

Associação dos Biomarcadores com Aterosclerose e Risco para Doença Coronariana em Portadores de HIV

Association of Biomarkers with Atherosclerosis and Risk for Coronary Artery Disease in Patients with HIV

Maria da Conceição Brandão de Arruda Falcão¹, Josefina Cláudia Zíropoli¹, Valéria Maria de Albuquerque², Brivaldo Markman Filho¹, Nelson Antônio Moura de Araújo^{1,2}, Creso Abreu Falcão², Demócrito de Barros Miranda-Filho², Ricardo Alencar de Arraes Ximenes^{1,2}, Maria de Fátima Militão de Albuquerque³, Heloísa Ramos Lacerda^{1,2}

Universidade Federal de Pernambuco¹; Universidade de Pernambuco²; Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz³, Recife, PE - Brasil

Resumo

Fundamento: O uso maciço da Terapia Antirretroviral (TARV) na população com vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) coincidiu com um aumento das doenças cardiovasculares, causa importante de morbimortalidade nesse grupo.

Objetivo: Determinar a frequência de aterosclerose carotídea e avaliar a associação entre os níveis dos biomarcadores e o espessamento da camada médio-intimal carotídea em indivíduos HIV positivos, atendidos em serviços de referência para HIV em Pernambuco.

Métodos: Corte transversal com 122 pacientes HIV positivos. Considerou-se aterosclerose carotídea subclínica o aumento da espessura da camada média intimal da carótida comum > 0,8 milímetros ou placas no ultrassom de carótidas. Os biomarcadores inflamatórios analisados foram IL6, IL1- β , TNF- α , PCR-ultrassensível, sVCAM-1 e sICAM-1.

Resultados: Dos 122 pacientes analisados, a maioria era de homens (60,7%), com > 40 anos (57,4%), em uso de TARV (81,1%). A prevalência de aterosclerose foi de 42,6% (52 casos). Pacientes com idade acima de 40 anos e Framingham intermediário ou alto apresentaram maior chance de desenvolver aterosclerose na análise univariada. Idade acima de 40 anos (OR = 6,57 IC 2,66-16,2; p = 0,000), sexo masculino (OR = 2,76 IC 1,12-6,79; p = 0,027) e a condição de síndrome metabólica (OR = 2,27 IC 0,94-5,50; p = 0,070) mostraram-se associados à aterosclerose na análise multivariada. Níveis elevados de citocinas inflamatórias e moléculas de adesão não mostraram associação com a presença de aterosclerose.

Conclusão: Não houve associação entre os biomarcadores inflamatórios, moléculas de adesão e presença de aterosclerose carotídea. Entretanto, evidenciou-se em homens, pessoas com mais de 40 anos, portadores de escore de Framingham intermediário/alto ou síndrome metabólica maior chance de aterosclerose subclínica. (Arq Bras Cardiol 2012;99(5):971-978)

Palavras-chave: Aterosclerose; fatores de risco; doença das coronárias; HIV.

Abstract

Background: The massive use of Highly-Active Antiretroviral Therapy (HAART) in individuals with human immunodeficiency virus (HIV) coincided with an increase in cardiovascular disease, a major cause of morbidity and mortality in this group.

Objective: To determine the frequency of carotid atherosclerosis and the association between biomarker levels and carotid intimal-medial thickening in HIV-positive individuals treated for HIV at referral centers in Pernambuco.

Methods: This was a cross-sectional study of 122 HIV-positive patients. Subclinical carotid atherosclerosis was considered with the presence of increased intimal-medial thickness of the common carotid artery > 0.8 mm or plaques in the carotid ultrasound. The following inflammatory biomarkers were analyzed: IL6, IL1- β , TNF- α , high-sensitivity CRP, sVCAM-1 and sICAM-1.

Results: Of the 122 patients analyzed, most were men (60.7%) aged > 40 years (57.4%) receiving HAART (81.1%). The prevalence of atherosclerosis was 42.6% (52 cases). Patients older than 40 years and intermediate or high Framingham score were more likely to develop atherosclerosis at the univariate analysis. Age older than 40 years (OR = 6.57, 95%CI: 2.66 to 16.2, p = 0.000), male gender (OR = 2.76, 95%CI: 1.12 to 6.79, p = 0.027) and presence of syndrome metabolic (OR = 2.27, 95%CI: 0.94 to 5.50, p = 0.070) were associated with atherosclerosis at the multivariate analysis. Elevated levels of inflammatory cytokines and adhesion molecules were not associated with the presence of atherosclerosis.

Conclusion: There was no association between inflammatory biomarkers, adhesion molecules and presence of carotid atherosclerosis. However, a higher chance of subclinical atherosclerosis was observed in men, those older than 40 years, with intermediate / high Framingham score or metabolic syndrome. (Arq Bras Cardiol 2012;99(5):971-978)

Keywords: Atherosclerosis; risk factors; coronary disease; HIV.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Heloisa Ramos Lacerda •

Depto de Medicina Clínica, Bloco A do Hospital das Clínicas da UFPE

Av. Moraes Rego, 1235. CEP 50670-901, Recife, PE - Brasil

E-mail: helramos@terra.com.br, heloisa.ramos@pq.cnpq.br

Artigo recebido em 22/11/11; revisado em 16/12/11; aceito em 30/05/12.

Introdução

Apesar de intenso esforço mundial para conter a propagação da epidemia pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), os dados epidemiológicos continuam alarmantes. A última estimativa da Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou que em 2009 havia cerca de 33,4 milhões de pessoas vivendo com o HIV em todo o mundo¹. No Brasil, o número de casos diagnosticados e notificados de 1980 até junho de 2010 foi de 592.914².

Com a introdução da Terapia Antirretroviral (TARV) de alta potência na condução dos pacientes, houve uma mudança no curso da história natural da infecção pelo HIV³⁻⁴. Enquanto os pacientes tratados experimentaram aumento na sobrevida em virtude do controle da viremia, a TARV coincidiu com mudanças no espectro das doenças desses pacientes e os efeitos adversos da terapia assumiram papel cada vez mais importante. Nesse contexto, evidenciou-se um aumento na frequência de doença cardiovascular de origem aterosclerótica nesse grupo⁵⁻⁷.

Considerando a Doença Arterial Coronariana (DAC) aterosclerótica causa importante de morbimortalidade na população de portadores do HIV, seu aparecimento parece ser decorrente da infecção viral crônica e dos efeitos colaterais dos antirretrovirais, que somados resultam em distúrbios metabólicos (intolerância a glicose, diabetes melito, dislipidemia, lipodistrofia) e dano endotelial⁵⁻¹⁰.

O mecanismo da disfunção endotelial relacionada ao HIV poderia incluir, além da influencia das proteínas virais, os efeitos inflamatórios vasculares⁷. O processo é mediado pelas citocinas (IL-1 β , IL-6), pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e pelas moléculas de adesão das células endoteliais intercelulares - ICAM-1 e vasculares - VCAM-1¹¹. Desregulação das citocinas, ativação dos macrófagos e das células da musculatura lisa promovem aumento da formação de ateromas¹²⁻¹⁴, fator agravante para a progressão de doenças cardiovasculares. Assim, reconhecer quais moléculas são biomarcadores para predição de risco de Doença Cardiovascular (DCV) em pacientes com HIV revela-se de grande importância.

O presente trabalho tem como objetivo determinar a associação entre os níveis de biomarcadores inflamatórios, fatores de risco para DAC e a presença de aterosclerose carotídea em pacientes com HIV positivos, com e sem utilização da TARV.

Material e Métodos

Trata-se de um estudo de corte transversal, observacional, alinhado a uma coorte para o estudo de doença cardiovascular e distúrbios metabólicos em indivíduos HIV positivo maiores de 18 anos. O estudo foi realizado no período de 2008 a 2010 e incluiu a análise basal dos 122 pacientes incluídos na coorte. Os indivíduos foram atendidos no Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), da Universidade de Pernambuco, e Hospital Estadual Correia Picango (HCP), da Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco, selecionados consecutivamente.

Todos os pacientes com HIV atendidos nos Ambulatórios do HUOC e HCP que aceitaram participar do estudo em questão assinaram termo de consentimento livre e

esclarecido, e posteriormente foram submetidos a: entrevista para aplicação de questionário padronizado; aferição de suas medidas antropométricas (peso, altura, cintura abdominal) e da pressão arterial; coleta de sangue para dosagens de colesterol total e frações, triglicerídeos, glicemia de jejum, proteína C ultrasensível, citocinas inflamatórias (IL-1 β , IL-6, TNF- α), moléculas de adesão (ICAM-1 e VCAM-1) e ultrassonografia com Doppler de carótidas. As informações sobre uso de TARV e contagem de linfócitos TCD4 e carga viral foram obtidas dos prontuários médicos.

Utilizaram-se amostras de plasma, congelado em tubos de coleta de sangue com EDTA do estudo de Coorte Doença Cardiovascular, em pacientes com HIV, em andamento no Recife. As amostras foram enviadas, congeladas, para a realização de ensaio conjunto multiplex (MBAA). Os testes foram realizados no Instituto Gênese, em São Paulo, estritamente de acordo com o protocolo do fabricante para amostras de plasma. Antes de adicionar as amostras numa placa de amostras para ensaio, as alíquotas foram gentilmente agitadas e depois centrifugadas a 13.200 rotações/min por 10 min a 48°C. Diluições das amostras de plasma e padrões foram preparadas de acordo com as instruções do fabricante. Utilizaram-se dois conjuntos de testes multiplex distintos: a) o Painel para Doença Cardiovascular Humana 3 Kit Imunoensaio LINCoplex – 3-plex, Linco / Millipore, Billerica, Massachusetts, EUA – (HCVD3-67CK), para a mensuração da IL-1 β , IL-6, TNF- α ; e b) o Painel para Doença Cardiovascular Humana 1 Kit LINCoplex – 2-plex, Linco / Millipore – (HCVD1-67AK), para a mensuração do sVCAM-1 e sICAM-1. Utilizou-se um instrumento baseado em grânulos fluorescentes (Luminex-100; Luminex Corporation, Austin, Texas, EUA) para ler cada placa multiplex. Os dados das placas Luminex foram analisados, usando o software Milliplex Analysta v3.4 (Millipore; VigeneTech Inc., Boston, Massachusetts, EUA) e cinco parâmetros de ajuste da curva logística. Justifica-se o uso do MBAA pelo fato de que dosagens de múltiplas citocinas poderiam ser analisadas em uma única amostra de soro. A PCR-us foi mensurada pelo método de nefelometria, com kits da marca Beckman Coulter Immage Immunochemistry. Pontos de corte para os marcadores foram adotados, conforme literatura: dosagem de IL-6 $\geq 0,11$ pg/mL¹⁵; dosagem de IL-1 $\beta \geq 0,08$ pg/mL¹⁵; dosagem de TNF- α for $\geq 1,2$ pg/mL¹⁶; dosagem de ICAM-1 for ≥ 502 pg/mL¹⁷; dosagem de VCAM-1 ≥ 710 pg/mL¹⁷; dosagem de PCR $\geq 3,0$ mg/L¹⁸.

A ultrassonografia modo B de carótidas foi realizada utilizando-se transdutor de alta resolução de 12 MHz (GE Vivid 7 2007; General Electric). Cada indivíduo foi examinado em posição supina, em sala semiescura, com o pescoço posicionado a 45° para avaliação da carótida esquerda e com rotação contrária para avaliação da artéria carótida direita. Imagens da parede posterior da porção distal das artérias carótidas comuns direita e esquerda (1 a 2 cm proximal ao bulbo) foram avaliadas pelo mesmo ecocardiografista, que não conhecia dados clínicos ou laboratoriais dos pacientes. Foi definida como aterosclerose subclínica a média de três medidas da parede posterior das carótidas direita e esquerda maior que 0,8 mm e/ou presença de placa.

A análise estatística dos dados foi realizada no software STATA 9.1. Para a análise das variáveis qualitativas foi aplicado

o teste qui-quadrado de Pearson, ou Exato de Fisher, quando necessário. Para a comparação das variáveis quantitativas foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. As variáveis que apresentaram valores de $p \leq 0,25$ foram incluídas em análise de regressão logística multivariada. O nível de significância assumido foi de 0,05.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar HUOC, Procape e UFPE, sob protocolo nº 16.2009.

Resultados

Os fatores de risco e as características relacionadas ao tratamento, biomarcadores e moléculas de adesão, bem como as características biológicas dos 122 pacientes incluídos no estudo são apresentados na Tabela 1. Os pacientes apresentavam-se em condições estáveis, sem infecções oportunistas concomitantes. Noventa e nove pacientes (81,1%) utilizavam TARV; desses, apenas 35 (35,3%) faziam tratamento com Inibidores da Protease (IP). O inibidor de protease mais frequentemente utilizado foi o lopinavir/ritonavir em 19 (53,6%) casos. Dos 122 pacientes incluídos no estudo, 57,4% pertenciam à faixa etária > 40 anos e 60,7% correspondiam ao gênero masculino. Oitenta e sete indivíduos (71,3%) apresentavam dislipidemia e 99 indivíduos (81,1%) faziam uso de TARV com mediana de 3,3 anos de terapia. A população de estudo apresentou prevalência de 18,8% hipertensos; 5,7% diabéticos; 40,2% com sobrepeso/obesidade; 27,9% tabagistas; e 19,3% com histórico familiar para DAC (Tabela 1).

A prevalência de aterosclerose pelos critérios de avaliação do espessamento médio-intimal da carótida e/ou presença de placa ateromatosa foi de 52 casos, correspondendo a 42,6% (IC95% - 33,7% a 51,9%) dos indivíduos; e entre os que usavam tratamento com antirretrovirais a prevalência foi de 42 casos do total de 99 pacientes em tratamento, perfazendo 42,4% (IC95% - 32,7% a 52%) (Tabela 2).

Na análise univariada, a aterosclerose subclínica esteve associada com idade, em que os pacientes com mais de 40 anos apresentaram 6,3 vezes mais chance de desenvolver aterosclerose. Em relação ao sexo, apesar de a associação não ser significativa, porém limítrofe ($p = 0,096$), os homens tiveram um aumento na chance de 1,89 vez de apresentar aterosclerose. A condição de uso de TARV não se mostrou associada à aterosclerose, assim como o tempo de tratamento. No que se refere ao escore de Framingham, pacientes classificados com médio ou alto risco cardiovascular têm 3,1 vezes mais chance de apresentar aterosclerose ($p = 0,02$). A associação com síndrome metabólica teve uma tendência na significância ($p = 0,103$) com o risco 1,9 vez mais chance de apresentar aterosclerose. Não houve associação significativa da aterosclerose com as medidas de colesterol, triglicérides ou circunferência abdominal e IMC (Tabela 2).

O aumento dos biomarcadores foi encontrado em 69 pacientes (56,6%) para o VCAM-1, em 4 pacientes para o ICAM-1 (3,3%), em 84 (68,8%) para o TNF- α , em 90 (73,8%) para a IL-6 e em 13 (10,7%) para a IL-1 β (Figura 1).

A análise da associação entre os níveis de biomarcadores e a presença de aterosclerose não mostrou associação estatisticamente significativa (Tabelas 1 e 3).

Na análise multivariada, apenas a idade acima de 40 anos (OR=6,57 IC 2,66 - 16,2; $p = 0,000$), o sexo masculino (OR = 2,76 IC 1,12 - 6,79; $p = 0,027$) e a condição de síndrome metabólica (OR = 2,27 IC 0,94 - 5,50; $p = 0,070$) mostraram-se associados à aterosclerose (Tabela 4).

Discussão

O presente estudo é um dos primeiros a reunir os principais biomarcadores como as interleucinas, moléculas de adesão, PCR-us e aterosclerose subclínica avaliada pelo USG de carótida em pacientes HIV positivos. Foram estudados 122 pacientes infectados pelo HIV, a maioria deles com uso prévio de TARV por um período superior a um ano. A prevalência de aterosclerose foi de 42,6% (52 indivíduos). Em acordo com a literatura, verificou-se que, na população estudada, os pacientes do sexo masculino, com idade ≥ 40 anos, com síndrome metabólica, e escore de Framingham médio/alto apresentaram aumento da chance de desenvolver aterosclerose subclínica.

Os fatores de risco para DAC, uso de TARV e tempo de TARV e a dosagem de biomarcadores foram parâmetros utilizados para verificar predição do evento aterosclerótico. Apesar de vários estudos apontarem os biomarcadores como citocinas (IL-1 β , IL-6 e TNF α) e PCR-us como fatores associados a progressão crônica da placa aterosclerótica¹⁴, o presente estudo não verificou associação estatisticamente significativa entre eles. Esse achado discorda dos resultados encontrado por Ross e cols.¹⁹ que encontraram correlação positiva entre os níveis de sVCAM e de TNF- α e espessamento carotídeo em pacientes HIV positivos¹⁹; e os de Ford e cols. que também determinaram associação entre níveis elevados de sVCAM e D-dímero e o risco de infarto do miocárdio²⁰. Entretanto, após compilação de resultados de vários estudos sobre a capacidade dos biomarcadores de prever o risco de DCV na vigência da infecção pelo HIV, Worm e Hsue concluíram que níveis elevados de PCR e de IL-6 predizem maior mortalidade em indivíduos HIV positivos. Entretanto, os mesmos autores consideram que a utilidade dos biomarcadores em prever DCV nessa população não estaria tão clara, visto que os trabalhos avaliam pequena casuística, outras infecções crônicas como a causada pelo vírus da hepatite C e outros fatores de risco como o tabagismo e os distúrbios metabólicos (também capazes de induzir inflamação crônica) estão presentes nessa população, introduzindo importantes fatores de confusão nessa avaliação²¹.

Quanto à pCR-us, os dados da literatura são conflitantes. Pearson e cols.²² mostraram que a PCR-us não tem sido um bom marcador para prever a extensão da doença aterosclerótica, mostrando uma pobre correlação dos níveis desse marcador com a extensão da aterosclerose, mensurada tanto pelo método de ultrassonografia com Doppler das artérias carótidas como pela tomografia computadorizada para cálcio nas coronárias²². Alguns estudos, ao contrário, sugerem uma correlação positiva entre esse marcador e os exames de imagem que mensuram extensão da aterosclerose²³, porém ainda são necessárias pesquisas para melhor definir a relação entre marcadores inflamatórios e massa aterosclerótica.

Tabela 1 – Associação entre aterosclerose carotídea e as características biológicas, relacionadas aos biomarcadores e ao HIV, em pacientes HIV positivos atendidos nos HUOC e HCP

Características	Todos os pacientes	Aterosclerose		OR (IC(95%))	p-valor
		Sim	Não		
Biológicas					
Sexo					
Feminino	48 (39,3%)	16 (33,3%)	32 (66,7%)	1,0	-
Masculino	74(60,7%)	36 (48,6%)	38 (51,4%)	1,89 (0,89 – 4,02)	0,096
Faixa etária					
≤ 40 anos	52 (42,6%)	10 (40,0%)	42 (60,0%)	1,0	-
> 40 anos	70(57,4%)	42 (60,0%)	28 (40,0%)	6,30 (2,72 – 14,6)	0,000
Biomarcadores					
sVCAM-1					
< 710pg/mL	53 (43,4%)	20 (37,7%)	33 (62,3%)	1,0	-
≥ 710pg/mL	69 (56,6%)	32 (46,4%)	37 (53,6%)	1,43 (0,68 – 2,96)	0,339
sICAM-1					
< 502pg/mL	118 (96,7%)	50 (42,4%)	68 (57,6%)	1,0	-
≥ 502pg/mL	04 (3,3%)	02 (50,0%)	02 (50,0%)	1,36 (0,18 – 9,98)	0,762
TNF-alfa					
< 1,2mg/mL	38 (31,2%)	19 (50,0%)	19 (50,0%)	1,0	-
≥ 1,2mg/mL	84 (68,8%)	33 (39,3%)	51 (60,7%)	0,65 (0,30 – 1,40)	0,269
IL 6					
< 0,11pg/mL	32 (26,2%)	15 (46,9%)	17 (53,1%)	1,0	-
≥ 0,11pg/mL	90 (73,8%)	37 (41,1%)	53 (58,9%)	0,79 (0,35 – 1,78)	0,572
IL1-Beta					
< 0,08pg/mL	109 (89,3%)	46 (42,2%)	63 (57,8%)	1,0	-
≥ 0,08pg/mL	13 (10,7%)	06 (46,1%)	07 (53,9%)	1,17 (0,37 – 3,72)	0,786
PCR US					
< 3,0mg/L	75 (61,5%)	32 (42,7%)	43 (57,3%)	1,0	-
≥ 3,0mg/L	47 (38,5%)	20 (42,5%)	27 (57,5%)	0,99 (0,48 – 2,08)	0,990
Relacionados ao HIV					
Uso de TARV					
Não	23 (18,9%)	10 (43,5%)	13 (56,5%)	1,0	-
Sim	99 (81,1%)	42 (42,4%)	57 (57,6%)	0,96 (0,38 – 2,39)	0,927
Tempo de TARV					
Não usa	23 (18,9%)	10 (43,5%)	13 (56,5%)	1,0	-
< 5 anos	69 (56,6%)	27 (39,4%)	42 (60,9%)	0,83 (0,32 – 2,17)	0,713
5 anos e mais	30 (24,5%)	15 (50,0%)	15 (50,0%)	1,30 (0,43 – 3,87)	0,638
Nível de CD4 nadir					
≥ 200 cel/mm ³	45 (37,2%)	23 (51,1%)	22 (48,9%)	1,0	-
< 200 cel/mm ³	76 (62,8%)	29 (38,2%)	47 (61,8%)	0,59 (0,28 – 1,24)	0,166
Nível de CD4 atual					
≥ 200 cel/mm ³	104 (86,0%)	47 (54,8%)	57 (45,2%)	1,0	-
< 200 cel/mm ³	17 (14,0%)	05 (29,4%)	12 (70,6%)	0,50 (0,16 – 1,54)	0,229
Carga viral máxima					
< 100.000 cp/mm ³	53 (49,5%)	21 (39,6%)	32 (60,4%)	1,0	-
≥ 100.000 cp/mm ³	54 (50,5%)	24 (44,4%)	30 (55,6%)	1,22 (0,56 – 2,63)	0,614
Carga viral atual					
Indetectável	47 (40,5%)	17 (36,2%)	30 (63,8%)	1,0	-
Detectável	69 (59,5%)	33 (47,8%)	36 (52,2%)	1,62 (0,76 – 3,46)	0,215

OR: razão de chances / IC: intervalo de confiança.

Tabela 2 – Associação entre aterosclerose carotídea e os fatores relacionados ao risco de DAC e exames laboratoriais, em pacientes HIV positivos atendidos nos HUOC e HCP

Características	Todos os pacientes	Aterosclerose		OR (IC(95%))	p-valor
		Sim	Não		
Fatores de risco para DAC					
Hipertensão					
Não	99 (81,1%)	40 (40,4%)	59 (59,6%)	1,0	-
Sim	23 (28,9%)	12 (52,2%)	11 (47,8%)	1,61 (0,65 – 4,00)	0,306
Histórico familiar de DAC					
Não	92 (80,7%)	40 (43,5%)	52 (56,5%)	1,0	-
Sim	22 (19,3%)	08 (36,4%)	14 (63,6%)	0,74 (0,28 – 1,94)	0,545
Diabetes					
Não	115 (94,3%)	49 (42,6%)	66 (57,4%)	1,0	-
Sim	07 (5,7%)	03 (57,4%)	04 (42,6%)	1,01 (0,21 – 4,72)	0,990
Tabagismo					
Não	88 (72,1%)	40 (45,5%)	48 (54,5%)	1,0	-
Sim	34 (27,9%)	12 (35,3%)	22 (64,7%)	0,65 (0,29 – 1,48)	0,310
Circunferência abdominal					
Não alterado	87 (74,4%)	36 (41,4%)	51 (58,6%)	1,0	-
Alterado	30 (25,6%)	15 (50,0%)	15 (50,0%)	1,42 (0,61 – 3,26)	0,413
IMC					
< 25 kg/m ²	70 (59,8%)	28 (40,0%)	42 (60,0%)	1,0	-
≥ 25 kg/m ²	47 (40,2%)	23 (48,9%)	24 (51,1%)	1,43 (0,68 – 3,02)	0,340
Síndrome metabólica					
Não	74 (64,4%)	28 (37,8%)	46 (62,2%)	1,0	-
Sim	41 (35,6%)	22 (53,7%)	19 (46,3%)	1,90 (0,87 – 4,12)	0,103
Escore de Framingham					
Não	93 (80,2%)	35 (37,6%)	58 (62,4%)	1,0	-
Sim	23 (19,8%)	15 (65,2%)	08 (34,8%)	3,10 (1,19 – 8,07)	0,020
Exames laboratoriais					
HDL					
Não alterado	48 (41,7%)	18 (37,5%)	30 (62,5%)	1,0	-
Alterado	67 (58,3%)	31 (46,3%)	36 (53,7%)	1,43 (0,67 – 3,06)	0,349
LDL					
< 130 mg/dL	91 (79,8%)	38 (41,8%)	53 (58,2%)	1,0	-
≥ 130 mg/dL	23 (20,2%)	11 (47,8%)	12 (52,2%)	1,28 (0,51 – 3,20)	0,600
Colesterol total					
< 200 mg/dL	81 (69,2%)	34 (42,0%)	47 (58,0%)	1,0	-
≥ 200 mg/dL	36 (30,8%)	16 (44,6%)	20 (55,4%)	1,10 (0,50 – 2,44)	0,803
Nível de triglicerídeos					
< 150 mg/dL	62 (53,0%)	23 (37,1%)	39 (62,9%)	1,0	-
≥ 150 mg/dL	55 (47,0%)	28 (50,9%)	27 (49,1%)	1,76 (0,84 – 3,67)	0,134

OR: razão de chances; IC: intervalo de confiança; DAC: doença arterial coronariana.

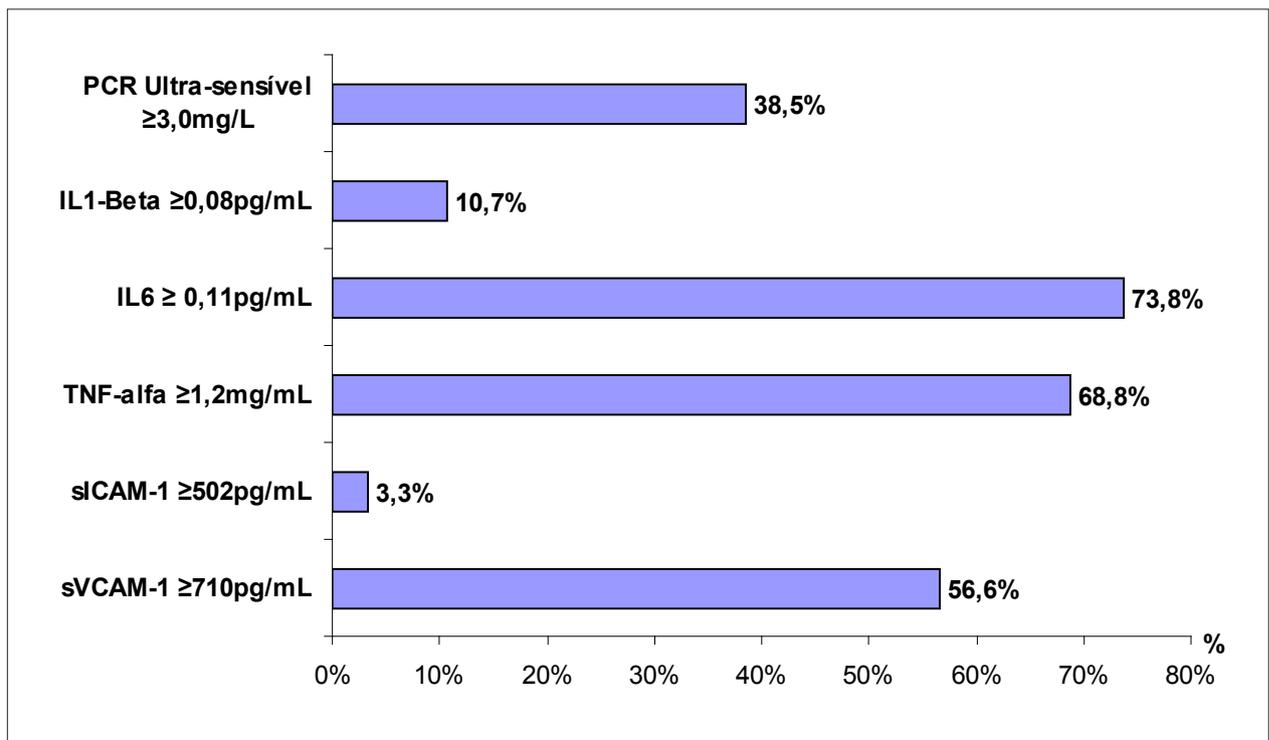


Fig. 1 – Distribuição de frequência dos níveis dos biomarcadores inflamatórios, dos pacientes HIV positivos atendidos nos HUOC e HCP

Tabela 3 – Associação entre os biomarcadores (mediana) e aterosclerose carotídea, em pacientes HIV positivos, atendidos nos HUOC e HCP

Biomarcadores	Aterosclerose		p-valor*
	Sim	Não	
	mediana (P ₂₅ ; P ₇₅)	mediana (P ₂₅ ; P ₇₅)	
sVCAM-1	877,4 (541,3; 1.076,6)	730,8 (525,5; 964,3)	0,251
sICAM-1	154,8 (117,9; 197,4)	146,7 (118; 197,4)	0,772
TNF-alfa	1,72 (0,87; 4,1)	3,0 (1,05; 4,91)	0,287
IL6	0,58 (0,11; 3,51)	1,38 (0,13; 3,34)	0,530
PCR Ultrassensível	2,45 (1,07; 4,28)	1,68 (0,88 – 5,03)	0,576

P₂₅: Percentil 25 / P₇₅: Percentil 75

* Teste não paramétrico de Mann-Whitney

** Diferença estatisticamente significativa (p < 0,05)

*** A IL1-Beta tem valores indetectáveis pelo método laboratorial

Quanto aos infectados pelo HIV, Triant VA e cols.²⁴ verificaram que o aumento dos níveis do PCR-us estava associado com o aumento do risco de infarto do miocárdio em pacientes infectados com HIV²⁴.

Marcadores inflamatórios podem medir outras características além da massa aterosclerótica. Essas características podem incluir a atividade da população de linfócitos e macrófagos ou o grau de desestabilização da placa levando-a a ulceração e trombose²⁵, bem como mortalidade em pacientes HIV positivos²⁶. Todos esses fatores (ativação de linfócitos e de macrófagos) estão modificados na infecção crônica pelo HIV²⁷, fato que pode responder pelos percentuais elevados dos níveis

de citocinas aqui demonstrados e pela ausência de associação dos biomarcadores e aterosclerose carotídea nessa população.

Provavelmente, o uso combinado dos atuais biomarcadores como marcadores da doença aterosclerótica pode resultar em melhor estratificação de risco para DAC, visto que mediam diferentes momentos do processo aterosclerótico.

Ou, por outro lado, o conhecimento adiantado de moléculas e de células na fisiopatologia da lesão aterosclerótica pode possibilitar o desenvolvimento de novos marcadores moleculares que poderão ser medidos no plasma e utilizados para determinar o risco para DAC.

Tabela 4 – Modelo multivariado da associação entre aterosclerose carotídea e os fatores estudados, em pacientes HIV positivos atendidos nos HUOC e HCP

Fatores relacionados	OR (IC(95%))	p-valor
Faixa etária		
≤ 40 anos	1,0	-
> 40 anos	6,57 (2,66 – 16,2)	0,000
Sexo		
Feminino	1,0	-
Masculino	2,76 (1,12 – 6,79)	0,027
Síndrome metabólica		
Não	1,0	-
Sim	2,27 (0,94 – 5,50)	0,070

Conclusão

A análise da população estudada de pacientes HIV positivos com e sem TARV revelou que 42,6% dos pacientes apresentaram aterosclerose carotídea (espessamento e/ou placa), sendo mais prevalente nos pacientes com 40 anos ou mais, do gênero masculino e com escore de Framingham classificados com médio/alto risco cardiovascular e síndrome metabólica.

Os biomarcadores inflamatórios sVCAM-1, o TNF-alfa e o IL6 foram os que apresentaram maior frequência de alterações nos seus níveis normais. Nessa população não se observou associação entre os níveis de biomarcadores e a presença de aterosclerose carotídea.

A prevenção de DCV nos pacientes HIV positivos deveria iniciar com uma conscientização dessa população e dos médicos, controlando periodicamente a hipertensão, o tabagismo, o diabetes, a dislipidemia, o excesso de peso, os hábitos alimentares, visto que, alterados, resultam no aparecimento de escores de Framingham alterados e síndrome metabólica, relacionados com a aterosclerose.

A realização de USG com Doppler de carótidas é útil em pacientes com mais de 40 anos, síndrome metabólica e escore

de Framingham apontando risco cardiovascular intermediário/alto, visto que pode demonstrar a presença de aterosclerose subclínica nesse grupo de maior risco para doença e orientar terapêutica preventiva para DAC.

Coortes prospectivas são necessárias para avaliar o valor preditivo dos biomarcadores, isoladamente ou em combinações, para prever eventos cardiovasculares e para a morte por doença cardiovascular no grupo de infectados pelo HIV.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por Ministério da Saúde do Brasil/ UNESCO e CNPq.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de mestrado de Maria da Conceição Brandão de Arruda Falcão pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Referências

1. World Health Organization (WHO). Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS report on the global aids epidemic 2010. Geneva: UNAIDS 2010.[Accessed in 2011 June 18]. Available on <http://www.unaids.org>.
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST. Boletim Epidemiológico AIDS/DST.2010;7(1). Brasília; 2010.
3. Marins JRP, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. AIDS. 2003;17(11):1675-82.
4. D'Arminio MA, Sabin CA, Phillips A, Sterne J, May M, Justice A, et al. The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. Arch Intern Med. 2005;165(4):416-23.
5. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with Human Immunodeficiency Virus disease. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(7):2506-12.
6. Dubé M, Lipshultz SE, Fichtenbaum CJ, Greenberg R, Shecter AD, Fisher SD. Effects of HIV infection and retroviral therapy on the heart and vasculature. Circulation. 2008;118(2):36-40.
7. Palella FJ Jr, Phair JP. Cardiovascular disease in HIV infection. Curr Opin HIV AIDS. 2011;6(4):266-71.
8. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med. 2007;356(17):1723-35.
9. Silva EFR, Bassichetto KC, Lewi DS. Perfil lipídico, fatores de risco cardiovascular e síndrome metabólica em um grupo de pacientes com AIDS. Arq Bras Cardiol. 2009;93(1):113-8.
10. Monteiro VS, Lacerda HR, Uellendah M, Chang TM, Albuquerque VM, Zirpoli JC, et al. Escore de cálcio na avaliação da aterosclerose em pacientes com HIV/AIDS. Arq Bras Cardiol. 2011;97(5):427-33.
11. Melendez MM, Mcnurlan MA, MynarcikDC, Khan S, Gelato MC. Endothelial adhesion molecule are associated with inflammation in subjects with HIV disease. Clin Infect Dis. 2005;46(5):775-80.

12. Davies MJ, Gordon JL, Gearing AJ, Pigott R, Woolf N, Katz D, et al. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *J Pathol.* 1993;171(3):223-9.
13. Blann AD, McCollum CN. Circulating endothelial cell/leukocyte adhesion molecules in atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 1994;72(1):151-4.
14. Hansson, GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685-95.
15. Mochizuki K, Misaki Y, Mlyavchi R, Takabe S, Shimada M, Miyoshi N, et al. Circulating interleukin - 1 β and interleukin - 6 concentrations are closely associated with γ -glutamyltranspeptidase activity in middle - aged Japanese men without obvious cardiovascular disease. *Metabolism.* 2011;60(7):914-22.
16. Bennet AM, van Maarle MC, Hallqvist J, Morgenstern R, Frostegård J, Wiman B, et al. Association of TNF- α serum levels and TNFA promoter polymorphisms with risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2006;187(2):408-14.
17. Luc G, Arveiler D, Evans A, Amouyel P, Ferrieres J, Bard JM, et al. Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and incident coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis.* 2003;170(1):69-76.
18. Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol.* 2009 ;53 (3):317-33.
19. Ross AC, Rizk N, O` Riordan MA, Droga V, EL Bejjani D, Storer N, et al. Relationship between Inflammatory Markers, Endothelial Activation Markers, and Carotid Intima-Media Thickness in HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(7):1119-27.
20. Ford ES, Greenwald JH, Richterman AG, Rupert A, Dutcher L, Badralmaa Y, et al. Traditional risk factors and D-dimer predict incident cardiovascular disease events in chronic HIV infection. *AIDS.* 2010;24(10):1509-17.
21. Worm SW, Hsue P. Role of biomarkers in predicting CVD risk in the setting of HIV infection? *Curr Opin HIV AIDS.* 2010;5(6):467-72.
22. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107(3):499-511.
23. Baker JV, Duprez D. Biomarkers and HIV-associated cardiovascular disease. *Curr Opin HIV AIDS.* 2010; 5(6):511-16.
24. Triant VA, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51(3):268-73.
25. Libby P, Sukhova G, Lee RT, Galis ZS. Cytokines regulate vascular functions related to stability of the atherosclerotic plaque. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;25(2):9-12.
26. Mangili A, Polak JF, Quach LA, Gerriero J, Wanke CA. Markers of atherosclerosis and inflammation and mortality in patients with HIV infection. *Atherosclerosis.* 2011;214(2):468-73.
27. d`Ettorre G, Paiardini M, Ceccarelli G, Silvestri G, Vullo V. HIV-associated immune activation: from bench to bedside. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2011;27(4):355-64.