

Efeito da terapia antirretroviral e dos níveis de carga viral no complexo médio-intimal e no índice tornozelo-braço em pacientes infectados pelo HIV

Antiretroviral therapy effect in the intima-medio complex and ankle-brachial index in patients infected by HIV

Emmanuelle Tenório Albuquerque Madruga Godoi¹, Carlos Teixeira Brandt², Jocelene Tenório Albuquerque Madruga Godoi³, Heloísa Ramos Lacerda⁴, Valéria Maria Gonçalves de Albuquerque⁵, Josefina Cláudia Zirpoli⁶, Juannicelle Tenório Albuquerque Madruga Godoi⁷, Camila Sarteschi⁸

Resumo

Objetivos: Identificar precocemente a prevalência de aterosclerose, por causa do espessamento do complexo médio-intimal das carótidas comuns e do índice tornozelo-braço. Essas medidas foram relacionadas com os fatores de risco clássicos de aterosclerose e os específicos dos infectados pelo HIV (tempo de doença, tempo de tratamento, tipo de tratamento, tipo de terapia antirretroviral utilizada, CD4 e carga viral).

Métodos: Setenta casos infectados com o HIV foram avaliados pela medida automática do complexo médio-intimal nas carótidas e do índice tornozelo-braço. Consideraram-se os fatores de risco clássicos de aterosclerose (idade, sexo, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, obesidade e história familiar de evento cardiovascular), as medidas antropométricas e as variáveis relacionadas ao HIV. O nível de significância assumido foi de 5%.

Resultados: O tempo médio de diagnóstico do HIV foi de 104,9 meses e de tratamento foi de 97,9 meses. Quanto ao tipo de tratamento, 47 (67,1%) fizeram uso de inibidor de protease por mais de seis meses e 36 (51,4%) estão em uso atualmente. O índice tornozelo-braço estava aumentado em um único paciente (0,7%) e não se evidenciou espessamento do complexo médio-intimal em nenhum indivíduo. Não existiu associação significativa da medida do complexo médio-intimal da carótida comum direita com nenhuma das variáveis analisadas.

Conclusões: Indivíduos jovens, sob o uso de terapia antirretroviral por cinco anos ou mais, não apresentaram espessamento do complexo médio-intimal ou aumento do índice tornozelo-braço. Não houve diferença do espessamento do complexo médio-intimal associada ao tipo de esquema antirretroviral utilizado ou nível de carga viral.

Palavras-chave: aterosclerose; índice tornozelo-braço; anti-retrovirais.

Abstract

Objectives: To precociously identify the prevalence of atherosclerosis caused by thickening of the intima-media complex of the common carotid arteries and of the ankle brachial index. These measurements were associated with the classical risk factors of atherosclerosis and the specific factors of those infected by HIV (duration of disease, length of treatment, kind of treatment, kind of antiretroviral therapy used, CD4 and viral load).

Methods: Seventy cases infected by HIV were assessed by automatic measurement of the intima-media complex in the carotids and of the ankle brachial index. The classical risk factors of atherosclerosis (age, gender, systemic arterial hypertension, smoking, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, obesity, and family history of cardiovascular events), anthropometric measurements and the variables related to HIV were taken into consideration. The adopted level of significance was 5%.

Trabalho realizado no Programa de Prevenção, Controle e Tratamento da AIDS do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) – Recife (PE), Brasil.

¹ Doutoranda em Cirurgia pelo Centro de Ciências da Saúde (CCS) da UFPE – Recife (PE), Brasil; Especialista em Angiologia pela Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vasculiar; Especialista em USG Doppler pelo Colégio Brasileiro de Radiologia e pela Universidade Paul Sabatier – Toulouse, França.

² Professor Titular de Cirurgia Pediátrica do Departamento de Cirurgia do CCS-UFPE – Recife (PE), Brasil.

³ Professora-associada do Departamento de Medicina Clínica do CCS-UFPE – Recife (PE), Brasil.

⁴ Professora Adjunta do Departamento de Medicina Clínica do CCS-UFPE – Recife (PE), Brasil.

⁵ Professora-assistente da Universidade de Pernambuco (UPE); Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da UFPE – Recife (PE), Brasil.

⁶ Cardiologista; Especialista em Epidemiologia pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz); Doutoranda do Programa de Medicina Tropical – Recife (PE), Brasil.

⁷ Aluna da Graduação do Curso de Medicina da UFPE – Recife (PE), Brasil.

⁸ Estatística; Especialista em Epidemiologia pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP) – São Paulo (SP), Brasil.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Conflito de interesse: nada a declarar.

Submetido em: 25.03.11. Aceito em: 11.01.12.

J Vasc Bras. 2012;11(2):123-131.

Results: The mean time of HIV diagnosis was 104.9 months, mean duration of treatment was 97.9 months. As regard to the type of treatment, 47 (67.1%) used protease inhibitor for more than six months and 36 (51.4%) are using it recently. The ankle brachial index was increased in one patient (0.7%), and the intima-media complex was not thickened in any individual. There was no significant association of the measurement of the intima-media complex of the right common carotid with any of the variables analyzed.

Conclusions: Young individuals under the use of antiretroviral therapy for five years or more did not show increase in thickness of the intima-media complex or increase in the ankle brachial index, and there was no difference in the intima-media complex thickness associated with the therapeutical scheme of antiretroviral used or the viral load level.

Keywords: atherosclerosis; ankle brachial index; anti-retroviral agent.

Introdução

Indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) têm condição de vida diferente da população livre da infecção, no que diz respeito à morbimortalidade por aterosclerose precoce e aos eventos cardiovasculares a ela associados¹⁻⁴.

A aterosclerose representa uma das maiores causas de morbimortalidade no mundo. A baixa expectativa de vida deve-se, sobretudo, ao infarto agudo do miocárdio (IAM) e ao acidente vascular cerebral (AVC)^{5,6}.

A ultrassonografia permite a identificação das alterações parietais nas artérias e possibilita a avaliação da progressão da doença aterosclerótica e da resposta ao tratamento⁷. Alterações na parede arterial ocorrem insidiosamente e antecedem os eventos clínicos, que são consequência da doença aterosclerótica avançada. As alterações arteriais, mesmo iniciais, podem ser visualizadas no modo-B da ultrassonografia, por meio da avaliação e da medida do complexo médio-intimal (CMI)^{8,9}. Essa é usada em estudos epidemiológicos e de estratificação de risco cardiovascular, como marcador subclínico de aterosclerose. Pode funcionar como importante preditor de eventos morbidos, tendo como vantagem a reprodutibilidade do método^{7,10,11}.

A terapia antirretroviral potente (TARV) produziu melhora na qualidade e aumento na expectativa de vida dos pacientes infectados pelo HIV¹²⁻¹⁵. Esta terapia, porém, tem sido associada a uma variedade de efeitos adversos pró-aterogênicos, e suas consequências muitas vezes são fatais^{3,16-19}. A mortalidade aumentada por eventos cardiovasculares em indivíduos jovens com HIV, muitas vezes sem fatores de risco clássicos para a aterosclerose, é motivo de preocupação e objeto de novos estudos^{1-3,20}. A gênese da aterosclerose nesses indivíduos não está completamente esclarecida. Alguns autores sugerem que a classe de medicação, denominada inibidores de proteases (IP), pode estar associada à aterosclerose precoce e a eventos cardiovasculares^{4,21,22}. Não está claro qual a real contribuição da TARV e do HIV no

aumento do risco de doença cardiovascular. Possíveis fatores desencadeantes são: o estado pró-inflamatório, determinado pela infecção viral; o efeito direto ou mediado por alterações metabólicas desencadeadas pelos antirretrovirais (ARV), particularmente os IP; estado de imunodeficiência ou ainda a associação destes.

Dentre os ARV, os IP estão mais frequentemente associados à dislipidemia e à resistência à insulina, apesar de medicamentos de outras classes, como inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeos/nucleosídeos (ITRN) e inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleotídeos/nucleosídeos (ITRNN), estarem implicados em distúrbios metabólicos e eventos coronarianos agudos. Os IP e, em menor importância, os ITRN parecem estar envolvidos nos efeitos metabólicos diretos e indiretamente na lipodistrofia²¹⁻²⁵.

O CMI pode ser usado como um preditor de doença aterosclerótica em artérias coronárias, independente dos fatores de risco clássicos: idade, sexo, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, diabetes e história familiar positiva de doença arterial coronariana (DAC)^{8,26-28}. O estudo do CMI também vem sendo realizado em pacientes com HIV/AIDS na investigação de fatores de risco para aterosclerose como marcador precoce, na tentativa de avaliar fatores específicos relacionados à infecção e à terapia²⁹⁻³².

O índice tornozelo-braço (ITB) é um método não-invasivo, de alto valor preditivo para doença arterial periférica e tem associação significativa com o risco de mortalidade cardiovascular; tem custo baixo e já é validado na população geral^{15,33}. A redução do ITB a valores inferiores a 0,9 está associada ao significativo aumento do risco cardiovascular, particularmente por IAM e AVC, independente dos outros fatores de risco^{34,35}. O aumento do ITB ($\geq 1,3$) deve-se mais à alteração de complacência arterial do que à estenose, que seria responsável por uma diminuição do ITB. A alta prevalência do ITB elevado em pacientes com HIV pode ser mediada pelo envolvimento da elasticidade vascular, assim como pela formação de placas de ateroma¹⁵.

Considerando que a detecção precoce de aterosclerose nos indivíduos com HIV/AIDS possibilitaria tratar previamente pacientes com maior risco de desenvolver eventos cardiovasculares, o estudo ora proposto visou identificar precocemente a prevalência e a análise de aterosclerose por causa do espessamento do CMI das carótidas comuns e do ITB. Essas medidas foram relacionadas com os fatores de risco clássicos da aterosclerose e os fatores específicos dos infectados pelo HIV (tempo de doença, tempo de tratamento, tipo de tratamento antirretroviral e tipo de terapia antirretroviral utilizada).

Métodos

O estudo foi prospectivo, observacional, analítico, de delineamento transversal e comparativo entre os grupos. Foram selecionados, consecutivamente, 70 indivíduos adultos portadores de AIDS no momento da consulta de rotina. Estes tinham até 50 anos e estavam inscritos no Programa de Prevenção, Controle e Tratamento da AIDS do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). A coleta de dados foi realizada no período de agosto a outubro de 2009. Foram incluídos indivíduos com pelo menos cinco anos de tratamento com TARV, sem antecedentes de diabetes ou doenças cardiovasculares – angina do peito, IAM, AVC ou doença da artéria periférica (DAP), nem internamento nos últimos dois meses.

Para todos os pacientes aplicou-se o termo de consentimento livre e esclarecido. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFPE. O Protocolo de Coleta de Dados foi composto de questionário clínico. O exame ultrassonográfico e a medida do ITB foram realizados por pesquisadora “cega” em relação às informações clínicas dos pacientes.

Participantes do estudo foram interrogados quanto aos fatores de risco clássicos para aterosclerose: HAS, tabagismo, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, história familiar de evento cardiovascular – IAM, angina, AVC ou DAP. Para a avaliação de obesidade, realizou-se o cálculo do índice de massa corpórea (IMC) e da circunferência abdominal (CA)^{36,37}.

A avaliação ultrassonográfica do CMI das artérias carótidas foi realizada no modo B do equipamento Vivid *i* compacto da General Electric® (GE), com sonda linear (4–10 MHz). As carótidas comuns foram avaliadas antes de suas bifurcações e as internas nos seus 2 cm iniciais, ambas bilateralmente. A medida do CMI foi realizada na parede posterior do vaso estudado em área livre de placa e foi definida como sendo a distância entre duas linhas

ecogênicas, representadas pela interface lúmen-íntima e média-adventícia da parede arterial. A medida automática do CMI foi realizada nas carótidas comuns direita e esquerda, com *software* que determina as medidas média, máxima e mínima (Figura 1). Neste mesmo sítio, foram realizadas três medidas manuais, sendo possível o cálculo da média aritmética da medida manual nas carótidas comuns direita e esquerda, bem como as medidas máxima e mínima (Figura 2). Nas carótidas internas direita e esquerda, realizou-se medida manual. Foi definido como padrão-ouro^{8,38} a média da medida automática da carótida comum direita (CCD). Como a população estudada tinha até 50 anos, o CMI foi considerado espessado se $>0,8$ mm³⁹. Considerou-se a presença de placa quando demonstrado um espessamento do CMI $>1,5$ mm^{8,40}.

O ITB foi calculado após aferição da pressão nos tornozelos direito e esquerdo, que foi realizada sob visão direta das artérias. Para aferição da pressão arterial nos membros superiores (MMSS) e inferiores (MMII), utilizou-se aparelho esfigmomanômetro Becton Dickinson® e aparelho de Doppler colorido compacto da marca GE, modelo Vivid *i*. Em seguida, realizou-se avaliação segmentar, por ultrassonografia Doppler, das artérias tibial posterior e dorsal dos pés, os indivíduos apresentaram fluxo trifásico. Procedeu-se, então, à aferição das pressões nos tornozelos em artérias tibiais posteriores. O ITB foi calculado dividindo a pressão sistólica do tornozelo pela maior pressão sistólica braquial. O valor do ITB considerado normal foi de 0,9 a 1,3; sendo $>1,3$ artérias incompressíveis e $<0,9$ DAP^{34,35}.

Para avaliação da reprodutibilidade do método utilizado, a medida do CMI por ultrassonografia foi realizada por dois observadores independentes, que mediram o CMI das carótidas de 20 pacientes.

Definição das variáveis relacionadas ao HIV

As variáveis estudadas para posterior correlação com a média da medida do CMI em CCD foram: tempo de HIV, tempo de tratamento com ARV, uso de ARV com IP, uso irregular de ARV, uso de IP por mais de seis meses, classe atual de ARV, tipo de esquema ARV atual, carga viral (CV) atual, maior CV, CD4 recente, menor CD4 e número de esquemas utilizados. O tempo de diagnóstico do HIV foi considerado em meses e todos tinham pelo menos 60 meses de diagnóstico, sendo o tempo dividido em quatro períodos (60 a 84, 85 a 108, 109 a 132 e mais de 132 meses). O tempo de tratamento com ARV foi considerado em meses e todos tinham no mínimo 60 meses de tratamento. O uso de ARV com IP, o uso irregular de ARV e o uso de

IP por mais de seis meses foram variáveis qualitativas, e as informações foram obtidas nos prontuários e no relatório da farmácia. A classe atual de ARV usada para o tratamento foi dividida em quatro grupos: 2ITRN + 1ITRNN; 2ITRN + 1IP; ITRN + ITRNN + IP e outros. O tipo de esquema atual também pode ser subdividido em esquemas contendo IP com ritonavir (IP/r), outros contendo IP sem ritonavir (IP s/r) e outros sem IP.

Foram consideradas a CV mais elevada e a atual, a qual foi avaliada quantitativamente e dividida em quatro grupos: indetectável (menor que 50 cópias/mL); baixa (menor que 10.000 cópias/mL); moderada (entre 10.000 e 100.000 cópias/mL) e alta (>100.000 cópias/mL).

Foi considerado o CD4 (contagem de linfócitos) mais baixo ao longo da vida do paciente e o atual, que foi avaliado quantitativamente e classificado em risco: baixo (menos de 500 células/mm³); moderado (entre 200 e 500 células/mm³) e grave (menos de 200 células/mm³).

Análise estatística

As variáveis qualitativas foram expressas pela distribuição de frequências e as quantitativas como médias, medianas, desvio padrão, mínimo e máximo.

Para comparação dos valores do CMI na CCD média automática com as variáveis quantitativas, aplicou-se o coeficiente de correlação de Pearson. Para as qualitativas, o teste *t* de Student e a análise de variância (ANOVA) foram utilizados.

O nível de significância assumido foi de 5%. Os cálculos estatísticos foram realizados no *software* SPSS for Windows, versão 12.0 – *Statistical Package for the Social Science*.

Características da amostra

A casuística foi constituída por 70 indivíduos com AIDS. A Tabela 1 apresenta o perfil amostral para variáveis biológicas e socioeconômicas. A população foi predominantemente (60%) do sexo masculino, a média de idade foi de 40,5 anos, todos tinham pelo menos cinco anos de diagnóstico e de tratamento com ARV. O tempo médio de diagnóstico do HIV foi de 104,9 meses (variou de 60 a 228), sendo 25 (35,7%) com tempo de 60 a 84 meses e 9 (12,9%), mais de 132 meses. O tempo médio de tratamento foi de 97,9 meses (variou de 60 a 180). Quanto ao tipo de tratamento, 49 (70,0%) fizeram ou estão em uso de ARV com a classe de IP, sendo que 47 (67,1%) fizeram uso por mais de seis meses e 36 (51,4%) estão em uso de IP atualmente.

Os indivíduos do estudo foram interrogados e avaliados quanto aos fatores de risco clássicos de aterosclerose: HAS, tabagismo, obesidade, hipercolesterolemia, hipertriglicéridemia e antecedentes familiares de eventos cardiovasculares: IAM, angina, AVC ou DAOP (Tabela 1). Na avaliação de antecedentes cardiovasculares, 29 (41,4%) evidenciaram história familiar.

Resultados

O ITB encontrava-se aumentado em um único paciente (0,7%) e a alteração foi bilateral. A média do ITB no membro inferior direito (MID) foi de 1,082 (DP=0,089) e no esquerdo (MIE) foi de 1,080 (DP=0,082).

O CMI não se encontrou espessado em nenhum indivíduo estudado, com média na CCD de 0,51 mm (DP=0,08) e na esquerda de 0,52 mm (DP=0,09).

Tabela 1. Perfil amostral da população estudada para as variáveis socioeconômicas e fatores de risco de aterosclerose.

Variáveis	n	%
Idade (anos)		
Média±DP	40,5±6,0	
Mínimo-Máximo	24-50	
Sexo		
Masculino	42	60,0
Feminino	28	40,0
Escolaridade		
Não-alfabetizado e <8 anos	31	44,3
Alfabetizado >8 anos	39	55,7
Renda (Reais)		
Média±DP	511,8±224,3	
Mínimo-Máximo	200-1.800	
Raça		
Branca	33	47,1
Preta	16	22,9
Parda	21	30,0
Tabagismo	12	17,1
HAS	11	15,7
Colesterol elevado	25	35,7
Triglicérideo elevado	32	45,7
IMC elevado	25	35,7
CA alterada	10	14,3

Base: 70 pacientes; DP-desvio padrão; CA-circunferência abdominal.

Tabela 2. Distribuição de frequência das variáveis qualitativas relativas à infecção pelo HIV e seu tratamento.

Variáveis	n	%
Tempo HIV		
60 a 84 meses	25	35,7
85 a 108 meses	16	22,9
109 a 132 meses	20	28,6
>132 meses	0	12,9
Uso de ARV com IP		
Não	21	30,0
Sim	49	70,0
Uso irregular de ARV		
Não	66	94,3
Sim	4	5,7
IP acima de 6 meses		
Não	23	32,9
Sim	47	67,1
Classe atual		
2ITRN + 1ITRNN	34	48,6
2ITRN + 1IP	25	35,7
ITRN + ITRNN + IP	6	8,6
Outros	5	7,1
Tipo de esquema		
Com IP/r	29	41,4
Com IP s/r	7	10,0
Sem IP	34	48,6
CV atual		
Indetectável <50 cópias/mL	60	85,7
Baixo <10.000 cópias/mL	7	10,0
Moderado=10.000–100.000	3	4,3
Alto >100.000 cópias/mL	0	0,0
CV mais alta		
Indetectável <50 cópias/mL	7	10,0
Baixo <10.000 cópias/mL	15	21,4
Moderado 10.000–100.000	22	31,4
Alto >100.000 cópias/mL	26	37,1

Base: 70 pacientes com HIV.

A Tabela 2 apresenta a distribuição de frequências das características clínicas do grupo de 70 pacientes infectados pelo HIV.

Na Tabela 3 estão descritas as variáveis específicas relacionadas ao HIV. A média da CV do valor recente foi calculada apenas em 11 pacientes, pois os demais tinham

a CV atual indetectável e esta foi de 7.889,09. Sessenta e três pacientes apresentaram média da maior CV de 153.692,00; os sete restantes sempre apresentaram CV indetectável.

Na Tabela 4 observa-se que não existiu correlação estatisticamente significativa da medida do CMI em CCD (média automática) com nenhuma das variáveis analisadas, ou seja, nenhuma dessas variáveis interferiu no valor do CMI no presente estudo.

Observa-se que, nas Tabelas 5 a 7, o tipo de esquema adotado e a CV não interferem no CMI. Considerando que, com $p < 0,10$, existe uma tendência estatística, na Tabela 6 a comparação da média automática do CMI da CCD com a classe atual de ARV utilizada, o CMI foi mais espessado na classe ITRN+ITRNN+IP (0,56 mm) e na classe outros (0,56 mm), tendo como média geral 0,51 mm ($p=0,081$). As duas classes foram as que tinham menor número de pacientes e, possivelmente, com maior casuística esta tendência estatística poderia ser mais expressiva. Considerando esta mesma tendência estatística na Tabela 7, comparando-se a média automática do CMI da CCD com a CV atual, o CMI foi menos espesso nos grupos de CV baixa (0,46 mm) e moderada (0,44 mm), com $p=0,077$. Estes grupos também apresentavam menor população em relação ao grupo de CV indetectável e, em uma maior casuística, esta tendência estatística poderia ser mais expressiva.

Apenas dois pacientes apresentaram placa ateromatosa em CCD e nenhum na esquerda. Não houve diferença estatisticamente significativa quando relacionada a presença de placa com o uso de IP *versus* sem IP, nem quando consideradas as variáveis relacionadas ao HIV.

Discussão

No presente estudo, a medida automática do CMI nas carótidas comuns direita e esquerda não demonstrou espessamento do complexo. O ITB encontrou-se alterado em apenas um paciente (0,7%) com tendência à incompreensibilidade.

Autores sugerem que a TARV associada à dislipidemia e à resistência à insulina é comum e persiste particularmente em pacientes tratados com IP. A patogênese dessa anormalidade metabólica não é totalmente esclarecida, mas envolve efeitos diretos do IP, lipodistrofia e fatores não-relacionados ao tratamento²². No estudo atual, 25 (35,7%) pacientes apresentaram hipercolesterolemia e 32 (45,7%), hipertrigliceridemia. Quanto ao uso de IP no tratamento, 47 (67,1%) fizeram uso por mais de seis meses e 36 (51,4%) estão em uso de IP atualmente, mas não foi identificado espessamento do CMI. Não foi confirmada a hipótese de que

Tabela 3. Estatísticas descritivas das variáveis quantitativas relativas à infecção pelo HIV e seu tratamento.

Variáveis	n	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Tempo HIV (meses)	70	104,91	102,00	±34,11	60	228
Tempo de tratamento (anos)	70	8,16	8,00	±2,62	5	15
Número de esquemas	70	2,47	2,00	±1,35	1	6
CD4 recente	70	670,57	627,50	±321,35	88	1675
CD4 menor	70	175,07	151,50	±123,80	5	642
CV valor recente	11	7.889,09	4.135,00	±11.256,63	129	40.000
CV mais alta	63	153.692,00	804.000,00	±195.888,37	640	750.000

Base: 70 pacientes com HIV; CV - carga viral.

Tabela 4. Coeficiente de correlação das variáveis relacionadas à infecção pelo HIV e seu tratamento com a medida do CMI em CCD (média automática).

Variáveis	Correlação	Valor P
Tempo HIV (meses)	0,047	0,700
Tempo de tratamento (meses)	0,030	0,803
Número de esquemas	0,019	0,879
CD4 atual	0,093	0,446
CD4 menor	-0,087	0,472
CV recente	0,072	0,833
CV mais alta	0,082	0,522

ANOVA; CV: carga viral.

o IP provoca espessamento precoce do complexo no presente estudo, mesmo quando havia dislipidemia presente. Uma possível justificativa para a falta de espessamento do CMI e de alterações no ITB nesta população é o fato dela ser jovem (média de 40,5 anos) e ter menos fatores de risco para aterosclerose do que em outros estudos.

Pesquisadores defendem a hipótese de que a TARV induz a ativação da função endotelial. Desta forma, tanto o HIV, como a resposta imune do organismo de reconstituição e a TARV podem promover ativação prematura do endotélio⁴¹⁻⁴³. Por não ter sido encontrado espessamento do CMI no estudo atual, demonstrou-se que não existe

Tabela 5. Comparação do CMI em CCD (média automática) com o tipo de esquema (com e sem IP).

Tipo de esquema	n	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
HIV com IP	36	0,51	0,51	0,07	0,35	0,67
HIV sem IP	34	0,51	0,49	0,09	0,36	0,78
Total	70	0,51	0,50	0,08	0,35	0,78

p=0,890.

Tabela 6. Comparação do CMI em CCD (média automática) com o tipo de esquema antirretroviral em uso.

Classe atual	n	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
2ITRN + 1ITRNN	34	0,51	0,49	0,09	0,36	0,78
2ITRN + 1IP	25	0,49	0,49	0,05	0,35	0,58
ITRN + ITRNN + IP	6	0,56	0,60	0,09	0,46	0,67
Outros	5	0,56	0,54	0,08	0,46	0,65
Total	70	0,51	0,50	0,08	0,35	0,78

p=0,081.

Tabela 7. Comparação do CMI em CCD (média automática) com a carga viral (CV).

Carga viral atual	n	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Indetectável	60	0,52	0,51	0,08	0,36	0,78
Baixo	7	0,46	0,46	0,07	0,35	0,55
Moderado	3	0,44	0,46	0,06	0,38	0,49
Total	70	0,51	0,50	0,08	0,35	0,78

p=0,077.

associação do espessamento do complexo com o tempo de tratamento, o tipo de tratamento ou a presença do HIV. Os pacientes tinham diagnóstico de AIDS e tratamento medicamentoso há pelo menos cinco anos. Vale salientar que esta população vem sendo tratada há muito tempo (média de 97,9 meses) e que 59 (84,0%) apresentam CV atual indetectável com média de CD4 atual de 670,6, o que demonstra que estes pacientes se encontram, em sua maioria, clinicamente estáveis. Portanto, o endotélio é menos agredido e esta é uma possível justificativa para o CMI não se apresentar espessado.

A falta de associação significativa entre o espessamento do CMI nos pacientes com HIV em uso de IP, quando comparados com Controles sem uso de IP ou com indivíduos sem HIV, já foi identificada em dados observacionais de algumas coortes^{29,30,43}. Currier et al. sugerem que o espessamento do CMI identificado por ultrassonografia é consequência dos fatores de risco tradicionais de aterosclerose e são mais importantes do que o impacto do uso de IP para o espessamento do complexo²⁹. Autores, que estudaram uma coorte prospectiva e multicêntrica com 423 pacientes com HIV, que tiveram o CMI estudado por ultrassonografia, concluíram que apenas os fatores de risco cardiovasculares clássicos tiveram uma associação independente com o aumento do CMI em pacientes infectados pelo HIV. Na análise multivariada, o efeito da lipodistrofia e da TARV desapareceu após o ajuste para os outros fatores de risco cardiovascular⁴³. Neste estudo foram levados em consideração lipodistrofia, idade, gênero, IMC, tabagismo, uso de bebida alcoólica, HAS, estágio de AIDS, tipo e duração da TARV, CD4, insulina, colesterol total e homocisteinemia. A média do CMI nas carótidas nesta coorte foi de 0,54 mm (variando de 0,50 a 0,60).

Na população do presente estudo, a média do CMI foi de 0,51 mm na CCD e 0,52 mm na CCE. Estas medidas foram semelhantes à de alguns investigadores, quando analisaram fatores de risco semelhantes⁴³. Em outro estudo, os autores avaliaram o CMI de 346 pacientes infectados pelo HIV e seguidos por 12 meses e também concluíram que os fatores de risco cardiovasculares clássicos são os maiores determinantes da evolução do CMI. A ligação entre o *status* imunológico e o CMI das carótidas necessita de novos estudos³⁰.

Alguns autores concluíram que os fatores preditivos para baixo ITB foram: idade, tabagismo, diabetes e CD4 abaixo de 200 células/ μ L⁴⁴. Outros pesquisadores não encontraram significativa associação com baixo ITB^{45,46}. Na análise univariada, Gutiérrez et al. observaram que houve diferença significativa para baixo ITB quando se tinha

quatro fatores de risco cardiovasculares clássicos *versus* dois ($p=0,015$) e baixa contagem de CD4⁴⁷. Na análise multivariada de Ollala et al.¹⁵, o IP, a dislipidemia e o CD4 baixo foram relacionados ao ITB anormal. Os autores da metanálise concluíram que a prevalência de ITB anormal foi mais alta nos pacientes infectados pelo HIV, que o uso de IP pode estar relacionado a este achado e a utilização do ITB pode ser uma forma de identificar os pacientes com alto risco cardiovascular¹⁵. Na amostra do estudo atual, o único paciente que tinha ITB alterado fazia uso de IP. Seria necessária uma maior casuística com ITB alterado para testar a associação do aumento do ITB com o uso de IP.

Conclusão

Os achados permitem concluir que indivíduos jovens, sob uso de TARV por cinco anos ou mais, não apresentaram espessamento do CMI ou alteração do ITB. Não houve diferença do espessamento do CMI associada ao tipo de esquema ARV utilizado ou nível de CV, exceto por maior tendência dos esquemas contendo ITRNN e IP.

Agradecimentos

Ao Professor Carlos Alberto Engelhorn, Titular de Angiologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Referências

1. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Results from DAD study. *AIDS*. 2003;17:1179-93.
2. Bozkurt B. Cardiovascular toxicity with highly active antiretroviral therapy: review of clinical studies. *Cardiovasc Toxicol*. 2004;4:243-60.
3. Grover SA, Coupal L, Gilmore N, Mukherjee J. Impact of dyslipidemia associated with Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) on cardiovascular risk and life expectancy. *Am J Cardiol*. 2005;95:586-91.
4. DAD Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356:1723-35.
5. Kung HC, Hoyert DL, Xu J, Murphy SL. Deaths: final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep*. 2008;56:1-120.
6. Ministério da Saúde. Estatísticas Vitais. 2006. Brasília. [cited 2009 May 02]. Available from: <http://www.w3.datasus.gov.br/>
7. Freire CM, Ribeiro AL, Barbosa FB, et al. Comparison between automated and manual measurements of carotid intima-media thickness in clinical practice. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:811-7.
8. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:75-80.

9. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, 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.
10. Kanter SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke.* 1997;28:665-71.
11. Godoi ETAM, Barbosa AD, Godoi JTAM, et al. Envolvimento macrovascular e esclerose sistêmica. *J Vasc Bras.* 2009;8:65-75.
12. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatients Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338:853-60.
13. Lewden C, Chene G, Morlat P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general popul. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46:72-7.
14. Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, et al. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2007;21:685-92.
15. Olalla J, Salas D, de la Torre J, Del Arco A, Prada JL, García Alegría J. Ankle-brachial index in HIV infection. *AIDS Res Ther.* 2009;6:6.
16. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;23:35-43.
17. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem.* 2000;275:20251-4.
18. Bernal E, Masiá M, Padilla S, Gutiérrez F. High-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients: evidence for an association with HIV-1 viral load, antiretroviral therapy status, and regimen composition. *AIDS Patient Care STDS.* 2008;22:569-75.
19. Hsue PY, Hunt PW, Wu Y, et al. Association of abacavir and HIV disease factors with endothelial function in patients on long-term suppressive ART. In: Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2009; Montreal. Abstract 723.
20. Depairon M, Chessex S, Sudre P, et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals-focus on protease inhibitor therapy. *AIDS.* 2001;15:329-34.
21. Martínez E, García-Viejo MA, Blanco JL, et al. Impact of switching from human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1266-73.
22. Carr A. Cardiovascular risk factors in HIV-infected patients. *JAIDS.* 2003;34(Suppl):S73-8.
23. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hiperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet.* 1999;353:2093-9.
24. Martínez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS.* 1999;13:805-10.
25. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipodystrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS.* 2000;14:F25-32.
26. Lekakis JP, Papamichael CM, Cimponeriu AT, et al. Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2000;85:949-52.
27. Maggi P, Lillo A, Perilli F, Maserati R, Chirianni A. Colour-Doppler ultrasonography of carotid vessels in patients treated with antiretroviral therapy: a comparative study. *AIDS.* 2004;18:1023-8.
28. Allison MA, Tiefenbrun J, Langer RD, Wright CM. Atherosclerotic calcification and intimal medial thickness of the carotid arteries. *Int J Cardiol.* 2005;103:98-104.
29. Currier JS, Kendall MA, Zackin R, et al. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS.* 2005;19:927-33.
30. Mercié P, Thiébaud R, Aurillac-Lavignolle V, et al. Carotid intima-media thickness is slightly increased over time in HIV-1-infected patients. *HIV Med.* 2005;6:380-7.
31. Maggi P, Perilli F, Lillo A, et al. An ultrasound-based comparative study on carotid plaques in HIV-positive patients vs. atherosclerotic and arteritis patients: atherosclerotic or inflammatory lesions? *Coron Artery Dis.* 2007;18:23-9.
32. Maggi P, Perilli F, Lillo A, et al. Rapid progression of carotid lesions in HAART-treated HIV-1 patients. *Atherosclerosis.* 2007;192:407-12.
33. Godoi ETAM, Barbosa AD, Godoi JTAM, et al. Estudo da macrovasculatura por ultra-sonografia Doppler na esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol.* 2008;48:86-93.
34. Leger P, Boccalon H. Bilan d'un artériopathie des membres inférieurs (AMI). In: Boccalon H, editor. *Guide Pratique des Maladies Vasculaires*, 2a ed. France: Masson; 2001. p. 13-8.
35. Spáčil J, Spáčilová J. The ankle-brachial blood pressure index as a risk indicator of generalized atherosclerosis. *Semin Vasc Med.* 2002;2:441-5.
36. Sarno F, Monteiro CA. Importância relativa do índice de massa corporal e da Circunferência Abdominal na predição da hipertensão Arterial. *Rev Saúde Pública.* 2007;41:788-96.
37. Guimarães ICB, Almeida AM, Santos AS, Barbosa DBV, Guimarães AC. Pressão arterial: efeito do índice de massa corporal e da circunferência abdominal em adolescentes. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(6):426-32.
38. Touboul PJ, Vicaud E, Labreuche J, 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.
39. Engelhorn CA, Engelhorn AL, Cassou MF, et al. Espessamento médio-intimal na origem da artéria subclávia direita como marcador precoce de risco cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87:609-14.
40. Labropoulos N, Ashraf Mansour M, Kang SS, Oh DS, Buckman J, Baker WH. Viscoelastic properties of normal and atherosclerotic carotid arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000;19:221-5.
41. Maggi P, Maserati R, Antonelli G. Atherosclerosis in HIV patients: a new face for an old disease? *Aids Rev.* 2006;8:204-9.

42. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation*. 2004;109:1603-8.
43. Mercié P, Thiébaud R, Lavignolle V, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Ann Med*. 2002;34:55-63.
44. Periard D, Cavassini M, Taffé P, et al. High prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*. 2008;46:761-7.
45. Bernal E, Masiá M, Padilla S, Hernández I, Gutiérrez F. Low prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected patients with multiple cardiovascular risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47:126-7.
46. Palacios R, Alonso I, Hidalgo A, et al. Peripheral arterial disease in HIV patients older than 50 years of age. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24:1043-6.
47. Gutiérrez F, Bernal E, Padilla S, Hernández I, Masiá M. Relationship between ankle-brachial index and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients. *AIDS*. 2008;22:1369-71.

Correspondência

Emmanuelle Tenório Albuquerque Madruga Godoi
Rua Marquês de Tamandaré, 162 – apto. 1.402 – Poço da Panela
CEP 52061-170 – Recife (PE), Brasil
E-mail: godoiemmanuelle@hotmail.com

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: ETAMG, CTB, JTAMG, HRL
Análise e interpretação dos dados: ETAMG, CS
Coleta de dados: ETAMG, JTAMG, VMGA, JCZ
Redação do artigo: ETAMG, JTAMG
Revisão crítica do texto: CTB, HRL, JCZ
Aprovação final do artigo*: ETAMG, CTB, JTAMG, HRL, VMGA, JCZ, JTAMG, CS
Análise estatística: ETAMG, CS
Responsabilidade geral pelo estudo: ETAMG

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao J Vasc Bras.