

Frequência de Aterosclerose Subclínica em Brasileiros Infectados pelo HIV

Frequency of Subclinical Atherosclerosis in Brazilian HIV-Infected Patients

Péricles Sidnei Salmazo, Silméia Garcia Zanati Bazan, Flávio Gobbi Shiraishi, Rodrigo Bazan, Katashi Okoshi, João Carlos Hueb

Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), Botucatu, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: Aterosclerose e AIDS são importantes problemas de saúde pública. A maior sobrevivência de indivíduos infectados pelo HIV acha-se associada com maior número de eventos cardiovasculares nessa população, mas tal associação ainda não foi completamente esclarecida.

Objetivos: Identificar a frequência de aterosclerose subclínica em pacientes infectados pelo HIV em comparação a controles; analisar as associações entre aterosclerose e variáveis clínicas e laboratoriais, fatores de risco cardiovascular e escore de risco de Framingham (ERF) para doença coronariana.

Métodos: Estudo prospectivo transversal caso-controle avaliando a presença de aterosclerose subclínica em 264 pacientes infectados pelo HIV e 279 controles. A avaliação clínica incluiu ultrassonografia das artérias carótidas, análise da rigidez arterial através da velocidade de onda de pulso (VOP) e *augmentation index* (AIx), exames laboratoriais do sangue periférico e determinação do risco cardiovascular segundo os critérios do ERF. O nível de significância adotado na análise estatística foi $p < 0,05$.

Resultados: Placas foram identificadas em 37% do grupo infectado pelo HIV e em 4% dos controles ($p < 0,001$). A espessura médio-intimal carotídea foi maior no grupo HIV do que nos controles ($p < 0,001$). Pacientes com placa carotídea apresentaram maiores níveis de glicemia de jejum, colesterol total, colesterol da lipoproteína de baixa densidade e triglicérides do que aqueles sem placas. A presença do HIV, ajustada por idade, sobrepeso/obesidade e tabagismo aumentou em quase cinco vezes o risco de placa aterosclerótica carotídea (OR: 4,9; IC95%: 2,5-9,9; $p < 0,001$). Exposição aos inibidores da protease não influenciou a espessura médio-intimal carotídea, não se associou com frequência de placa carotídea e não alterou as características mecânicas do sistema arterial (VOP e AIx).

Conclusões: Pacientes infectados pelo HIV apresentam maior risco de aterosclerose na associação com os clássicos fatores de risco cardiovascular. Tratamento com os inibidores da protease não promove alterações funcionais nas artérias, nem se associa com maior frequência de placas ateroscleróticas carotídeas. O ERF pode ser inadequado para essa população. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(5):402-410)

Palavras-chave: Aterosclerose / complicações; HIV; Doenças Cardiovasculares / mortalidade; Espessura Intima-Média Carotídea; Rigidez Vascular; Fatores de Risco.

Abstract

Background: AIDS as well as atherosclerosis are important public health problems. The longer survival among HIV-infected is associated with 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 to control subjects; to analyze associations between atherosclerosis and clinical and laboratory variables, cardiovascular risk factors, and the Framingham coronary heart disease risk score (FCRS).

Methods: Prospective cross-sectional case-control study assessing the presence of subclinical atherosclerosis in 264 HIV-infected patients and 279 controls. Clinical evaluation included ultrasound examination of the carotid arteries, arterial stiffness by pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (AIx), laboratory analysis of peripheral blood, and cardiovascular risk according to FCRS criteria. The significance level adopted in the statistical analysis was $p < 0.05$.

Results: Plaques were found in 37% of the HIV group and 4% of controls ($p < 0.001$). Furthermore, carotid intima-media thickness was higher in the HIV group than in controls ($p < 0.001$). Patients with carotid plaque had higher fasting glucose, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides than those without plaques. The presence of HIV, adjusted for age, overweight/obesity, and smoking increased by almost fivefold the risk of atherosclerotic carotid plaque (OR: 4.9; 95%CI: 2.5-9.9; $p < 0.001$). Exposure to protease inhibitors did not influence carotid intima-media thickness, was not associated with carotid plaque frequency, and did not alter the mechanical characteristics of the arterial system (PWV and AIx).

Conclusions: HIV-infected patients are at increased risk of atherosclerosis in association with classical cardiovascular risk factors. Treatment with protease inhibitors does not promote functional changes in the arteries, and shows no association with increased frequency of atherosclerotic plaques in carotid arteries. The FCRS may be inappropriate for this population. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(5):402-410)

Keywords: Atherosclerosis / complications; HIV; Cardiovascular Diseases / mortality; Carotid Intima Media Carotideo; Vascular Stiffness; Risk Factors.

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

Correspondência: Silméia Garcia Zanati Bazan •

Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp - Departamento de Clínica Médica. Distrito de Rubião Jr., s/n. CEP 18618-687, Botucatu, SP – Brasil

E-mail: sgzanati@fmb.unesp.br, sgzanati@cardiol.br

Artigo recebido em 03/06/2017, revisado em 17/10/2017, aceito em 12/12/2017

DOI: 10.5935/abc.20180058

Introdução

Ao final de 2012, havia cerca de 35 milhões de indivíduos HIV positivos no mundo. Até junho de 2012, 656.701 casos haviam sido identificados no Brasil desde a detecção do primeiro em São Paulo em 1980, incluindo os 253.706 casos letais entre 1980 e 2011.^{1,2} Em meados da década de 1990, as taxas aumentaram, mas a situação atual indica uma epidemia estável,² com sinais de redução na taxa de mortalidade na última década.¹ Os mais importantes fatores que contribuíram para isso foram a introdução da terapia antirretroviral de alta eficácia (HAART) e o fácil acesso a ela. Entretanto, com o passar dos anos, observou-se que a HAART pode alterar o perfil lipídico dos pacientes, acelerando a aterosclerose.³⁻⁸ Apesar disso, a doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte no mundo (Organização Mundial da Saúde, 2013), além de ser a principal causa de morte evitável.

Há indicação de um possível efeito direto das partículas proteicas virais ou da liberação de proteínas pelas células infectadas nos receptores do endotélio vascular, favorecendo, assim, a presença de pró-coagulantes, ativação plaquetária, diminuição da produção de óxido nítrico a partir da destruição de linfócitos T CD4 (células CD4⁺), e produção de citocinas inflamatórias.^{4,9,10} Publicações recentes indicaram que o efeito viral no endotélio vascular pode contribuir para reduzir o número de células endoteliais primárias, levando a disfunção endotelial e aterosclerose.¹¹

Entretanto, não há consenso quanto à relação entre HAART e aterosclerose, o que pode ser atribuído à complexidade dos fatores envolvidos.^{4-6,8,10,11} Portanto, novas estratégias foram sugeridas para prevenir eventos cardiovasculares, incluindo a pesquisa de aterosclerose subclínica.^{6,12-16}

A espessura médio-intimal carotídea (EMIC) e a presença de placa aterosclerótica (PL) na carótida foram associadas com o escore de risco de Framingham (ERF) para doença coronariana; indivíduos com elevação desse índice apresentam maior risco de desenvolver doença cardiovascular (DCV).¹⁷⁻²⁴ Outro marcador de DCV é a proteína C reativa ultrasensível (PCR-us). Em pacientes HIV positivos, sabe-se que a PCR-us, embora com baixa sensibilidade, é um possível marcador de progressão de doença e aterosclerose.²⁵⁻²⁸

A rigidez arterial é avaliada através de velocidade de onda de pulso (VOP), *augmentation index* (Alx) e pressão na aorta ascendente (PAA), estudados como índices promissores para o diagnóstico de disfunção endotelial precoce.²⁹⁻³² Poucas publicações avaliaram esses índices em pacientes HIV positivos, sendo limitado o número de casos.^{16,29-32}

O presente estudo teve os seguintes objetivos: 1- identificar a frequência de aterosclerose subclínica em pacientes HIV positivos, comparando-a com a de controles; 2- associar o diagnóstico de aterosclerose subclínica com a carga viral, níveis de CD4 e tratamento antirretroviral em pacientes HIV positivos; 3- associar a presença de aterosclerose carotídea com fatores de risco cardiovascular e ERF em pacientes HIV positivos.

Métodos

Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e informado, tendo o protocolo do estudo sido aprovado pelo Comitê de Ética da universidade.

Trata-se de estudo prospectivo transversal caso-controle com pacientes consecutivamente selecionados.

Todos os pacientes infectados pelo HIV do ambulatório de Doenças Infecciosas foram incluídos no estudo. Os critérios de exclusão foram evidência de aterosclerose (entrevista, revisão de prontuário médico e exame físico), idade inferior a 18 anos, gravidez, evidência de outras causas de imunossupressão e falha na obtenção de dados por dificuldades técnicas.

Controles saudáveis foram prospectivamente incluídos.

Coleta de dados

Os pacientes foram convidados a participar do estudo após exposição do projeto na sala de espera em consulta de rotina.

Aqueles que aceitaram foram encaminhados para uma clínica onde receberam mais informação, tiveram suas dúvidas esclarecidas e foram submetidos a entrevista guiada através de questionário estruturado, exame físico e avaliação das carótidas por ultrassonografia, seguindo-se coleta de amostra de sangue para exames laboratoriais.

Informação sobre HAART, tempo desde o diagnóstico e tratamento, carga viral de RNA-HIV e contagem de CD4⁺ e CD8⁺ foram obtidas a partir da revisão dos prontuários médicos. Calculou-se o risco cardiovascular pelo ERF.¹²

Ultrassonografia das carótidas

A ultrassonografia das carótidas foi realizada por um único especialista adequadamente treinado, usando o equipamento Vivid I ou Vivid S6 (General Electric Healthcare, EUA) com transdutor linear de 7.0 MHz e sistema de aquisição de imagem. As imagens foram obtidas e analisadas de acordo com as recomendações do consenso da Sociedade Americana de Ecocardiografia e do Consenso de Mannheim sobre EMIC.^{21,22}

As imagens da EMIC foram obtidas por método automático usando um programa desenvolvido pela GE para determinar a espessura média das artérias carótidas esquerda e direita.

Definiu-se PL como uma estrutura focal que invade a luz arterial em pelo menos 0,5 mm, ou 50% da EMIC circunjacente, ou espessura carotídea > 1,5 mm.²¹

Rigidez arterial

Os índices de rigidez arterial (VOP, Alx e PAA) foram obtidos pelo mesmo operador experiente usando equipamento do sistema Sphygmocor CPV (AtCor Medical, Austrália) e conforme as recomendações vigentes.²⁹

Exames laboratoriais

Uma amostra de sangue após jejum de 12 horas foi obtida de todos os pacientes para analisar PCR-us, glicemia, albumina, hemograma completo, ureia, creatinina, colesterol total (CT), colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e triglicérides (TGL). Estimou-se o colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) através da fórmula de Friedewald para níveis de TGL inferiores a 400 mg/dL.⁷

Análise estatística

Toda a análise estatística foi realizada usando o programa SAS/STAT (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, EUA).

As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média e desvio-padrão, enquanto as variáveis contínuas com distribuição não normal foram expressas como mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram expressas como proporções. Realizou-se o teste de Shapiro-Wilk como teste de normalidade.

Usou-se regressão logística multivariada para estimar as associações entre aterosclerose carotídea e variáveis clínicas.

Usou-se regressão linear múltipla para avaliar as associações entre rigidez arterial e variáveis clínicas ou a presença de aterosclerose carotídea.

O teste de Wilcoxon-Mann-Whitney foi usado para comparar dois grupos de resultados não paramétricos. O teste *t* de Student não pareado foi aplicado para os resultados paramétricos.

Empregou-se ANOVA de uma via para comparar os grupos na classificação do ERF.

Todos os testes eram bicaudais, adotando-se o nível de significância de $p < 0,05$.

Resultados

População do estudo

O estudo incluiu 264 pacientes infectados pelo HIV e 279 voluntários saudáveis (grupo controle). No grupo de infectados pelo HIV, a mediana do tempo desde o diagnóstico de HIV foi de 96 meses (35-149 meses) e da duração do tratamento, 78 meses (15-142 meses). A carga viral variou de indetectável até 397.155 cópias/ml (mediana: indetectável; percentil 75: 253 cópias/ml). A contagem de CD4⁺ variou de 442 até 16.338 células/ μ l (mediana: 1.739 células; intervalo interquartil: 1.350-2.212 células). Dos pacientes infectados pelo HIV, 35 não faziam uso de HAART.

A Tabela 1 mostra as variáveis demográficas e clínicas dos pacientes infectados pelo HIV e dos controles. Comparados aos controles, os pacientes infectados pelo HIV eram 6 anos mais velhos ($43,2 \pm 10,5$ vs. $37,9 \pm 11,5$ anos; $p < 0,001$), tinham 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 incidência de tabagismo ativo (43,6 vs. 16,1%; $p < 0,001$).

A Tabela 2 apresenta as variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes, divididos conforme o tratamento com os inibidores de protease (PI). Aqueles expostos aos PI apresentaram mais longo tempo desde o diagnóstico [140 (74-175) vs. 72,5 (20-120) meses; $p < 0,001$], maior duração do tratamento da doença [124 (56-155) vs. 44 (4-101) meses; $p < 0,001$] e níveis elevados de TGL [190 (119-280) vs. 140 (100-188,5) mg/dL; $p < 0,001$]; no entanto, a exposição aos PI não teve efeito nos níveis de LDL-c, HDL-c, glicemia de jejum, creatinina e PCR-us.

Placas ateroscleróticas carotídeas e espessura médio-intimal carotídea

Placas foram detectadas em 37% do grupo infectado pelo HIV e em 4% do grupo controle ($p < 0,001$), como mostra a Figura 1.

A análise de regressão logística multivariada indicou que a presença do HIV, ajustada por idade, sobrepeso/obesidade e tabagismo, aumentou em quase cinco vezes o risco de PL carotídea (OR 4,9; IC95%: 2,5 a 9,8; $p < 0,001$).

Os pacientes com PL eram 11 anos mais velhos do que os sem PL ($51,4 \pm 9,21$ vs. $40,2 \pm 9,40$ anos, $p < 0,001$) e apresentavam níveis mais altos de glicemia de jejum [90 (78-100) vs. 83 (76,5-90) mg/dl; $p = 0,012$], CT [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; $p < 0,001$], TGL [188,5 (125,5-288,5) vs. 150,5 (108-226) mg/dl; $p = 0,010$] e creatinina [0,80 (0,70-1,10) vs. 0,80 (0,70-0,90) mg/dl; $p = 0,027$].

Os pacientes com PL tinham mais altas pressões arteriais sistólica (PAS: 132 ± 21 vs. 121 ± 16 mmHg; $p < 0,001$) e diastólica (PAD: 83 ± 12 vs. 77 ± 11 mmHg, $p < 0,001$). Além disso, detectou-se PL em cerca de 34% dos homens e em 17,4% das mulheres.

Quanto ao tratamento com PI, a exposição a essa classe de medicamento não foi associada com maior frequência de PL. Entretanto, os resultados mostram significativa interação entre PI e elevação de TGL, embora sem associação com a presença de PL.

Tabela 1 – Variáveis demográficas e clínicas dos pacientes infectados pelo HIV e do grupo controle

Variáveis	grupo HIV (n = 264)	grupo controle (n = 279)	Valor de p
Idade (anos)	43,2 \pm 10,5	37,9 \pm 11,5	< 0,001
Sexo (F/M)	125/139	144/135	0,321
S_ob (sim/não)	135 (51,1%)/129	176 (63,1%)/103	0,005
HAS (sim/não)	28/236	23/256	0,360
Tabagismo (sim/não)	115 (43,6%)/149	45(16,1%)/234	< 0,001
Diabetes (sim/não)	10/254	6/273	0,263
IMC (kg/m ²)	25,5 \pm 4,5	27,4 \pm 5,4	< 0,001
PAS (mmHg)	121 (111;133)	120 (110;130)	0,535
PAD (mmHg)	77 (71;85)	80 (70;80)	0,616

F: feminino; M: masculino; S_ob: sobrepeso/obesidade; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Tabela 2 – Variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes tratados e não tratados com inibidores de protease

Variáveis	PI + (n = 116)	PI - (n = 148)	Valor de p
Tempo desde o diagnóstico (meses)	140 (74;175)	72,5 (20;120)	< 0,001
Duração do tratamento da doença (meses)	124 (56;155)	44 (4;101)	< 0,001
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
TGL (mg/dl)	190 (119;280)	140 (100;188,5)	< 0,001
Glicemia de 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-us (mg/dl)	0,50 (0,30;0,70)	0,50 (0,30;0,80)	0,344

PI +: em uso de inibidores de protease; PI -: sem uso de inibidores de protease; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; TGL: triglicérides; PCR-us: proteína C reativa ultrasensível.

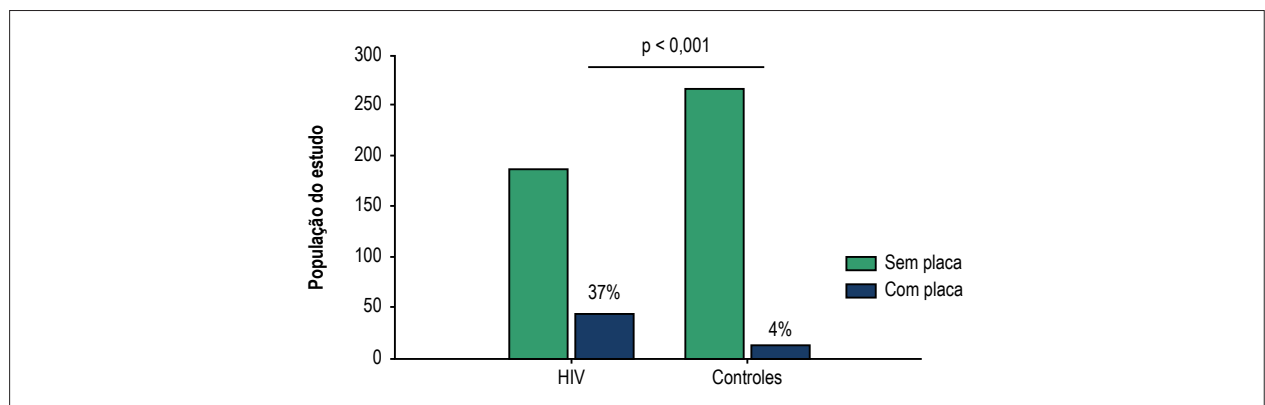


Figura 1 – Frequência de placa carotídea em pacientes infectados pelo HIV e controles.

A Figura 2 ilustra a significativa associação entre idade e EMIC nos dois grupos, indicando que indivíduos mais velhos têm maior EMIC, independentemente da presença de infecção por HIV. No entanto, houve significativa interação entre idade e presença de HIV no sentido de aumentar a EMIC ($p < 0,001$).

Rigidez arterial

Comparando-se pacientes expostos e não expostos aos PI, essa classe de medicamento não teve efeito nas características mecânicas arteriais, expressas por VOP [7,10 (6,20-8,20) vs. 7,20 (6,30-8,40) m/s; $p = 0,727$] e Alx [28 (17-37) vs. 26 (13-38)%; $p = 0,315$]. Além disso, 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 associada com idade ($R = 0,573$, $p < 0,001$), EMIC ($R = 0,449$, $p < 0,001$) e PAS ($R = 0,557$, $p < 0,001$), como mostra a Figura 3.

A associação entre VOP e idade persistiu no modelo corrigido para tabagismo. Entretanto, o tabagismo interagiu com idade para aumentar a VOP ($p = 0,05$). O Alx também se associou com idade ($R = 0,411$, $p < 0,001$), EMIC ($R = 0,274$, $p < 0,001$) e PAS ($R = 0,348$, $p < 0,001$).

O índice de rigidez arterial mostrou-se elevado nos pacientes com PL em comparação àqueles sem PL: VOP [7,90 (7,0-9,5) vs. 6,80 (6,10-8,0) m/s; $p < 0,001$] e Alx [37 (25-42) vs. 24 (12-35)%; $p < 0,001$]. Além disso, pacientes com PL apresentaram mediana de EMIC 0,170 mm maior do que a dos pacientes sem lesão [0,770 (0,680-0,910) vs. 0,597 (0,550-0,690) mm; $p = 0,003$].

Score de risco de Framingham para doença coronariana

Estimou-se o ERF em 252 pacientes infectados pelo HIV. Desses, 207 (82,1%) foram classificados como de baixo risco, 31 (12,3%) como de risco intermediário e 14 (5,56%) como de alto risco para o desenvolvimento de DCV em 10 anos.

Ao reagrupar os pacientes em dois subgrupos, baixo risco (207 pacientes) e risco intermediário/alto (45 pacientes), a frequência de PL foi de 18,2% e 62,8% ($p < 0,001$), respectivamente, como mostra a Figura 4.

Indivíduos de baixo-risco foram 11 anos mais jovens do que os seus correspondentes de risco intermediário/alto ($52,5 \pm 10,3$ anos; $p < 0,001$).

Em comparação com o subgrupo de baixo risco, o de risco intermediário/alto apresentou maior EMIC [0,780 (0,710-0,935) vs. 0,605 (0,550-0,710) mm; $p < 0,001$],

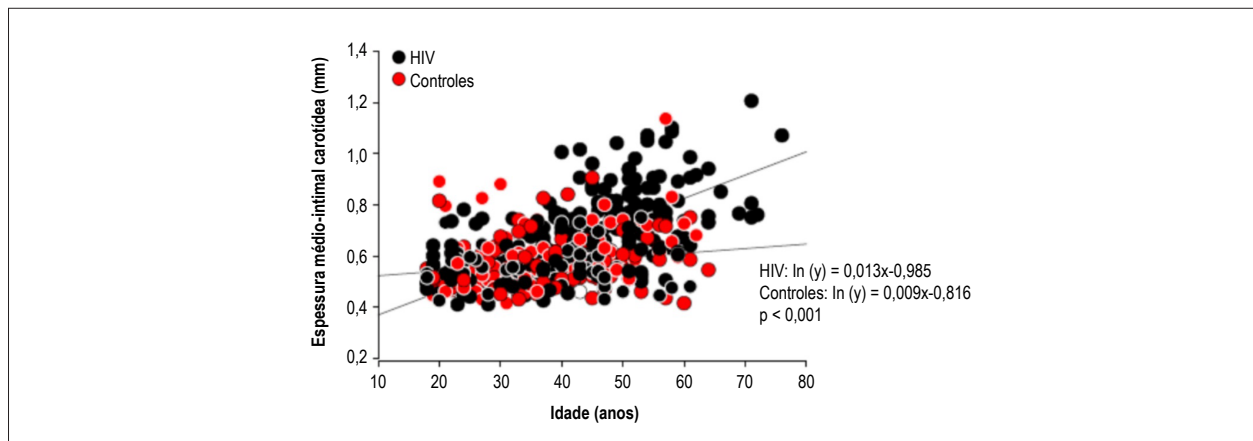


Figura 2 – Associação entre espeçura médio-intimal carotídea e idade nos grupos controle e de infectados pelo HIV.

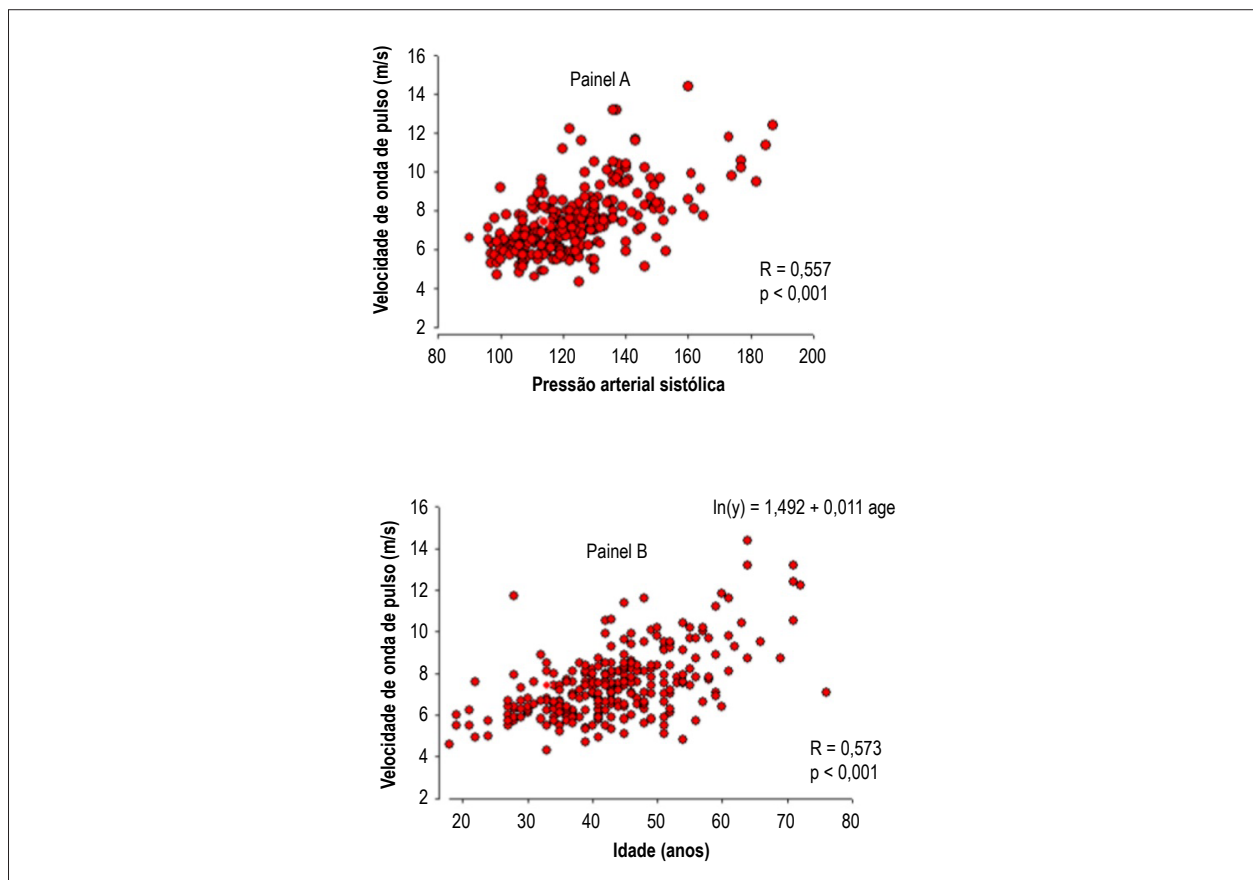


Figura 3 – Associação entre velocidade de onda de pulso e pressão arterial sistólica (painel A) e idade (painel B).

VOP [8,45 (7,15-10,05) vs. 6,90 (6,10-8,00) m/s; $p < 0,001$], CT [223 (188-253) vs. 182 (155-208) mg/dl; $p < 0,001$], LDL-c [130 (103-151) vs. 97.1 (79.6-126) mg/dl; $p < 0,001$], TGL [222 (160-309) vs. 143 (102-208) mg/dl; $p < 0,001$], glicemia de jejum [90 (80-102) vs. 83 (76-90) mg/dl; $p = 0,002$] e creatinina sérica [0,90 (0,70-1,10) vs.

0,80 (0,70-0,90) mg/dl; $p < 0,001$], e mais baixo HDL-c [38 (32-45) vs. 46 (37-56) mg/dl; $p = 0,002$].

Dos 207 indivíduos de baixo risco, 83 apresentaram LDL-c inferior a 130 mg/dl e não usavam PI, e, em 14 (16,9%) desses, diagnosticou-se PL carotídea ($p = 0,036$).

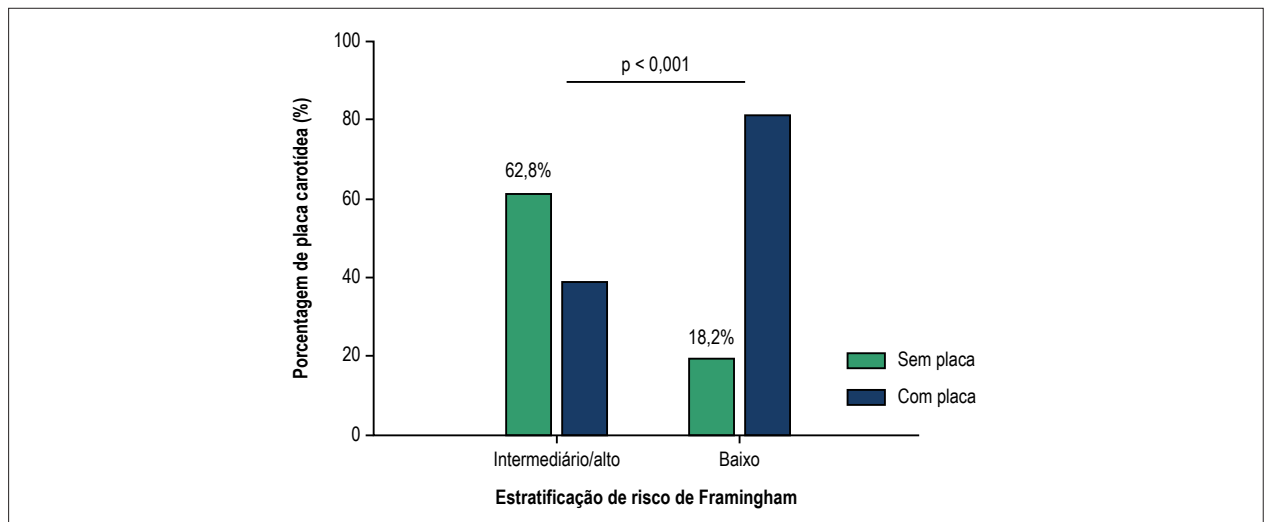


Figura 4 – Frequência de placas em pacientes HIV positivos de acordo com a estratificação de risco de Framingham.

Discussão

Segundo os dados do Ministério da Saúde do Brasil, a prevalência de sobrepeso na população geral é de cerca de 50%, enquanto a de obesidade varia de 12% a 17%.³³ Na população infectada pelo HIV, alguns estudos relataram uma prevalência de alteração da distribuição de gordura de cerca de 50%, com dados altamente variados sobre lipodistrofia (20-80%) e obesidade em 4-14%.^{34,35} Neste estudo, o IMC foi menor no grupo infectado pelo HIV do que no controle ($25,5 \pm 4,5$ vs. $27,4 \pm 5,4$ kg/m²). A frequência de sobrepeso e obesidade foi 51,1%, similar à da literatura e menor do que a do grupo controle (63,1%).

A literatura mostra maior frequência de tabagismo, quando comparada com a da população geral, entre infectados pelo HIV, chegando a 50%.^{36,37} Confirmamos isso na nossa série, encontrando tabagismo ativo em 43,6% dos pacientes e 16,1% do grupo controle ($p < 0,001$). O tabagismo teve efeito na EMIC apenas no grupo controle. Esse resultado poderia sugerir que os pacientes infectados pelo HIV tenham outros fatores aterogênicos que neutralizariam os efeitos do tabagismo na EMIC, com tendência a aumentá-la, independentemente do tabagismo.

O LDL-c mostrou-se associado com idade ($R = 0,252$, $p < 0,001$) e tempo desde o diagnóstico de infecção pelo HIV ($R = 0,293$; $p = 0,041$), em direta associação com níveis séricos elevados.

Tais resultados sugerem que a aterosclerose na população infectada pelo HIV seja influenciada por outros fatores de risco relacionados à infecção, além de apresentar características similares às do processo classicamente descrito em outras populações.^{4-6,8,10,11}

As PL foram observadas em 37% dos indivíduos infectados pelo HIV, um pouco menor do que os 55% relatados em algumas publicações.^{18,19,37}

Este estudo descobriu que a presença do HIV produziu um aumento de quase cinco vezes no risco de PL carotídea no modelo ajustado por idade, sobrepeso/obesidade e tabagismo.

Podemos, portanto, supor que a presença de infecção pelo HIV seja fator que contribua para o desenvolvimento de aterosclerose, além dos tradicionais fatores de risco, o que está em concordância com outros estudos.^{10,11,15,18,38}

Não houve associação entre a presença de PL carotídea e o tempo desde o diagnóstico ou duração do tratamento, circunferência abdominal, IMC, HDL-c e contagem de células CD4⁺ ou CD8⁺. Outros estudos relataram resultados semelhantes, sugerindo que o maior risco de aterosclerose na presença de infecção pelo HIV não se acha diretamente associado ao tempo desde o diagnóstico, mas às condições envolvidas com a infecção pelo HIV.^{10,38,39}

Os pacientes com PL eram 11 anos mais velhos do que aqueles sem PL, além de serem predominantemente do sexo masculino. Glicemia de jejum, CT, LDL-c e TGL foram significativamente mais altos nos pacientes com diagnóstico de PL. Pacientes com PL em comparação àqueles sem PL, apresentaram elevação de PAS e de PAD de 10 e 6 mmHg, respectivamente. Tais resultados estão de acordo com os de outros estudos e reforçam o conceito de que a aterogênese em pacientes infectados pelo HIV segue os clássicos fatores de risco descritos em outras populações.^{4,20,37,38}

Nossos resultados indicam que indivíduos mais idosos têm maior EMIC, independentemente da presença de infecção pelo HIV; entretanto, observou-se uma interação entre idade e presença de infecção pelo HIV para aumentar a EMIC ($p < 0,001$). Ainda que o tempo desde o diagnóstico não afete a frequência de PL, parece que a infecção pelo HIV incrementa o efeito da idade sobre a EMIC. Nesse caso, indivíduos mais jovens com infecção pelo HIV poderiam apresentar alterações vasculares compatíveis com as de pacientes mais idosos. É importante compreender esse comportamento ao fazer a triagem de aterosclerose em pacientes infectados pelo HIV, pois o efeito protetor da idade mais jovem teria menor relevância.

No grupo infectado pelo HIV, a EMIC associou-se com idade ($p < 0,001$), IMC ($p = 0,053$), LDL-c ($p = 0,005$) e

creatinina sérica ($p = 0,004$), o que também foi relatado em outros estudos.^{17-19,37,40} Não houve associação com gênero, tabagismo, diabetes, hipertensão, terapia com estatina, HDL-c e TGL. É importante ressaltar que mesmo que os vasos tenham PL, a EMIC pode ser normal, significando que o aumento da espessura médio-intimal e as PL não são necessariamente processos diretamente associados. Entretanto, ambos refletem a presença de disfunção endotelial e considera-se que favoreçam eventos cardiovasculares.¹⁷⁻²³

O tratamento com PI mostrou significativa interação com idade e tempo desde o diagnóstico de infecção pelo HIV para aumentar TGL. Além disso, a exposição aos PI não se associou com maior frequência de PL, estando de acordo com estudos recentes.^{3,5,6,8,10,15,37-39}

No nosso estudo, a HAART correlacionou-se com um perfil lipídico desfavorável, mas sem interferir na frequência de PL ou rigidez arterial.

A VOP associou-se diretamente com idade, EMIC e PAS. Tais resultados são consistentes com os de recentes estudos que descrevem a associação de índices de rigidez arterial com idade, hipertensão e doença vascular.²⁹⁻³¹ Além disso, o Alx apresentou associação direta com idade, EMIC e PAS, não havendo interação entre idade e tabagismo para aumentar o Alx.

A elevação da VOP e do Alx em pacientes com PL sugere que a aterosclerose esteja associada com alterações funcionais nos vasos; vasos mais rígidos têm maior risco de desenvolver PL. Além disso, pacientes com PL apresentaram maior EMIC do que aqueles sem lesões, reforçando a hipótese de que EMIC e aterosclerose estejam associadas, mesmo quando se exclui a natureza evolutiva de uma alteração sobre a outra.

Este estudo incluiu 207 pacientes classificados através do ERF como de baixo risco (82,1%), 31 como de risco intermediário (12,3%) e 14 como de alto risco (5,56%). A literatura mostra que quanto maior o ERF, maior a EMIC.²³

Quanto à idade, os pacientes mais jovens apresentaram ERF mais baixos. Isso está de acordo com o conceito de que o ERF, quando aplicado a jovens, pode resultar em baixo risco sem implicar que tais indivíduos não tenham risco de eventos cardiovasculares futuros. É importante notar que quase 20% dos pacientes de baixo risco têm PL carotídea.

O subgrupo de risco intermediário/alto, ao ser comparado àquele classificado como de baixo risco pelo ERF, apresentou perfil lipídico desfavorável com baixos níveis de HDL-c e elevados de CT e LDL-c, como descrito na literatura, mas sem diferença quanto à PCR-us.^{12,15,25,26} Além disso, os indivíduos classificados como de risco intermediário/alto apresentaram maior espessura médio-intimal e VOP ($p < 0,001$), consistente com a hipótese de maior chance de doença vascular no grupo.

Placas foram detectadas em 16% dos pacientes não tratados com PI e que apresentavam LDL-c inferior a 130 mg/dl. Tal resultado, associado à presença de PL em quase 20% dos pacientes de baixo risco segundo o ERF, indicaria que eles teriam risco de desenvolver aterosclerose. Logo, o grupo com tais características estaria sujeito a eventos cardiovasculares maiores, como infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico, mesmo sem sintomas.

A IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose recomenda que a avaliação de risco

cardiovascular de pacientes infectados pelo HIV deve ser realizada com a avaliação do perfil lipídico e ERF.¹² Pacientes classificados como de baixo risco têm níveis lipídicos normais e não usam HAART, devendo ser submetidos a reavaliação cardiovascular em 2 anos. Para aqueles em uso de HAART, recomendam-se reavaliações um mês após o início da terapia e, então, a cada três meses.

Percebe-se que os critérios estabelecidos pela diretriz não consideram os riscos desta população particular de infectados pelo HIV, e que tais pacientes não têm sido adequadamente e especificamente avaliados para a detecção precoce de DCV.

Limitações

Este estudo apresenta algumas limitações. Os dados são apenas observacionais. Há uma lacuna entre a população deste estudo e a do Framingham na descrição original do escore de risco. Os determinantes fisiopatológicos das condições multifatoriais envolvidas na associação entre infecção pelo HIV ou uso de HAART e aterosclerose não foram analisados nesse estudo. Obteve-se a informação sobre DCV prévia e outras causas de imunossupressão a partir apenas da revisão dos prontuários médicos, sem avaliação específica para cada condição.

Conclusões

Os dados sugerem que pacientes infectados pelo HIV apresentam maior risco de aterosclerose em associação aos clássicos fatores de risco cardiovascular. Além disso, a HAART interage com o tempo desde o diagnóstico de infecção pelo HIV e a idade do paciente para modificar os níveis lipídicos, mas não se associa com maior frequência de PL e não promove alterações funcionais nas artérias. O tabagismo, mais prevalente na população infectada pelo HIV, influencia o efeito da idade nas propriedades mecânicas das artérias, podendo desempenhar efeito aterogênico adicional nesses pacientes. O ERF pode ser inapropriado para essa população.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Salmazo PS; Obtenção de dados: Salmazo PS, Shiraishi FG; Análise e interpretação dos dados: Salmazo PS, Bazan SGZ, Shiraishi FG, Bazan R, Okoshi K, Hueb JC; Análise estatística: Bazan SGZ, Bazan R; Redação do manuscrito: Salmazo PS, Bazan SGZ, Shiraishi FG, Bazan R; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Okoshi K, Hueb JC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Péricles Sidnei Salmazo pela Faculdade de Medicina de Botucatu.

Trabalhos experimentais envolvendo seres humanos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu sob o número de protocolo CEP: 3451-2010. Todos os

procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites virais. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS-2013;2(1). Brasília; 2013.
2. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Geneva: UNAIDS; 2013.
3. 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(2):407-12. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.026.
4. Bonilla H, 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(3):177-80. doi: 10.1097/IPC.0b013e31828262f3.
5. Barbaro G. HIV infection, highly active antiretroviral therapy and the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 2003;60(1):87-95. doi: https://doi.org/10.1016/S0008-6363(02)00828-3.
6. 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(22):1826-35. doi: 10.1136/hrt.2009.177774.
7. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. [Brazilian Guidelines on dyslipidemias and prevention of atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 Suppl 1):1-20. doi: http://dx.doi.org/10.5935/abc.20135010.
8. Goodman A. Accelerated atherosclerosis in HIV-positive patients may be due to disease, not treatment. 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 2010 Sept 12-15; Boston (Massachusetts). Abstract H-220.
9. Zaman AG, Helft G, Worthley SG, Badimon JJ. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2000;149(2):251-66. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150(99)00479-7.
10. 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(13):1615-24. doi: 10.1097/QAD.0b013e328300581d.
11. da Silva EF, Fonseca FA, França CN, Ferreira PR, Izar MC, Salomão R, et al. Imbalance between endothelial progenitors cells and microparticles in HIV-infected patients naive for antiretroviral therapy. *AIDS*. 2011;25(13):1595-601. doi: 10.1097/QAD.0b013e32834980f4.
12. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afione Neto A, Souza AD, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2007 Apr;88 Suppl 1:2-19. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2007000700002.
13. 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(5):522-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000136993.34344.41.
14. Schambelan M, Wilson P, Yarasheski K, Cade WT, Dávila-Román V, D'Agostino RB Sr, et al. Development of appropriate coronary heart disease risk prediction models in HIV-infected patients. *AHA conference proceedings*. *Circulation*. 2008;118(2):e48-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.189627.
15. Hsue PY, Waters DD. What a cardiologist needs to know about patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation*. 2005;112(25):3947-57. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.546465.
16. HIV and Cardiovascular Disease: annual update. California: Annenberg Center for Health Sciences at Eisenhower, American Academy of HIV Medicine, Clinical Care Options-HIV; 2010. p. 1-23.
17. 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(4):701-14. doi: 10.1016/j.ahj.2010.06.029.
18. 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(14):1841-9. doi: 10.1097/QAD.0b013e32832d3b85.
19. 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(13):1603-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000124480.32233.8A.
20. 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(9):1137-45. doi: 10.1097/QAD.0b013e32811ebf79.
21. Stein J, Korcarz C, Hurst R, Lonn E, Kendall C, Mohler E, et al; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. 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(2):93-111. doi: 10.1016/j.echo.2007.11.011.
22. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(1):75-80. doi: 10.1159/000097034.
23. Touboul PJ, Vicaut E, Labreuche J, Belliard J, Cohen S, Kownator S, et al; PARC study participating physicians. Correlation between the Framingham risk score and intima media thickness: the Paroi Artérielle et Risque Cardio-vasculaire (PARC) study. *Atherosclerosis*. 2007;192(2):363-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.017.
24. 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(15):1600-7. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.075.
25. 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(16):1955-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000125690.80303.A8.

26. 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(11):1349-53. doi: 10.1161/01.CIR.0000120707.98922.E3.
27. Anjos T, Domingos H, Lopes F. High-sensitivity C-reactive protein in patients with metabolic syndrome: comparison between patients with AIDS and the general population. *Rev Bras Cardiol*. 2012; 25(1):19-25.
28. 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(1):64-70. doi: 10.1001/archinte.166.1.64
29. Laurent S, Cockcroft J, Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl254.
30. Mota-Gomes MA, Feitosa AM, Brandão MC, Chaves H. Augmentation index - novo preditor de risco cardiovascular. *Rev Bras Hipertens*. 2006;13(1):63-4.
31. Nürnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Saez A, Wenzel R, Philipp T, Schäfers R. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002;20(12):2407-14. doi: 10.1097/01.hjh.0000045501.82010.fa.
32. Mulders TA, Van den Bogaard B, Bakker A, Trip MD, Stroes ES, Van den Born BJ, et al. Arterial stiffness is increased in families with premature coronary artery disease. *Heart*. 2012;98(6):490-4. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300999.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.
34. Kroll AF, Sprinz E, Leal SC, Labrêa Mda G, Setúbal S. Prevalence of obesity and cardiovascular risk in patients with HIV/AIDS in Porto Alegre, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56(2):137-41. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302012000200007.
35. Silva EF, Bassichetto KC, Lewi DS. Lipid profile, cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in a group of AIDS patients. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(2):113-8. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2009000800008.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV - Suplemento II. Brasília; 2010. p.1-28.
37. Depairon M, Chessex S, Sudre P, Rodondi N, Doser N, Chave J, et al; Swiss HIV Cohort Study. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals - focus on protease inhibitor therapy. *AIDS*. 2001;15(3):329-34. PMID: 11273212.
38. 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(13):1589-99. doi: 10.1097/QAD.0b013e328306a6c5.
39. Hsue PY, Hunt PW, 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(9):1059-67. doi: 10.1097/QAD.0b013e32832b514b.
40. 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(5):651-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898585.

