. 1999;41:452-9.

50. Currier JS, Kendall MA, Henry WK, Alston-Smith B, Torriani FJ, Tebas P, et al. Progression of carotid artery intima-media thickening in HIV-infected and uninfected adults. ACTG 5078 Study Team. *AIDS*. 2007;21:1137-45.
51. Baldassarre D, Nyssönen K, Rauramaa R, Faire U, Hamsten A, Smit A. Cross-sectional analysis of baseline data to identify the major determinants of carotid intima-media thickness in a European population: the IMPROVE study. *Eur Heart J*. 2010;31:614-22.
52. Stein J, Korcarz C, Hurst R, Lonn E, Kendall C, Mohler E, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography carotid intima-media thickness task force endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:93-111.
53. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006). *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:75-80.
54. Touboul PJ, Vicaute E, Labreuche J, Belliard J, Cohen S, Kownator S, et al. Correlation between the Framingham risk score and intima media thickness: the Paroi Artérielle et Risque Cardio-vasculaire (PARC) study. *Atherosclerosis*. 2007;192:363-9.
55. Nambi V, Chambless L, Folsom A, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1600-7.

56. Ridker P, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham risk scores. *Circulation*. 2004;109:1955-9.
57. Koenig W, Löwel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham score - implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern germany. *Circulation*. 2004;109:1349-53.
58. Cushman M, Arnold A, Psaty B, Manolio T, Kuller L, Burke G, et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women - the cardiovascular health study. *Circulation*. 2005;112:25-31.
59. Buckley D, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med*. 2009;151:483-95.
60. Albert M, Glynn R, Ridker P. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham coronary heart disease risk score. *Circulation*. 2003;108:161-5.
61. Wang T, Larson M, Levy D, Benjamin E, Kupka M, Manning W, et al. C-reactive protein is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women - the Framingham heart study. *Circulation*. 2002;106:1189-91.
62. Anjos T, Domingos H, Lopes F. Proteína C-reativa ultrasensível em portadores de síndrome metabólica: comparação entre pacientes com AIDS e sem AIDS. *Rev Bras Cardiol*. 2012;25:19-25.
63. Lau B, Sharrett AR, Kingsley LA, Post W, Palella FJ, Visscher B, et al. C-reactive protein is a marker for human immunodeficiency virus disease progression. *Arch Intern Med*. 2006;166:64-70.

64. Nobre F. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. *Rev Bras Hipertens.* 2010;17:12-69.
65. Laurent S, Cockcroft J, Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27:2588-605.
66. Mota-Gomes M, Feitosa A, Brandão M, Chaves H. Augmentation index – novo preditor de risco cardiovascular. *Rev Bras Hipertens.* 2006;13:63-4.
67. Nürnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Saez A, Wenzel R, Philipp T, Schäfers R. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2002;20:2407-14.
68. Safar M, Jankowski P. Central blood pressure and hypertension: role in cardiovascular risk assessment. *Clin Sci.* 2009;116:273-82.
69. Safar M, Bortolotto LA. Pulse pressure, arterial stiffness, and macrocirculation in hypertension: a review. *Rev Bras Hipertens.* 2012;19:53-55.
70. Papaioannou T, Protogerou A, Stamatelopoulos K, Vavuranakis M, Stefanadis C. Non-invasive methods and techniques for central blood pressure estimation: procedures, validation, reproducibility and limitations. *Curr Pharm Des.* 2009;15:245-53.
71. Pauca A, O'Rourke M, Kon N. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension.* 2001;38:932-7.
72. Mulders T, Van den Bogaard B, Bakker A, Trip M, Stroes E, Van den Born B, et al. Arterial stiffness is increased in families with premature coronary artery disease. *Heart.* 2012;98:490-4.

73. Ministério da Saúde (BR). Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.
74. Kroll A, Sprinz E, Leal S, Labrêa M, Setúbal S. Prevalence of obesity and cardiovascular risk in patients with HIV/AIDS in Porto Alegre, Brazil. *Endocrinol Metab.* 2012;56:137-41.
75. Silva E, Bassichetto K, Lewi D. Perfil lipídico, fatores de risco cardiovascular e síndrome metabólica em um grupo de pacientes com AIDS. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93:113-8.
76. Gritz ER, Vidrine EJ, Lazev AB, Amick BC 3rd, Arduino RC. Smoking behavior in a low-income multiethnic HIV/AIDS population. *Nicotine Tob Res.* 2004;6:71-7.
77. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV - Suplemento II. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. p.1-28.
78. Depairon M, Chessex S, Sudre P, Rodondi N, Doser N, Chave J, et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals - focus on protease inhibitor therapy. *AIDS.* 2001;15:329-34.
79. Bello A, Sotomayor A, Eljaiek R, Díaz C. Grosor de la íntima-media de las carótidas en pacientes con VIH. *Acta Med Colomb.* 2007;32:111-5.
80. Kingsley L, Cuervo-Rojas J, Munoz A, Palella F, Post W, Witt M, et al. Subclinical coronary atherosclerosis, HIV infection and antiretroviral therapy: multicenter AIDS cohort study. *AIDS.* 2008;22:1589-99.

81. Godoi E, Brandt C, Godoi J, Lacerda H, Albuquerque V, Zirpoli J, et al. Efeito da terapia antirretroviral e dos níveis de carga viral no complexo médio-intimal e no índice tornozelo-braço em pacientes infectados pelo HIV. *J Vasc Bras.* 2012;11:123-31.
82. Hsue P, Hunt P, Schnell A, Kalapus SC, Hoh R, Ganz P, et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS.* 2009;23:1059-67.
83. Manfredi R, Calza L. The risk of myocardial infarction during HIV infection treated with antiretroviral combinations. A review. *Rev Latinoam Hipertens.* 2009;4:86-104.
84. Lundgren J, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, Reiss P, Dabis F, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. The DAD study group. *N Engl J Med.* 2007;356:1723-35.
85. Choi A, Li Y, Deeks S, Grunfeld C, Volberding P, Shlipak M. Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons. *Circulation.* 2010;121:651-8.