



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ**  
**NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS**

**ADIB KOURY JUNIOR**

**AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM  
LIPODISTROFIA SECUNDÁRIA A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL: CRITÉRIOS  
DE FRAMINGHAM, ÍNDICE TORNOZELO-BRAÇO E MEDIDA DA ESPESSURA  
DA CAMADA MEDIO-INTIMAL DA CARÓTIDA**

**BELÉM**

**2011**

**ADIB KOURY JUNIOR**

**AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM  
LIPODISTROFIA SECUNDÁRIA A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL: CRITÉRIOS  
DE FRAMINGHAM, ÍNDICE TORNOZELO-BRAÇO E MEDIDA DA ESPESSURA  
DA CAMADA MEDIO-INTIMAL DA CARÓTIDA**

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical – Universidade Federal do Pará como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.  
Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosana Maria Feio Libonati.

**BELÉM**

**2011**

**Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)**  
**Biblioteca do Núcleo de Medicina Tropical**

---

Koury Junior, Adib

Avaliação do risco cardiovascular em pacientes com lipodistrofia secundária a terapia antirretroviral: critérios de Framingham, índice tornozelo-braço e medida da espessura da camada médio-intimal da carótida / Adib Koury Junior; orientadora, Rosana Maria Feio Libonati.- 2011.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará. Núcleo de Medicina Tropical. Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais. Belém, 2011.

1. Síndrome de lipodistrofia associada ao HIV.
2. Sistema cardiovascular - Doenças-Fatores de risco.
3. Artéria carótida - Doenças. I. Libonati, Rosana Maria Feio, orient. II. Título.

CDD: 22.ed. 616.9792

---

Ficha catalográfica elaborada por Valdenira de Jesus, NMT/UFPA

**ADIB KOURY JUNIOR**

**AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM  
LIPODISTROFIA SECUNDÁRIA A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL: CRITÉRIOS  
DE FRAMINGHAM, ÍNDICE TORNOZELO-BRAÇO E MEDIDA DA ESPESSURA  
DA CAMADA MEDIO-INTIMAL DA CARÓTIDA**

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical – Universidade Federal do Pará como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Data da apresentação: 16 de dezembro de 2011

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Rosana Maria Feio Libonati (Orientadora)

Universidade Federal do Pará

---

Prof. Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma

Universidade Federal do Pará

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Luisa Carício Martins

Universidade Federal do Pará

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Ana Maria Revorêdo Ventura

Universidade do Estado do Pará

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Rita Catarina Medeiros de Souza (Suplente)

Universidade Federal do Pará

BELÉM

2011

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, por todas as coisas...

Aos pacientes que participaram deste estudo com tanta disposição e interesse. A eles o meu respeito e a minha eterna gratidão.

À professora doutora Rosana Maria Feio Libonati, pela orientação e pelo incentivo decisivo em horas desanimadoras. Além do seu inestimável conhecimento em estatística.

Ao acadêmico de medicina Pedro Francisco Martins Paiva, pela dedicação e interesse em ajudar na confecção deste estudo.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para que esta tese se tornasse realidade.

A mente que se abre a uma nova idéia  
jamais voltará ao seu tamanho original.

Albert Einstein

## RESUMO

O uso da terapia antirretroviral reduziu significativamente a mortalidade e a morbidade nos pacientes infectados pelo HIV. Entretanto, este tratamento pode causar alterações metabólicas como dislipidemia, intolerância à glicose, resistência insulínica e lipodistrofia. As consequências clínicas e laboratoriais que acompanham estas alterações podem aumentar o risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Este estudo teve o intuito de investigar os aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais dos pacientes com lipodistrofia associados ao aumento do risco cardiovascular com ênfase à medida da camada média-intimal e índice tronozelo-braço. Para tanto foi conduzido um estudo Transversal analítico com 62 paciente com lipodistrofia em uso de Terapia antirretroviral ativa (TARV) com idades variando de 29 a 68 anos acompanhados no ambulatório de lipodistrofia do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Os pacientes foram submetidos a anamnese com exame clínico, coleta de sangue para exames laboratoriais com dosagem de glicemia, colesterol total e suas frações, triglicérides e PCR ultra-sensível, medida do índice de pressão tornozelo-braço (ITB) e medida da espessura da camada médio-intimal da carótida (CMI) através de ultra-sonografia modo B. Os pacientes foram classificados quanto ao risco cardiovascular através dos critérios do escore de Framingham. As variáveis foram analisadas pelo estudo de medidas de tendência central e as hipóteses foram avaliadas pelos testes qui-quadrado e e/ou exato de Fisher. A prevalência de alteração do ITB na amostra estudada foi de 21% e os pacientes com aumento da CMI foi de 48,4%. De acordo com o escore de Framingham, 53,2% dos pacientes apresentaram risco baixo para evento cardiovascular em 10 anos, 16,1% risco moderado e 30,7% risco alto. Paciente com aumento da CMI apresentaram maior risco cardiovascular através do escore de Framingham O sexo masculino, idade, aumento da circunferência abdominal apresentaram uma associação significativa com o aumento da espessura da camada médio-intimal da carótida.

**Palavras-chave:** Síndrome de lipodistrofia associada ao HIV; Sistema cardiovascular; Doenças; Fatores de risco; Artéria carótida.

## ABSTRACT

The use of combination antiretroviral therapy has significantly reduced mortality and morbidity in patients infected by HIV virus. However, this treatment may cause metabolic alterations such as dyslipidemia, glucose intolerance, insulin resistance and lipodystrophy. The clinical and laboratorial consequences that follow these alterations may raise the risk for cardiovascular diseases. This research aimed to investigate the epidemiological, clinical and laboratorial aspects of patients with lipodystrophy associated to raise cardiovascular risk, ankle-brachial index (ABI) and measurement of the carotid intima-media thickness (cIMT). For so, it was performed a Transversal analytical study with 62 patients with lipodystrophy using highly active antiretroviral therapy (HAART) with ages varying from 29 to 68, followed up in the outpatient unit of lipodystrophy of João de Barros Barreto University Hospital. The patients were submitted to anamnesis with clinical examination, blood collection for laboratorial tests with glycemia dosage, total cholesterol and its fractions, triglycerides and ultrasensitive PCR, measurement of the ankle-brachial index and measurement of the carotid intima-media thickness through mode B ultrasonography. The patients were classified according to their cardiovascular risks through the criteria of the Framingham Score. The variables were analyzed by the study of the measurements of central trend and the hypotheses were analyzed by the chi-square Test and/or the Fisher exact Test. The prevalence of alteration of the ABI in the studied sample was 21% and of the patients with a increase of the cIMT was 48.4%. According to the Framingham score, 53.2% of the patients presented low risk to a cardiovascular event in a 10 year range, 16.1% of moderate risk and 30.7% of high risk. A patient with a increase of the cIMT presented a larger cardiovascular risk through the Framingham score. Male, age, increase of the abdominal circumference have presented a significant association with the carotid intima-media thickness cIMT.

**Key-words:** Lipodystrophy syndrom; Cardiovascular System; Disease; Risk factors; Carotid artery.



## SUMÁRIO

### LISTA DE FIGURAS

### LISTA DE TABELAS

### LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1. <b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
2. <b>PROBLEMA</b> .....	15
3. <b>JUSTIFICATIVA</b> .....	16
4. <b>OBJETIVOS</b> .....	17
4.1. Objetivo Geral .....	17
4.2. Objetivos Específicos .....	17
5. <b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	18
5.1. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida .....	18
5.2. Síndrome Lipodistrófica do HIV (SLHIV) .....	20
5.2.1. <b>Componentes da SLHIV</b> .....	21
5.2.1.1. Alterações Lipídicas .....	21
5.2.1.2. Alterações Glicêmicas .....	22
5.2.1.3. Lipodistrofia do HIV .....	22
5.3. Risco Cardiovascular .....	26
6. <b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	32
6.1. Delineamento do Estudo .....	32
6.2. Seleção da amostra .....	32
6.3. Critérios de inclusão .....	32
6.4. Critérios de exclusão .....	32
6.5. Coleta de dados .....	33
6.6. Análise de dados .....	36
6.7. Riscos e Benefícios .....	37
6.8. Aspectos Éticos .....	37
7. <b>RESULTADOS</b> .....	39
8. <b>DISCUSSÃO</b> .....	57
9. <b>CONCLUSÕES</b> .....	64
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	66

**APÊNDICES**

APÊNDICE A ..... 74

APÊNDICE B ..... 76

**ANEXOS**

ANEXO A ..... 78

ANEXO B ..... 79

ANEXO C ..... 81

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Diminuição da gordura de Bichat (gordura facial).....	24
<b>Figura 2.</b> Diminuição da gordura de Bichat (gordura facial).....	24
<b>Figura 3.</b> Depósito de gordura no dorso (Giba).....	24
<b>Figura 4.</b> Depósito de gordura no dorso (Giba).....	24
<b>Figura 5.</b> Depósito de gordura abdominal.....	25
<b>Figura 6.</b> Tomografia Computadorizada de abdome evidenciando depósito de gordura subcutânea.....	25
<b>Figura 7.</b> Tomografia Computadorizada de abdome evidenciando depósito de gordura visceral (intra-abdominal).....	26
<b>Figura 8.</b> Medida do índice de pressão tornozelo-braço.....	30
<b>Figura 9.</b> Medida do índice de pressão tornozelo-braço.....	30
<b>Figura 10.</b> Ultra-sonografia com medida da espessura da camada médio-intimal da carótida. ACCD = Artéria carótida comum direita.....	31
<b>Figura 11.</b> Circulação carotídea e a posição do transdutor. ACE = Artéria carótida externa. ACI = Artéria carótida interna.....	36
<b>Figura 12.</b> Correlação entre Colesterol total e Índice de pressão tornozelo-braço.....	44
<b>Figura 13.</b> Correlação entre HDL-colesterol e Índice de pressão tornozelo-braço.....	44

<b>Figura 14.</b> Correlação entre LDL-colesterol e Índice de pressão tornozelo-braço.....	45
<b>Figura 15.</b> Correlação entre Triglicérides e Índice de pressão tornozelo-braço.....	45
<b>Figura 16.</b> Correlação entre risco cardiovascular (escore de Framingham) e espessura da camada médio-intimal da carótida.....	46
<b>Figura 17.</b> Médias e desvios padrão das idades dos pacientes com índice de pressão tornozelo-braço .....	52
<b>Figura 18.</b> Médias e desvios padrão das idades dos pacientes com espessura da camada médio-intimal .....	53
<b>Figura 19.</b> Médias e desvios padrão das idades dos pacientes do sexo masculino com espessura da camada médio-intimal .....	53
<b>Figura 20.</b> Médias e desvios padrão das idades dos pacientes do sexo feminino com espessura da camada médio-intimal .....	54

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Características clínicas e epidemiológicas da população estudada (n = 62).....	40
<b>Tabela 2.</b> . Correlação entre o gênero masculino e feminino com o índice tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal da carótida.....	41
<b>Tabela 3.</b> Correlação entre o índice de pressão tornozelo-braço e a espessura da camada médio-intimal.....	41
<b>Tabela 4.</b> Correlação entre as formas de lipodistrofia com o índice tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal da carótida.....	42
<b>Tabela 5.</b> Correlação entre Síndrome Metabólica com o índice tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal da carótida.....	43
<b>Tabela 6.</b> Correlação entre Formas de Lipodistrofia e Síndrome Metabólica.....	43
<b>Tabela 7.</b> Correlação entre o Escore de Framingham com o espessura da camada médio-intimal da carótida.....	47
<b>Tabela 8.</b> Correlação entre forma de lipodistrofia e Escore de Framingham.....	47
<b>Tabela 9.</b> Correlação entre tabagismo e índice de pressão tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal da carótida.....	48
<b>Tabela 10.</b> Correlação entre ex-tabagismo e índice de pressão tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal da carótida.....	48
<b>Tabela 11.</b> Correlação entre PRC ultra-sensível e índice tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal.....	49
<b>Tabela 12.</b> Correlação entre claudicação intermitente e índice de pressão tornozelo-braço..	49

<b>Tabela 13.</b> Correlação entre diabetes e índice de pressão tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal da carótida.....	50
<b>Tabela 14.</b> Correlação entre intolerância à glicose e índice de pressão tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal da carótida.....	50
<b>Tabela 15.</b> Correlação entre alteração na tolerância à glicose e índice de pressão tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal.....	50
<b>Tabela 16.</b> Correlação entre antecedente pessoal de doença cardiovascular com o índice tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal da carótida.....	51
<b>Tabela 17.</b> Regressão logística incondicional para índice de pressão tornozelo-braço.....	55
<b>Tabela 18.</b> Regressão logística incondicional para espessura da camada médio-intimal da carótida.....	56

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP NCEP – *Adult treatment panel in National cholesterol education program*

FDA – *Food and drug administration*

HDL – *High density lipoprotein* (Lipoproteína de alta densidade)

HIV – *Human Immunodeficiency virus* (Vírus da imunodeficiência humana)

IAM – Infarto agudo do miocárdio

IP – Inibidores da protease

ITRN – Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos

ITRNN – Inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos

LDL – *Low density lipoprotein* (Lipoproteína e baixa densidade)

NCEP – *National cholesterol education program*

OMS – Organização mundial de saúde

PCR – Proteína C reativa

PROCAM – *Prospective cardiovascular Münster study*

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência adquirida

SLHIV – Síndrome de lipodistrofia do HIV

TARV – Terapia antirretroviral combinada

## 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), afeta mais de 44 milhões de pacientes no mundo. Em muitas partes, como por exemplo, a África, a infecção pelo HIV continua epidêmica. Em 2004 foram estimadas 33 milhões de pessoas infectadas pelo vírus e a taxa de infecção em adultos foi de 7,5% (UNAIDS/WHO, 2005; SCHELD, 2005).

Há algumas décadas a SIDA era vista como uma doença que levava inevitavelmente ao óbito pelo fato de não haver qualquer possibilidade de interferência farmacológica capaz de alterar o seu curso. No entanto, o tratamento dessa enfermidade, que era vista como uma sentença de morte, adquiriu avanços importantes após a introdução da terapia antirretroviral combinada (TARV), a qual tem mudado drasticamente o curso da infecção pelo HIV (FERNANDES, 2005; GARCIA, 2005; TIN, 2005; YU, 2005).

Foi observado que a terapia antirretroviral é acompanhada de alterações metabólicas como dislipidemia, resistência insulínica, hiperglicemia e redistribuição da gordura corporal (CARR, 1998). Desta forma, a incidência de doença cardiovascular vem aumentando em pacientes HIV-positivos recebendo terapia antirretroviral (FRIIS-MOLLER, 2003; VON VONDEREN, 2009). O conjunto destas alterações é conhecido como Síndrome Lipodistrófica do HIV (SLHIV).

A síndrome de lipodistrofia compreende formas clínicas variadas, como a lipoatrofia, lipohipertrofia e a síndrome mista, geralmente associada com dislipidemia e resistência à insulina. Essas condições, as quais algumas vezes podem ocorrer conjuntamente, também podem ocorrer independentemente, sugerindo um complexo de causas multifatoriais (LICHTENSTEIN, 2005).

O risco para doenças cardiovasculares na população geral pode ser avaliado através dos critérios de Framingham, que utilizam um sistema de pontuação para quantificar este risco, de acordo com avaliação clínica e resultados de exames laboratoriais.

Além de critérios clínico-laboratoriais, os pacientes com risco cardiovascular podem ser avaliados através do Índice de pressão tornozelo-braço e da medida da espessura da camada médio-intimal da artéria carótida.



## **2. PROBLEMA**

Qual o risco cardiovascular avaliado pelos critérios de Framingham, Índice de pressão tornozelo-braço e medida da camada médio-intimal da carótida em pacientes infectados por HIV em uso de terapia antirretroviral com lipodistrofia?

Quais os fatores associados e a prevalência de alterações do índice de pressão tornozelo-braço e da espessura da camada médio-intimal da carótida em pacientes infectados por HIV em uso de terapia antirretroviral com síndrome lipodistrófica?

### **3. JUSTIFICATIVA**

Após a introdução da terapia antirretroviral intensamente ativa, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida tem mudado significativamente seu curso. Os pacientes que aderem a este tratamento apresentam uma sobrevida aumentada, assim como um menor índice de mortalidade pelo próprio vírus, como infecções e neoplasias. Entretanto, este esquema terapêutico pode causar alguns efeitos adversos, dentre eles a Síndrome Lipodistrófica do HIV.

A lipodistrofia é acompanhada de alterações metabólicas como dislipidemia, resistência insulínica e hiperglicemia, aumentando o risco para doenças cardiovasculares e cerebrovasculares nesses pacientes. Apesar dos fatores de risco para doenças cardiovasculares estarem estabelecidos, essa avaliação ainda não foi totalmente esclarecida nos pacientes HIV-positivos em uso de terapia antirretroviral com lipodistrofia, no que diz respeito ao melhor método para sua avaliação e prognóstico.

Desta forma, uma estratificação do risco cardiovascular de cada paciente feita não só seguindo a escala de Framingham, mas associando o índice de pressão tornozelo-braço e a medida da espessura da camada médio-intimal da carótida pode dar subsídios mais consistentes no acompanhamento destes pacientes.

No Pará ainda não existe estudo de pacientes HIV-positivos em uso de TARV com lipodistrofia associando com o risco cardiovascular através de critérios clínico-laboratoriais e de imagem não invasivo.

Desta forma, o presente estudo tem importância por demonstrar os resultados em nossa região.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Geral:**

Avaliar o risco cardiovascular em pacientes com síndrome lipodistrófica secundária a terapia antirretroviral utilizando critérios de Framingham, índice de pressão tornozelo-braço e medida da espessura da camada médio-intimal da carótida.

### **4.2. Específicos:**

- Avaliar o risco cardiovascular mediante a prevalência de alteração do índice de pressão tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal da carótida em pacientes com síndrome lipodistrófica;
- Avaliar associação do índice de pressão tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal da carótida com síndrome metabólica em pacientes diabéticos;
- Avaliar associação do índice de pressão tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal da carótida com as diferentes formas de lipodistrofia em pacientes diabéticos;
- Avaliar associação do índice de pressão tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal da carótida com níveis de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, Triglicérides e PCR ultra-sensível;
- Avaliar o risco cardiovascular segundo os critérios de Framingham;
- Classificar os pacientes quanto ao risco cardiovascular segundo os critérios de Framingham;
- Avaliar associação entre as medidas do índice de pressão tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal da carótida com o risco cardiovascular segundo os critérios de Framingham.

## 5. REVISÃO DA LITERATURA

### 5.1. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

A Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) é uma manifestação clínica avançada da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV-1 e HIV-2). Geralmente a infecção pelo HIV leva a uma imunossupressão progressiva, especialmente da imunidade celular e a uma desregulação imunitária. Tais desregulações e supressões imunitárias acabam por resultar em infecções oportunistas, neoplasias e/ou manifestações (demência, caquexia, trombocitopenia, etc.) que são condições definidoras de SIDA, quando em presença da infecção pelo HIV (NADLER, 1997).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2010), desde o início da epidemia, mais de 60 milhões de pessoas foram infectadas pelo vírus HIV e aproximadamente 30 milhões morreram de AIDS. Em 2010 foi estimado que 34 milhões de pessoas vivem com HIV, 2.7 milhões de novas infecções e 1.8 milhões de mortes relacionadas à AIDS (WHO, 2010).

No Brasil, os primeiros casos de SIDA foram identificados no início da década de 1980, tendo sido registrados, predominantemente entre *gays* adultos, usuários de drogas injetáveis e hemofílicos. Passados 30 anos, o Brasil tem como característica uma epidemia estável e concentrada dessa doença em alguns subgrupos populacionais em situação de vulnerabilidade. De acordo com o último Boletim Epidemiológico (ano base 2010) foram notificados (Sinan, SIM, Siscel/Siclom) 608.230 casos de SIDA acumulados de 1980 a junho de 2011, sendo 397.662 (65,4%) no sexo masculino e 210.568 (34,6%) no sexo feminino. A razão de sexo vem diminuindo ao longo dos anos: em 1985, para cada 26 casos entre homens, havia um caso em mulher; em 2010 essa relação foi de 1,7 homens para cada caso em mulheres (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

No estado do Pará, foram notificados 12.532 (por 100.000 habitantes) casos de SIDA acumulados de 1980 a junho de 2011. Neste mesmo período, 384 (por 100.000 habitantes) jovens de 15 a 24 anos morreram de SIDA em nosso estado (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Atualmente, o Pará encontra-se no 7º lugar do *ranking* nacional de taxa e incidência (por 100.000 habitantes) de casos notificados de SIDA. Belém é a 6ª. capital da União em taxa de incidência (por 100.000 habitantes) de casos notificados de SIDA (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Os mecanismos de transmissão do HIV estão claramente estabelecidos, sendo que o contato sexual por relacionamento homossexual ou heterossexual é o principal, contribuindo com mais de 60% dos casos. A transmissão sanguínea contribui com 30% dos casos, sendo que a exposição a sangue e derivados vem apresentando decréscimo, dado o controle feito por sorologia em doadores; por outro lado, em usuários de drogas injetáveis é crescente o número de contaminados. Este grupo de indivíduos é responsável pela maioria (80%) dos casos de HIV/AIDS em que o risco foi atribuído à contaminação sanguínea. A transmissão perinatal, insignificante no início da epidemia, hoje contribui com cerca de 3-5% dos casos com tendência ascendente em países subdesenvolvidos, dado o grande número de mulheres contaminadas. O risco de transmissão da mãe para o concepto, incluindo o período gestacional, trabalho de parto e amamentação é genericamente estimado em 25%. A transmissão pode ser drasticamente reduzida com o uso de terapia antirretroviral em grávidas soropositivas (SCHELD, 2005).

O principal objetivo da terapia antirretroviral é retardar a progressão da imunodeficiência e/ou restaurar, tanto quanto possível, a imunidade, aumentando o tempo e a qualidade de vida da pessoa infectada (RANG, 2004).

A última orientação da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2006) sugeria que portadores do vírus assintomáticos iniciassem o tratamento assim que seus níveis de células T CD4 fossem iguais ou inferiores a 200 células por milímetro cúbico. Entretanto, de acordo com as recomendações da *International AIDS Society* (2010), o início da terapia é recomendado para pacientes sintomáticos com doença estabelecida, independente da contagem de células CD4 e para indivíduos assintomáticos com contagem de células CD4 menor ou igual a 500 por milímetro cúbico (Recommendation of the International AIDS Society, 2010).

A decisão do médico em relação ao esquema antirretroviral inicial deve considerar alguns fatores, tais como: potencial de adesão ao regime prescrito; potência e toxicidade imediata e em longo prazo; presença de co-morbidades; uso concomitante de outros medicamentos; adequação do esquema à rotina de vida do paciente; interação com a alimentação; custo dos medicamentos (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

A terapia inicial deve sempre incluir combinações de três drogas: dois Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN) associados a um Inibidor de Transcriptase Reversa Não-análogo de Nucleosídeo (ITRNN) ou a um Inibidor da Protease

reforçado com ritonavir (IP/r) (Nível de evidência 1a, Grau de recomendação A) (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

O uso de TARV tem diminuído profundamente a mortalidade e progressão da doença em pacientes infectados com HIV. No entanto, a morbidade secundária a esta terapia em longo prazo tem crescido em importância. Entre estas complicações, lipodistrofia, dislipidemia, resistência à insulina e a osteopenia são os efeitos colaterais mais preocupantes, afetando tanto adultos, como crianças. Além do que, as alterações na composição da gordura corporal (síndrome lipodistrófica) prejudicam a auto-imagem do paciente e podem interferir na aderência ao tratamento antirretroviral, levando à falha terapêutica (VALENTE, 2005).

Os efeitos adversos relacionados à administração de agentes antirretrovirais representam o maior obstáculo à iniciação e continuidade da terapia. A frequência, severidade, seriedade, sequelas e a maleabilidade dos efeitos provocados pelas drogas antirretrovirais determinam a favor dos riscos na relação risco/benefício, fazendo com que seja um verdadeiro dilema o debate sobre quando iniciar a terapia antirretroviral (MOYLE, 2001).

Desta forma, o emprego de combinações terapêuticas contendo drogas da classe dos Inibidores da Protease (IP) promoveu uma importante e sustentada supressão na replicação viral (GULICK, 1997), elevando a sobrevivência e a qualidade de vida dos pacientes soropositivos (PALLE, 1998). Entretanto, observou-se que a terapia antirretroviral é acompanhada de alterações metabólicas como dislipidemia, resistência insulínica, hiperglicemia e redistribuição da gordura corporal (BEHRENS, 1999; MONTESSORI, 2004), fatores de risco para doenças cardiovasculares (CARR, 1998; GRINSPOON; CARR, 2005; HADIGAN, 2001; PASSALARIS, 2000). O conjunto destas alterações é conhecido como síndrome lipodistrófica do HIV (SLHIV).

## **5.2. Síndrome Lipodistrófica do HIV (SLHIV)**

A Síndrome Lipodistrófica do HIV foi oficialmente descrita pelo *Food and Drug Administration* (FDA), órgão norte-americano regulador da liberação e uso de medicamentos, em 1997 (LUMPKIN, 1997).

Inicialmente, a SLHIV foi denominada de “Crixbelly”, pois os primeiros casos de redistribuição da gordura corporal foram observados após a utilização do Crixivan® (Indinavir), medicamento da classe dos inibidores da protease (IP) (“Crix-list”).

A associação entre o uso de Indinavir e redistribuição da gordura corporal foi descrita em 1998, com o emprego de tomografia computadorizada demonstrando o aumento da gordura visceral nestes indivíduos (MILLER, 1998).

## 5.2.1 Componentes da SLHIV

### 5.2.1.1. Alterações Lipídicas

Antes da introdução da TARV, já existiam relatos de hipertrigliceridemia entre pacientes soropositivos (GRUNFELD, 1989); entretanto, após sua utilização, novas alterações no metabolismo lipídico passaram a ser observadas (CARR, 1998; CARR, 2000; PÉRIARD, 1999). Ressalta-se que a dislipidemia associada à infecção pelo HIV caracteriza-se por baixos níveis séricos de HDL-colesterol e elevação de colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides, constituindo perfil lipídico sabidamente aterogênico (MONTESSORI, 2004).

Muitos estudos postulam a associação entre hipercolesterolemia e/ou hipertrigliceridemia e uso de inibidores de protease. Após cinco anos de seguimento de pacientes soropositivos em terapia com IP observou-se uma incidência cumulativa de novos casos de hipertrigliceridemia. Outro estudo mostrou que um grupo de pacientes que nunca receberam inibidor de protease e que estavam em tratamento com inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo apresentava níveis significativamente elevados de triglicérides, sugerindo a existência de outros fatores implicados nestas alterações. As duas principais combinações de drogas observadas foram zidovudina-lamivudina e estavudina-lamivudina (VALENTE, 2005).

Na ausência de um consenso específico para o tratamento da dislipidemia nos indivíduos soropositivos, utilizam-se os mesmos critérios do *National Cholesterol Education Program* (NCEP) para a população geral (NCEP, 2001; SCHAMBELAN, 2002). Todos os pacientes adultos infectados pelo HIV necessitam de dosagem anual de lípidos antes do início da terapia antirretroviral e a cada 2 meses após a instituição do tratamento ou após qualquer mudança em seu esquema terapêutico (GRINSPOON, 2005).

É importante a investigação da presença de história familiar para dislipidemia e/ou diabetes, bem como dos hábitos de vida do paciente: uso de álcool ou medicamentos como estrógeno. Desta forma, a mudança no estilo de vida torna-se indispensável no tratamento da SLHIV (GRINSPOON, 2005).

As estatinas como a sinvastatina, lovastatina e atorvastatina são metabolizadas pelo citocromo P-450 isoforma 3<sup>A</sup>4, o qual é inibido pelos IPs; entretanto, a pravastatina e o ezetimibe podem ser boas alternativas pelo metabolismo alternativo (FICHTENBAUM, 2002). Nos casos de associação entre drogas antirretrovirais e antilipemiantes (fibratos e/ou estatinas) é fundamental uma rigorosa monitorização da função renal, das enzimas hepáticas e da creatinofosfoquinase (CPK) pela potencialização dos efeitos nefrotóxicos, hepatotóxicos e miotóxicos destas medicações (MONTESSORI, 2004).

#### 5.2.1.2. Alterações Glicêmicas

A prevalência de novos casos de diabetes varia de 1 a 6% entre os pacientes soropositivos tratados com IP (MONTESSORI, 2004), aproximando-se da prevalência estimada em várias populações. Entretanto, entre os usuários de IP, observa-se uma maior ocorrência de resistência insulínica sem desenvolvimento de diabetes mellitus (LEE, 1999).

É importante salientar que a resistência insulínica pode estar associada à própria infecção pelo HIV, provavelmente por ação direta do vírus na função das células  $\beta$  pancreáticas, assim como nos mecanismos de secreção de insulina (DUBE, 2000).

Recomenda-se que a glicemia de jejum seja realizada anualmente em pacientes soropositivos ainda sem terapia antirretroviral, e poucas semanas após a introdução da terapia ou após qualquer mudança no esquema das drogas (GRINSPOON, 2005).

#### 5.2.1.3. Lipodistrofia do HIV

A Lipodistrofia do HIV caracteriza-se pela redistribuição da gordura corporal em pacientes soropositivos. Apesar de fortemente associada ao uso dos IP, alguns ITRN, especialmente a estavudina (d4T<sup>®</sup>), também podem estar implicados em sua gênese (CARR, 2000; SAINT-MARC, 1999).

Estima-se que a prevalência da lipodistrofia varia de 2 a 84% em pacientes adultos e de 1 a 43% em crianças (LICHTENSTEIN, 2005). A prevalência de lipodistrofia em usuários de IP é cerca de 64% e de 10,5% em homens e mulheres, respectivamente (CARR, 1998; GERVASONI, 1999).

Pacientes com lipodistrofia têm frequentemente obesidade central (lipohipertrofia) e lipoatrofia em face, membros e nádegas. Pacientes podem apresentar apenas lipoatrofia ou apenas lipohipertrofia central, porém os dois achados podem vir associados. O aumento da gordura visceral está associado com risco cardiovascular aumentado bem como contribui para



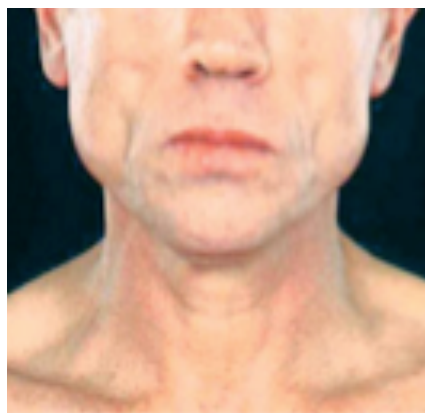
outros fatores de riscos conhecidos, incluindo resistência à insulina e desordens lipídicas, em pacientes sem infecção pelo HIV. Portanto, o impacto da má distribuição de gordura e sua associação com resistência à insulina e dislipidemia são preocupações óbvias em pacientes infectados pelo HIV (LICHTENSTEIN, 2005).

O tipo, duração e uso corrente ou não de terapia antirretroviral estão fortemente associados com a severidade da lipodistrofia. A terapia combinada baseada no uso de dois análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa e um inibidor da protease é especialmente associada com a lipoatrofia severa (GRINSPOON; CARR, 2005).

Muitos mecanismos patogênicos para a redistribuição da gordura corpórea que ocorrem em indivíduos com AIDS submetidos a TARV estão em estudo. Para lipoatrofia, os mecanismos incluem comprometimento na diferenciação de adipócitos, apoptose de adipócitos mediada por citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), desregulação da 11- $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase (11- $\beta$ -HSD) e toxicidade mitocondrial (LICHTENSTEIN, 2005).

Estudos *in vitro* têm demonstrado que os inibidores da protease podem inibir a lipogênese e que, especialmente o indinavir, pode agir pela alteração da sinalização do ácido retinóide, que é uma etapa importante para a sensibilidade insulínica intracelular. A proposta é que os IP inibam proteínas envolvidas no metabolismo lipídico, promovendo diminuição da diferenciação de adipócitos periféricos, com conseqüente lipólise periférica e aumento de ácidos graxos livres circulantes, com dislipidemia, obesidade visceral e resistência à insulina. O uso de indinavir e a associação de saquinavir-ritonavir são fortemente relacionados à síndrome (OLIVEIRA, 2003).

A lipodistrofia pode ser classificada clinicamente em 3 categorias: 1 – lipoatrofia: caracterizada pela redução da gordura em regiões periféricas como braços, pernas, face e nádegas, podendo apresentar proeminência muscular e venosa relativas; 2 – lipohipertrofia: caracterizada pelo acúmulo de gordura em região abdominal, presença de gibosidade dorsal, ginecomastia e aumento das mamas em mulheres; 3 – forma mista: caracterizada pela associação de componentes das duas formas anteriormente descritas (THIÉBAUT, 2000) (Figuras 1 a 5).



**Figuras 1 e 2.** Diminuição da gordura de Bichat (gordura facial)

Fontes: Mansur, C. et al. *An Bras Dermat.* 2006; Grinspoon, S. et al. *N Engl J Med.* 2005.



**Figuras 3 e 4.** Depósito de gordura no dorso (Giba)

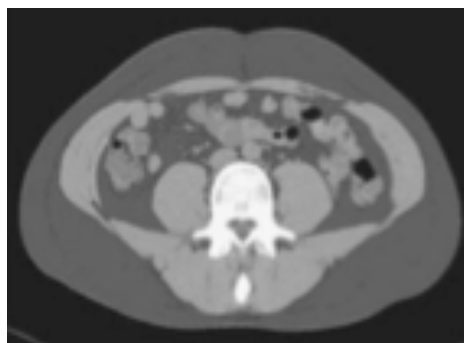
Fonte: Mansur, C. et al. *An Bras Dermat.* 2006; Grinspoon, S. et al. *N Engl J Med.* 2005



**Figura 5.** Depósito de gordura abdominal

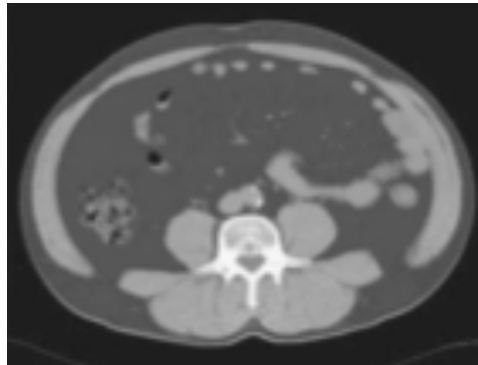
Fonte: Grinspoon, S. et al. *N Engl J Med.* 2005.

Para o diagnóstico da lipodistrofia podem ser utilizadas medidas antropométricas, absorvometria com dupla energia de Rx (DEXA), tomografia computadorizada (Figuras 6 e 7) e ressonância nuclear magnética. Para avaliação da dislipidemia, dosagem dos níveis de colesterol total e suas frações HDL e LDL, triglicerídeos. Para avaliação da resistência à insulina e diabetes, realização de curva glicêmica (GTT) e dosagem da insulinemia basal (VALENTE, 2005).



**Figura 6.** Tomografia Computadorizada de abdome evidenciando depósito de gordura subcutânea.

Fonte: Grinspoon, S. et al. *N Engl J Med.* 2005



**Figura 7.** Tomografia Computadorizada de abdome evidenciando depósito de gordura visceral (intra-abdominal).

Fonte: Grinspoon, S. et al. *N Engl J Med.* 2005

Não existe terapia aprovada para nenhum componente da síndrome lipodistrófica, e a decisão do tratamento vai depender de algumas variáveis: Presença de sintomas; Estado clínico do paciente; Tipo de antirretrovirais utilizados; Tempo de uso dos antirretrovirais; Presença de um ou de mais fatores de risco cardiovascular (OLIVEIRA, 2003).

### **5.3. Risco Cardiovascular**

A doença arterial coronariana persiste como a principal causa de óbito em todo o mundo. Sabe-se hoje que o endotélio tem participação central na patogênese da aterosclerose, deflagrando uma resposta inflamatória que é a responsável pela formação e instabilidade da placa aterosclerótica, com influência direta no curso clínico desta e de outras doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial e insuficiência cardíaca (CHEQUER, 2006).

O endotélio normal e sadio é exposto a uma variedade de fatores deletérios. Eventualmente, o tecido é danificado, resultando em disfunções endoteliais. Se os fatores persistirem, resultará em lesão da parede do vaso com desenvolvimento de placa aterosclerótica, com maior risco de instabilidade e rotura da placa (BARTH, 2002; GRUNDY, 1999; VIRMANI, 2000).

Antes do advento da TARV, as manifestações cardiovasculares mais comuns nos indivíduos soropositivos incluíam cardiomiopatia dilatada, endocardites, miocardites, pericardites, ICC direita causada por hipertensão pulmonar, alterações no sistema de

condução e neoplasias infiltrativas como linfomas ou sarcoma de Kaposi (BARBARO, 1998; RERKPATTANAPIPAT, 2000).

Com a introdução da TARV em 1996, observou-se um declínio das patologias acima descritas e um aumento da ocorrência de doença arterial coronariana em pacientes soropositivos jovens em uso de IP (HENRY, 1998; RICKERTS, 2000), apontando para a possibilidade de que estes pacientes apresentariam risco aumentado para doença cardiovascular (BARBARO, 2001; FRIEDL, 2000).

As alterações nas concentrações dos lípides plasmáticos, em direção a um perfil mais aterogênico, podem estar associadas a um maior risco de complicações cardiovasculares para esses indivíduos. De fato, alguns estudos observaram a ocorrência de complicações cardiovasculares em associação ao uso do tratamento antirretroviral. (DAS, 2005; TUNGSIRIPAT, 2005).

Estudos necroscópicos demonstraram a associação entre doença arterial coronariana e HIV (JOSHI, 1987; PATON, 1993).

No estudo de Das et al publicado em 2005, onde avalia o risco cardiovascular em indivíduos infectados pelo HIV, observou que 0.5% dos pacientes apresentaram infarto agudo do miocárdio (IAM). A incidência de IAM aumentou com o tempo de exposição à terapia antirretroviral. Outros fatores significativamente associados ao IAM foram idade, tabagismo, doença cardiovascular prévia, sexo masculino, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e diabetes (DAS, 2005).

Fatores de risco tradicionais contribuem para doença cardiovascular em pacientes e estes fatores de risco precisam de manejo agressivo. Pacientes HIV-positivos parecem ter um aumento do risco para diabetes e hipertensão, todos considerados fatores de risco maiores para doença cardiovascular. A terapia antirretroviral parece aumentar a progressão da resistência insulínica e dislipidemia. O tratamento dos fatores de risco é complicado devido interações droga-droga e droga-doença (SWEET, 2005).

Atualmente existem alguns escores que utilizam vários critérios para a avaliação do risco cardiovascular, dentre eles o índice de Framingham, o índice ATP III – NCEP (*Adult treatment panel in National cholesterol education program*) e o índice PROCAM (*Prospective cardiovascular Münster study*).

O índice de Framingham utiliza um sistema de pontuação para quantificar o risco para eventos cardiovasculares, de acordo com avaliação clínica e resultados de exames laboratoriais. Este escore analisa o risco cardiovascular com relação à chance de desenvolver acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e morte por causa cardiovascular para

os próximos 10 anos. (ANEXO D). O índice de risco cardiovascular de Framingham tem a característica de categorizar as variáveis em um número de faixas ou estratos sem grande diferenciação de peso entre eles: idade, sexo, colesterol total, HDL-colesterol, presença ou ausência do tabagismo, valores de pressão arterial sistólica e diastólica, sendo uma pontuação mais uniforme (WILSON, 1998).

No presente estudo utilizaremos o Escore de Framingham, uma vez que parece ter uma maior sensibilidade para identificar um risco mais alto, além de sua universalidade, reprodutibilidade e facilidade de aplicação em pacientes soropositivos (DE SOCIO, 2008).

De acordo com IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose (2007), alguns critérios são utilizados para identificação de pacientes com alto risco de eventos coronários. São eles: doença arterial coronária manifesta atual ou prévia (angina estável, isquemia silenciosa, síndrome coronária aguda ou cardiomiopatia isquêmica), doença arterial cerebrovascular (acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório), doença aneurismática ou estenótica de aorta abdominal ou seu ramos, doença arterial periférica, doença arterial carotídea (estenose maior ou igual a 50%) e diabetes melito tipo 1 ou 2.

O índice ATP III – NCEP (ARDEM, 2005; Third Report of the NCEP, 2002) representa uma modificação do índice de Framingham. Este escore também procura identificar indivíduos com maior risco de desenvolver acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e morte por causa cardíaca. O ATP III dá ênfase ao impacto da hipertensão arterial, notadamente da pressão arterial sistólica, modifica a pontuação do colesterol e do tabagismo com o avanço da idade.

O índice PROCAM é um índice de risco cardiovascular que se baseou em um estudo europeu. Este índice identificou as seguintes variáveis: Idade, LDL-colesterol, HDL-colesterol, Triglicerídeos (este é o único escore que os considera diretamente), Tabagismo, Diabetes Mellitus, Pressão Arterial Sistólica e a história familiar (esta variável é considerada somente por este escore de risco).

A proteína C reativa ultra-sensível (PCR-us) é um marcador conhecido de atividade inflamatória subclínica e pode ser utilizada para prever complicações da doença aterosclerótica (BLAKE, 2003). Poucos são os estudos avaliando PCR-us em pacientes infectados pelo HIV. Em 2003, Feldman e cols. avaliaram os níveis e PCR em mulheres infectadas pelo HIV e encontraram que eles podem prever o risco de mortalidade cardiovascular nestas pacientes. Dolan e cols. (2005) também avaliaram mulheres infectadas pelo HIV e um grupo controle de não infectadas e não encontraram relação entre os níveis de

PCR e o uso de TARV e a função imunológica. Entretanto, os pacientes com aumento da gordura visceral apresentaram níveis significativamente mais elevados de PCR.

Em contraste, Masiá e cols. (2007) encontraram que pacientes em uso de TARV apresentavam níveis mais elevados de PCR-us quando comparados aos não usuários de TARV. O mesmo foi encontrado por Guimarães e cols. em 2008, que demonstraram elevação significativa de PCR-us entre os pacientes em uso de TARV, sugerindo aumento de risco cardiovascular nos pacientes em uso de terapia combinada. Fatores independentes associados aos níveis de PCR-us foram uso de ITRNN, uso de inibidores da protease e presença de síndrome metabólica.

Uma vez que 15,5% da população dos Estados Unidos têm um risco vascular intermediário, isto é, um risco de 10 a 20% de infarto do miocárdio ou doença coronariana em 10 anos, vários marcadores têm sido propostos para melhorar a estratificação de risco de pacientes com risco baixo ou intermediário (FORD, 2004). Uma alternativa não invasiva é o índice de pressão tornozelo-braço (GUTIÉRREZ, 2008).

O índice tornozelo-braço é um método simples, barato e de fácil realização. É um teste diagnóstico com indicador importante para aterosclerose sistêmica e doença vascular periférica e um forte preditor para morte de causas cardiovasculares na população HIV-negativa (DOOBAY, 2005; GUTIÉRREZ, 2008). É um teste diagnóstico sensível e específico para doença arterial periférica (TZIOMALOS, 2010).

O valor da medida das pressões obtidas nas artérias dos membros inferiores de paciente normal em decúbito dorsal é ligeiramente superior ao obtido na artéria braquial, fenômeno que pode ser observado ao se proceder às medidas de pressão da artéria braquial e das artérias tibiais. O índice é calculado dividindo-se o valor da pressão da artéria-alvo (tibial posterior ou pediosa) pelo valor da pressão da artéria braquial (van BELLEN, 2008) (Figuras 8 e 9).

A obtenção vertical dos valores das pressões artérias deve fornecer valores essencialmente semelhantes. Diferenças que superem 20 mmHg são demonstrativas de presença de doença arterial significativa entre os dois pontos medidos (van BELLEN, 2008).

O valor normal do índice de pressão está em torno da unidade, e seu limite inferior é 0,90. Quando há estenose ou obstrução proximalmente ao local de medida da pressão, o valor do índice poderá estar abaixo desse valor. O valor do índice caracteriza o grau de isquemia do membro. Em casos de claudicação, o valor do índice de pressão tornozelo-braço se situa em torno de 0,60. Pacientes com dor em repouso têm índice perto de 0,25 e, nos casos mais graves, o índice é próximo de zero. Em artérias com paredes calcificadas, não raro em

pacientes diabéticos e portadores de insuficiência renal crônica, pode haver leitura aberrante de pressão, acima de 1,2 (van BELLEN, 2008).

Essa medida é necessária para identificar pacientes com doença vascular periférica, uma vez que apenas o exame clínico pode não excluir a presença de doença. Além disso, aproximadamente 75-94% dos pacientes com doença vascular periférica não apresentam claudicação intermitente, o sintoma mais típico da doença. Ela também é importante por dois fatores adicionais. Primeiro, os pacientes com doenças vascular periférica assintomáticos têm morbidade e mortalidade vascular similar aos pacientes sintomáticos. E segundo, a prevalência de dessa doença é considerável (TZIOMALOS, 2010). Em estudos populacionais nos Estados Unidos e Europa, a prevalência dessa doença vascular periférica (índice tornozelo-braço < 0,9) foi aproximadamente 5.8, 10.9, 12.2, 18 e 39% em indivíduos mais velhos que 40, 50, 60, 65 e 85 anos, respectivamente (DIEHM, 2006; PRICE, 2008; SELVIN, 2008).



**Figuras 8 e 9.** Medida do índice de pressão tornozelo-braço

Fontes: [http://www0.hku.hk/surgery/vdc/vcd\\_diagnostics.htm](http://www0.hku.hk/surgery/vdc/vcd_diagnostics.htm); Mayo Foundation for Medical Education and Research

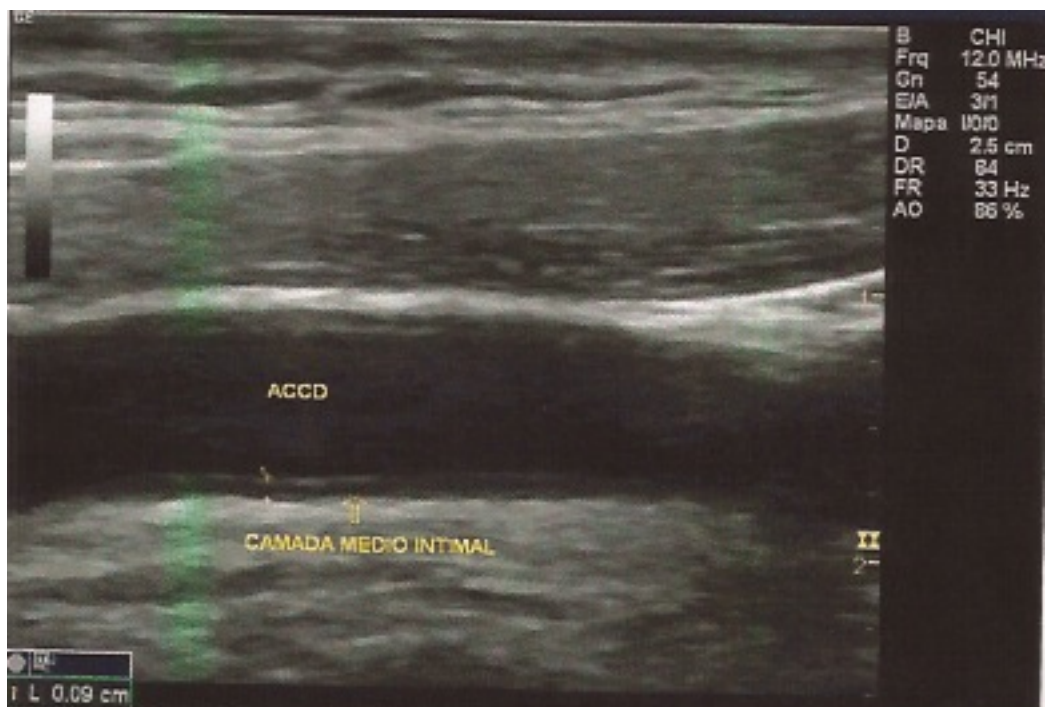
O espessamento médio-intimal vascular corresponde a um estágio inicial da aterosclerose, precedendo a formação da placa. A ultra-sonografia da artéria carótida permite facilmente essa medida, e a presença e a gravidade do espessamento médio-intimal carotídeo tem sido correlacionados à aterosclerose coronariana (CROUSE, 1995; KALLIKAZOROS, 1999; NAMBI, 2011).

A medida da espessura da camada médio-intimal da carótida através da ultra-sonografia é um método seguro para avaliar todos os estágios da doença aterosclerótica, não



invasivo, permitindo tanto o diagnóstico como o acompanhamento da evolução da doença (Figura 10). Suas vantagens são a portabilidade, existência de vários estudos com números expressivos de pacientes e seu relativo baixo custo. Os achados da ultra-sonografia de carótida correlacionam o acompanhamento da doença cardíaca ou cerebrovascular, o risco absoluto ou relativo através dos fatores de risco e a mudança do risco durante o tratamento da doença aterosclerótica (BARTH, 2002).

A medida da espessura da camada médio-intimal da carótida através da ultra-sonografia tem mostrado uma correlação forte com aterosclerose coronariana (KABLAK-ZIEMBICKA, 2004) e tem sido diretamente relacionada com o aumento do risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral em pacientes idosos sem história de doença cardiovascular (O'LEARY, 1999; MATSUSHIMA, 2004; TZIOMALOS, 2010). Uma meta-análise realizada por Lorenz et al (2007) mostrou que para cada 0.1 mm de aumento na espessura da camada médio-intimal da carótida, ocorre um incremento do risco de 10-15% de infarto agudo do miocárdio e de 13-18% em acidente vascular cerebral.



**Figura 10.** Ultra-sonografia modo B com medida da espessura da camada médio-intimal da carótida. ACCD = Artéria carótida comum direita.

Fonte: do autor

## **6. MATERIAL E MÉTODOS**

### **6.1. Delineamento do estudo**

Trata-se de um estudo indutivo/descritivo, transversal-analítico no qual a amostra foi constituída de pacientes com AIDS portadores de lipodistrofia encaminhados pela rede pública para o Ambulatório de Lipodistrofia do Hospital Universitário João de Barros Barreto.

### **6.2 Seleção da amostra**

Foram incluídos na pesquisa 62 pacientes com lipodistrofia acompanhados no Ambulatório de Lipodistrofia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, que estavam cadastrados e frequentando regularmente o ambulatório, sendo uma amostra por conveniência uma vez que os pacientes foram convidados a participar do estudo.

Uma vez que o Ambulatório de Lipodistrofia contabiliza cerca de 100 pacientes cadastrados, e considerando que nem todos poderão aceitar a participar da pesquisa, optou-se pelo número estimado de 70 pacientes.

### **6.3 Critérios de inclusão**

Pacientes adultos, de ambos os sexos, com sorologia positiva para HIV, em uso de terapia antirretroviral intensamente ativa, com diagnóstico de lipodistrofia, atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto, que consentiram participar da pesquisa após terem assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### **6.4 Critérios de exclusão**

Pacientes sem sorologia positiva para HIV, crianças e adolescentes e adultos HIV-positivo, cujo regime terapêutico realizado não seja TARV ou que não tenham assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## 6.5. Coleta dos dados

Após esclarecimento sobre os procedimentos e objetivos da pesquisa, foi solicitado aos participantes que assinassem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B).

Foram seguidas as seguintes etapas:

- Informações sobre TARV, lipodistrofia e risco cardiovascular, através de uma abordagem que minimize o temor do paciente em relação à aderência ao tratamento antirretroviral e possíveis falhas terapêuticas;

Preenchimento dos dados clínico-epidemiológicos contidos na ficha protocolar (APÊNDICE A);

- Realização do índice tornozelo-braço e Ultra-sonografia com Doppler das carótidas.

Os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica detalhada com história clínica, questionamento quanto aos antecedentes pessoais e familiares e quanto história de claudicação intermitente dos membros inferiores. Foram colhidas também medidas antropométricas de cada participante, a fim de avaliar o grau de lipoatrofia, lipohipertrofia ou forma mista. Dentre os valores catalogados, estavam presentes: altura, peso, índice de massa corpórea (IMC), circunferências abdominal, da coxa e braço em ambos os lados (através de fita métrica).

Foram realizados exames para a inclusão nos critérios de Framingham dos pacientes em estudo, solicitados hemograma completo, níveis de colesterol total e frações, glicemia de jejum, triglicerídeos, para identificação de dislipidemia e outras possíveis alterações metabólicas relacionadas à síndrome lipodistrófica, além da dosagem da Proteína C Reativa (PCR) ultra-sensível. As amostras foram processadas no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Todos os exames foram realizado no aparelho auto-analizador bioquímico Architect C 8000 (Abbott®). Para a análise da glicemia e do colesterol total e suas frações, o método utilizado foi o colorimétrico enzimático, através dos *kits* Diasys® (glicemia) dos *kits* Biosys® (colesterol total e frações). O resultado do PCR ultra-sensível (valor de referência <0,5 mg/dL) foi obtido através do método de Ponto Final com imunoturbidimetria por reação antígeno/anticorpo.

Os valores de referência utilizados para o colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicerídeos foram os aceitos segundo os critérios do NCEP ATP III (THIRD

Report of the NCEP Expert on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2002):

Colesterol total (mg/dL)

< 200 ----- Desejável

200 – 239 ----- Aceitável

≥ 240 ----- Alto

LDL-colesterol (mg/dL)

< 100 ----- Ótimo

100 – 129 ----- Subótimo

130 – 159 ----- Aceitável

160 – 189 ----- Alto

≥ 190 ----- Muito alto

HDL-colesterol (mg/dL)

< 40 ----- Baixo

≥ 60 ----- Alto

Triglicerídeos (mg/dL)

≥ 150 ----- Alto

Pacientes sem diagnóstico de diabetes foram submetidos ao Teste Oral de Tolerância à Glicose e classificados de acordo com os critérios da Associação Americana de Diabetes (ADA), (Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997; Schriger; Lorber, 2003):

Tolerância normal à glicose

glicemia de jejum <100 mg/dL e após sobrecarga < 140 mg/dL

Glicemia de jejum inadequada (GJI)

glicemia de jejum ≥ 100mg/dL e < 126 mg/dL, após sobrecarga < 140 mg/dL

Intolerância à glicose (IG)

glicemia de jejum <100 mg/dL e após sobrecarga ≥ 140 mg/dL e < 200 mg/dL

Diabetes

glicemia após sobrecarga ≥ 200 mg/dL

A linha demarcatória que definiu hipertensão arterial sistêmica foram os valores de pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg (VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, 2010).

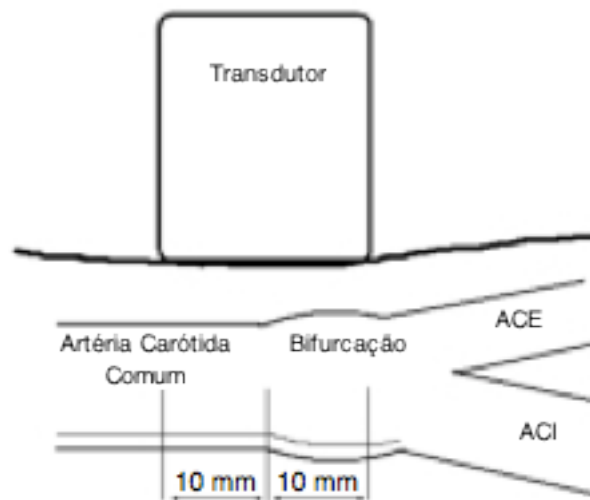
Na classificação de dislipidemia, foram utilizados os critérios da IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2007). Os pacientes foram classificados quanto ao risco cardiovascular em baixo, médio ou alto, segundo os critérios de Framingham (IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2007) (ANEXO B). Também foi avaliada a ocorrência de síndrome metabólica nos pacientes segundo os critérios do NCEP ATP III (THIRD Report of the NCEP Expert on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2002) (ANEXO C).

O índice de pressão tornozelo-braço foi realizado medindo a pressão arterial sistólica das artérias tibial posterior e pediosa, dividindo pela pressão arterial sistólica da artéria braquial.

O índice de pressão tornozelo-braço foi realizado utilizando-se esfigmomanômetro com coluna de mercúrio e aparelho Doppler vascular portátil para a mensuração das pressões sistólicas nos membros inferiores e no braço. O paciente permaneceu em repouso, em decúbito dorsal por 10 minutos antes do teste. Inicialmente verificou-se a pressão sistólica da artéria braquial e posteriormente das artérias tibial posterior e pediosa de cada perna com utilização de esfigmomanômetro ao nível das panturrilhas e do aparelho Doppler vascular portátil modelo DV 610 (Medmega<sup>®</sup>, Franca-SP, Brasil). Quando as duas pressões eram diferentes, a mais alta foi utilizada. O índice foi obtido dividindo-se a pressão sistólica do membro inferior pela pressão sistólica da artéria braquial. Foi considerado como índice normal valores entre 0,9 e 1,2 (van BELLEN, 2008).

Posteriormente, os pacientes foram encaminhados à sala de Ultra-sonografia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, onde foram submetidos ao exame de ultra-sonografia com Doppler das carótidas para a medida da camada médio-intimal.

Para determinar a medida da camada médio-intimal da carótida, foi utilizado ultra-sonografia em modo B de alta resolução com aparelho GE modelo Logiq P6 (General Electric Company) com transdutor linear de 7,0 MHz. As imagens foram obtidas com uma varredura transversal inicial das artérias carótidas comum e interna para identificação de possíveis placas e, posteriormente, uma visão longitudinal da artéria carótida comum a aproximadamente 10 mm da bifurcação, sendo realizadas 5 medidas e utilizada a média dos resultados (Figura 11). Foi considerada a medida 0,8 mm como ponto de corte normal da camada médio intimal, sendo considerada alterada qualquer medida acima deste ponto ou qualquer medida com presença de placa aterosclerótica (GUTIÉRREZ, 2008; MATSUSHIMA, 2004; TZIOMALOS, 2010).



**Figura 11.** Circulação carotídea e a posição do transdutor. ACE = Artéria carótida externa. ACI = Artéria carótida interna.

Fonte: Matsushima, Y. et al. *Clin Cardiol.* 2004.

## 6.6. Análise de dados

Os resultados quantitativos obtidos durante o estudo foram armazenados em planilhas eletrônicas, utilizando o software Microsoft Excel 2000, e analisados usando os softwares BioEstat 3.0 e/ou Epi-Info (versão 6.0), estabelecendo-se em 0,05 (5%) o nível alfa de rejeição da hipótese de nulidade. As variáveis contínuas foram analisadas pelo estudo de medidas de tendência central, como média e mediana, bem como por medidas de variabilidade, como o desvio-padrão. As hipóteses foram avaliadas pelos seguintes testes: qui-quadrado e/ou exato de Fisher, Teste G de acordo com os valores obtidos, na análise das variáveis categóricas. Outros testes estatísticos paramétricos ou não paramétricos foram utilizados na comparação das variáveis quantitativas contínuas ou discretas, para aferir a significância das mesmas. Na avaliação da interação entre as variáveis foi utilizada a regressão logística múltipla.

Os dados qualitativos obtidos foram organizados no software Microsoft Word versão 2007, posteriormente descritos, interpretados e analisados, valendo-se da utilização de raciocínios indutivos, dedutivos e comparativos.

## **6.7. Riscos e benefícios**

Todos os exames laboratoriais e medidas antropométricas propostos neste projeto foram rotineiramente realizados pela unidade de saúde envolvida neste estudo. O índice tornozelo-braço foi obtido utilizando-se um esfigmomanômetro e um aparelho de Doppler vascular portátil, não invasivo e indolor para o paciente, realizado no próprio consultório. A ultra-sonografia Doppler das carótidas é um exame de imagem não invasivo, indolor, sem injeção de qualquer meio de contraste e de rápida realização, onde não houve risco maior para o paciente. Pelo contrário, os exames possibilitaram uma melhor avaliação de cada indivíduo, e seus resultados foram úteis para direcionar a melhor conduta profilática e terapêutica em virtude das possíveis complicações associadas ao uso da terapia antirretroviral.

O risco neste projeto foi mínimo e restringiu-se apenas à coleta de sangue, considerado o sigilo quanto a identificação do paciente onde todos os cuidados foram tomados para preservar a sua identidade, não havendo maiores riscos a este.

Em relação aos benefícios, buscou-se a promoção de uma melhor qualidade de vida aos pacientes que apresentam complicações cardiovasculares associadas ao uso de terapia antirretroviral.

## **6.8. Aspectos éticos**

Quanto aos aspectos éticos, o projeto seguiu todas as orientações contidas na resolução 196/ 1996 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário João de Barros Barreto (ANEXO A).

Os procedimentos clínico-laboratoriais envolvendo os pacientes foram realizados mediante assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido de participação no projeto, não trazendo riscos para os mesmos.

O objetivo final do projeto foi de alta relevância para a sociedade como um todo, para a ciência e especificamente para a região Norte do país, tanto pela consolidação de grupos de pesquisa que necessitam de apoio para tal, quanto pela integração entre Instituições de Ensino Superior com Unidades de Serviço em Saúde, e muito mais pelo inestimável impulso no estabelecimento e consolidação de serviços que atendem pessoas infectadas pelo HIV, especialmente aqueles que desenvolvem doenças associadas ao uso de terapia antirretroviral.

A aquisição de conhecimentos da evolução e manejo clínico e laboratorial dessas alterações na região poderá trazer um impacto positivo e aplicável em saúde pública.

A pesquisa foi exequível e tanto mais por grupos que estão inseridos na realidade da população a ser contemplada e necessitam de apoio para consolidação do uso de técnicas que favoreçam o maior rigor científico e a instituição de condutas terapêuticas mais seguras em longo prazo.



## 7. RESULTADOS

No período de abril a agosto de 2011 foram avaliados 70 pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Lipodistrofia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, todos com sorologia positiva para HIV e diagnóstico de Lipodistrofia. Destes pacientes, somente 62 foram incluídos no estudo devido seis pacientes residirem em outras cidades, dificultando o retorno no período da coleta dos dados e realização dos exames e dois por não assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Do total de 62 pacientes, a média de idade foi de  $44 \pm 9,0$  anos, sendo que 44 (71%) eram do sexo masculino e 18 (29%) eram do sexo feminino. A idade média do sexo masculino foi  $47 \pm 8,9$  anos e do sexo feminino de  $51 \pm 8,6$  anos. O tempo de TARV no grupo foi de  $9,25 \pm 4,40$  anos, para o sexo masculino  $9,16 \pm 4,44$  anos e para o feminino de  $9,38 \pm 4,27$  anos. Com relação à forma clínica de Lipodistrofia foram encontrados 15 (24,2%) pacientes com a forma atrófica, 6 (9,7%) hipertrófica e 41 (66,1%) pacientes com forma mista da lipodistrofia.

Quanto à prevalência dos fatores de risco cardiovasculares, 18 (19%) eram hipertensos, 17 (27,4%) eram diabéticos, 10 (16,1%) apresentavam intolerância à glicose, 3 (4,8%) eram tabagistas na ocasião da entrevista e 19 (30,6%) eram ex-tabagistas, além de 33 (53,2%) apresentarem dislipidemia. 52 (83,9%) apresentavam antecedentes familiares de doença cardiovascular e 21 (33,8%) pacientes apresentavam síndrome metabólica. 100% dos pacientes faziam uso de TARV.

Dos 62 pacientes, 13 (21%) apresentaram Índice tornozelo-braço alterados, ou seja, ou abaixo de 0,9 ou acima de 1,2. Com relação à medida da espessura da camada médio-intimal da carótida, 32 (51,6%) apresentaram esta medida dentro do padrão da normalidade (até 0,8 mm) e 30 (48,8%) apresentaram uma medida acima de 0,8 mm ou ainda presença de placas ateroscleróticas sem produzir estenoses.

De acordo com o Escore de Framingham, 33 (53,2%) apresentaram risco Baixo, 10 (16,1%) risco Moderado e 19 (30,7%) risco Alto.

Trinta e oito pacientes (61,3%) apresentaram resultado normal do PCR ultra-sensível e 15 (24,2%) pacientes com resultados acima de 0,5 mg/dl (Tabela 1).

**Tabela 1.** Características clínicas e epidemiológicas da população estudada (n = 62).

Variável	Valores					
	Sexo Masculino		Sexo Feminino		Total	
	n	%	n	%	n	%
<b>Forma clínica de Lipodistrofia</b>						
Atrófica	12	19,3	3	4,8	15	24,2
Hipertrófica	4	6,5	2	3,2	6	9,7
Mista	28	45,2	13	20,9	41	66,1
<b>Hipertensão arterial</b>	13	13,7	5	5,3	18	19
<b>Diabetes Mellitus</b>	14	22,5	3	4,9	17	27,4
<b>Intolerância a glicose</b>	7	11,3	3	4,8	10	16,1
<b>Tabagismo</b>	2	3,2	1	1,6	3	4,8
<b>Ex-tabagismo</b>	16	25,8	3	4,8	19	30,6
<b>Dislipidemia</b>	26	41,9	7	11,3	33	53,2
<b>Síndrome Metabólica</b>	17	27,3	4	6,5	21	33,8
<b>Índice tornozelo-braço</b>						
Normal	36	58	13	21	49	79
Alterado	8	12,9	5	8,1	13	21
<b>Espessura da camada médio-intimal da carótida</b>						
Normal	21	33,8	11	17,8	32	51,6
Alterada	23	37,1	7	11,3	30	48,4
<b>Escore de Framingham</b>						
Baixo	22	35,4	11	17,8	33	53,2
Moderado	7	11,3	3	4,8	10	16,1
Alto	15	24	4	6,7	19	30,7
<b>PCR ultra-sensível</b>						
Normal	24	38,7	14	22,6	38	61,3
Alterado	12	19,3	3	4,9	15	24,2

Fonte: Protocolo de Pesquisa

\*TARV – Terapia antirretroviral

Todos os pacientes deste estudo faziam uso de Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN). Dos 62 pacientes, 27 (43,5%) faziam uso do esquema ITRN associado a Inibidor da protease (IP), 24 pacientes (38,7%) utilizavam ITRN associado

a Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN), 6 (9,7%) usavam o esquemas com os três grupos de drogas e 5 pacientes (8,1%) utilizavam somente ITRN.

Considerando os gêneros masculino e feminino e o índice de pressão tornozelo-braço e a espessura da camada médio-intimal, não encontramos associação estatisticamente significativa ( $p = 0,495$  e  $p = 0,498$ , respectivamente) (Tabela 2).

**Tabela 2.** Correlação entre o gênero masculino e feminino com o índice tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal da carótida.

Sexo	Índice Tornozelo-Braço				Espessura da camada médio-intimal			
	Normal		Alterado		Normal		Alterado	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Masculino	36	81,8	8	18,2	21	47,7	23	52,3
Feminino	13	72,2	5	27,7	11	61,1	7	38,8

Fonte: Protocolo de pesquisa

Índice de pressão tornozelo-braço (Teste Exato de Fisher) –  $p = 0,49$

Espessura da camada médio-intimal da carótida (Teste Qui-quadrado) –  $p = 0,49$

Considerando o índice de pressão tornozelo-braço como normal (0,9 a 1,1), alto (acima de 1,2) e baixo (abaixo de 0,9) e espessura da camada médio-intimal como normal e alterada, observou-se que não houve relação estatisticamente significativa (Tabela 3).

**Tabela 3.** Correlação entre o índice de pressão tornozelo-braço e a espessura da camada médio-intimal.

Índice Tornozelo-Braço	Espessura da camada médio-intimal			
	Normal		Alterado	
	n	%	n	%
Alto	3	42,8	4	57,2
Normal	28	57,1	21	42,9
Baixo	1	16,7	5	83,4

Fonte: Protocolo de pesquisa

Teste G (Williams)  $p = 0,1570$

Quando correlacionamos as formas clínicas de Lipodistrofia com os resultados do índice tornozelo-braço, observou-se que apresentavam índice tornozelo-braço normal 12 (80%) pacientes com Lipodistrofia Atrófica, 5 (83,3%) pacientes com Lipodistrofia Hipertrófica e 32 (78%) com Lipodistrofia Mista. Com relação à medida da camada médio-intimal da carótida, 6 (40%) pacientes com Lipodistrofia Atrófica apresentaram alteração na camada médio-intimal, 2 (33,3%) dos pacientes com Lipodistrofia Hipertrófica e 22 (53,7%) com Lipodistrofia Mista (Tabela 4).

**Tabela 4.** Correlação entre as formas de lipodistrofia com o índice tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal da carótida.

Forma de Lipodistrofia	Índice Tornozelo-Braço				Espessura da camada médio-intimal			
	Normal		Alterado		Normal		Alterado	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Atrófica	12	80	3	20	9	60	6	40
Hipertrófica	5	83,3	1	16,7	4	66,7	2	33,3
Mista	32	78	9	22	19	46,3	22	53,7

Fonte: Protocolo de pesquisa

Índice de pressão tornozelo-braço (Teste G Williams) –  $p = 0,95$

Espessura da camada médio-intimal da carótida (Teste G Williams) –  $p = 0,50$

Quando analisamos a presença de Síndrome Metabólica com o resultado do índice tornozelo-braço e a espessura da camada médio-intimal da carótida, não encontramos significância estatística, com  $p = 0,999$  para o índice tornozelo-braço e  $0,793$  para a espessura da camada médio-intimal da carótida, através do teste Exato de Fisher (Tabela 5).

**Tabela 5.** Correlação entre Síndrome Metabólica com o índice tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal da carótida.

Síndrome Metabólica	Índice Tornozelo-Braço				Espessura da camada médio-intimal			
	Normal		Alterado		Normal		Alterado	
	n	%	n	%	n	%	n	%
SIM	18	76,2	5	23,8	11	52,4	10	47,6
NÃO	33	80,5	8	19,5	19	46,3	22	53,7

Fonte: Protocolo de pesquisa

Índice de pressão tornozelo-braço (Teste Exato de Fisher) –  $p=0,999$

Espessura da camada médio-intimal da carótida (Teste Exato de Fisher) –  $p=0,789$

Na correlação entre as formas de Lipodistrofia e a presença ou não de Síndrome Metabólica, 40% dos pacientes com Lipodistrofia Atrófica apresentavam Síndrome Metabólica, enquanto que 83,3% e 61% com Lipodistrofia Hipertrófica e Mista não apresentavam a Síndrome, respectivamente (Tabela 6).

**Tabela 6.** Correlação entre Formas de Lipodistrofia e Síndrome Metabólica.

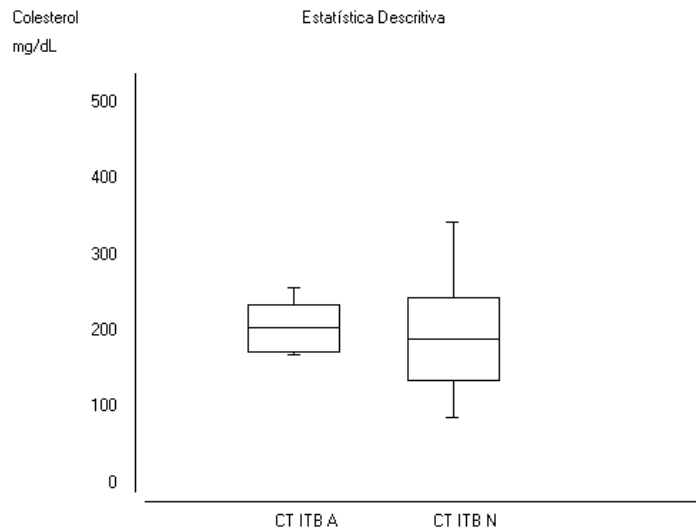
Forma de Lipodistrofia	Síndrome Metabólica			
	SIM		NÃO	
	n	%	n	%
Atrófica	6	40	9	80
Hipertrófica	1	16,7	5	83,3
Mista	14	34,1	27	65,9

Fonte: Protocolo de pesquisa

$p=0,53$  (Teste G Williams)

Quanto à presença de lipoacumulação em abdome, observou-se que 17 pacientes (36,17%) do total de 47 (formas mista e lipohipertrófica) apresentavam síndrome metabólica (Teste Qui-Quadrado  $p=0,968$ ).

A correlação entre o índice de pressão tornozelo-braço e os resultados do Colesterol total, HDL, LDL e Triglicerídeos, independentemente, não encontramos resultados estatisticamente significativos (Figuras 12 a 15).

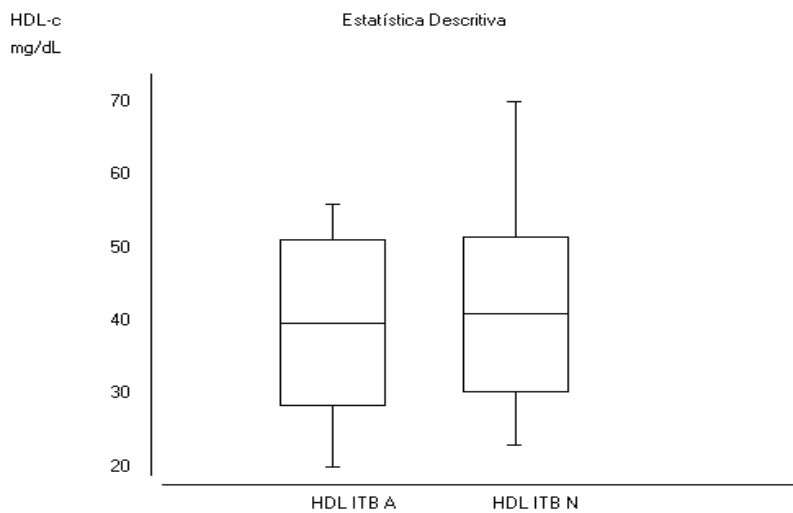


**Figura 12.** Correlação entre Colesterol total e Índice de pressão tornozelo-braço.

Fonte: Protocolo de pesquisa

ITB A = Índice Tornozelo-braço Alterado; ITB N = Índice Tornozelo-braço Normal

Média ITB A =  $203,8 \pm 30,9$  Média ITB N =  $189,28 \pm 54,5$ ; Teste t de Student:  $p = 0,276$

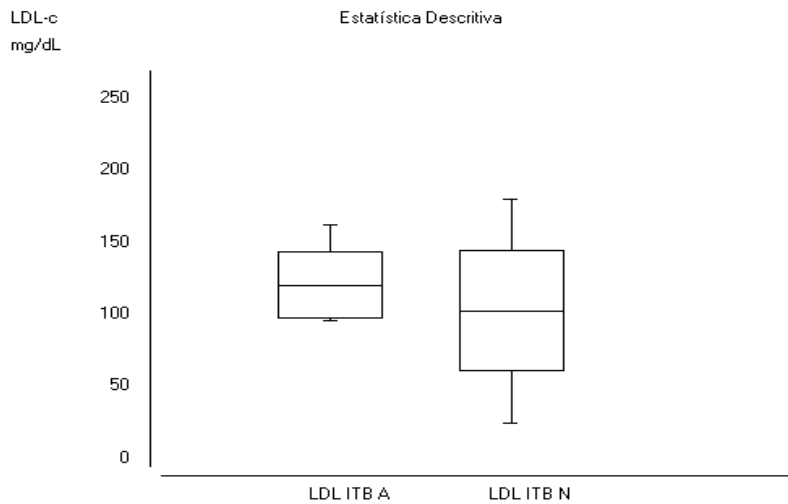


**Figura 13.** Correlação entre HDL-colesterol e Índice de pressão tornozelo-braço.

Fonte: Protocolo de pesquisa

ITB A = Índice Tornozelo-braço Alterado; ITB N = Índice Tornozelo-braço Normal

Média ITB A =  $39,76 \pm 11,33$  Média ITB N =  $40,93 \pm 10,55$ ; Teste t de Student:  $p = 0,72$



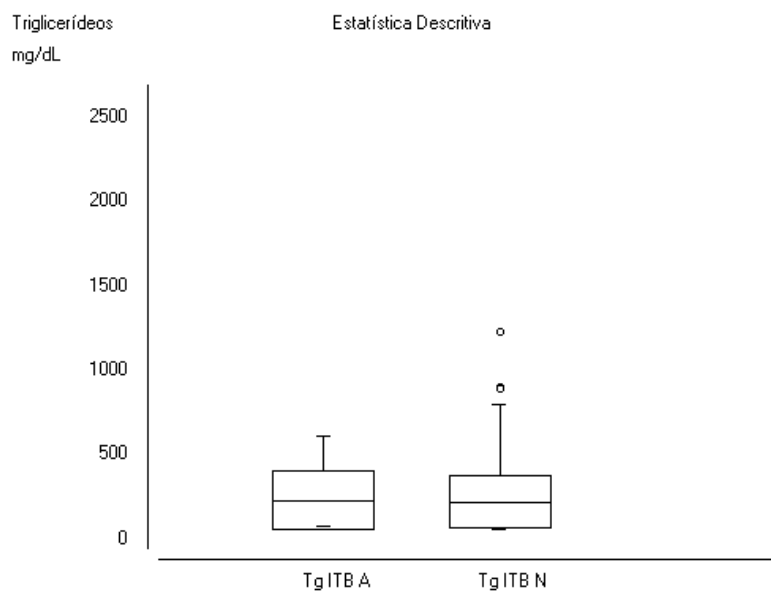
**Figura 14.** Correlação entre LDL-colesterol e Índice de pressão tornozelo-braço.

Fonte: Protocolo de pesquisa

ITB A = Índice Tornozelo-braço Alterado; ITB N = Índice Tornozelo-braço Normal

Média ITB A = 120,45 Média ITB N = 102,48

Teste t de Student: p unilateral = 0,036; p bilateral = 0,073



**Figura 15.** Correlação entre Triglicerídeos e Índice de pressão tornozelo-braço.

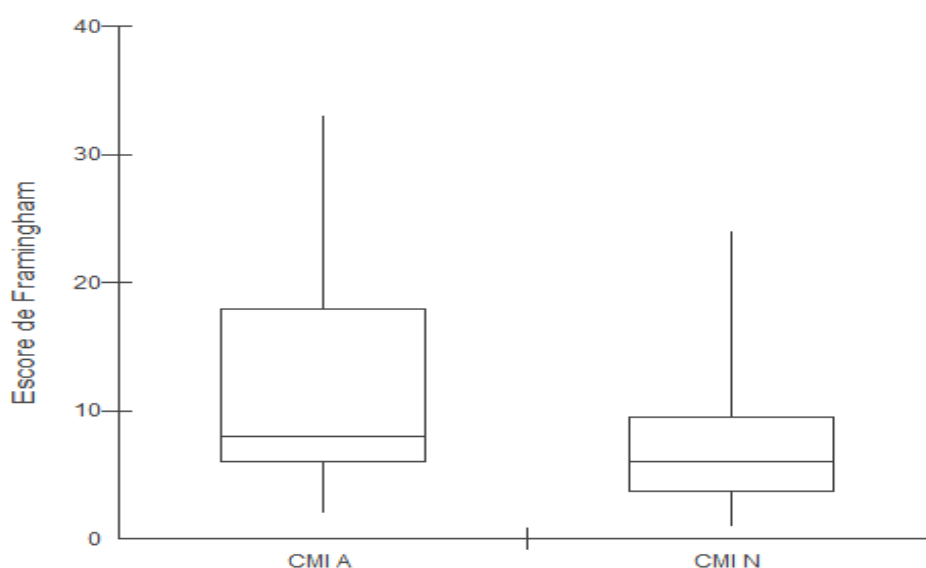
Fonte: Protocolo de pesquisa

ITB A = Índice Tornozelo-braço Alterado; ITB N = Índice Tornozelo-braço Normal

Média ITB A = 228,61 ± 176,87 Média ITB N = 281,00 ± 258,19

Teste Kruskal-Wallis: p = 0,66

Ao se fazer a correlação entre as espessuras normal e aumentada da camada médio-intimal e os resultados do Colesterol total, HDL, LDL, Triglicerídeos e PCR ultra-sensível, não observamos diferença estatisticamente significativa. Entretanto, quando realizamos esta correlação com o risco cardiovascular absoluto pelo Escore de Framingham, encontramos um valor de  $p= 0,034$ , evidenciando que em pacientes com espessura aumentada da camada médio-intimal o risco cardiovascular é maior (Figura 16). Vale ressaltar que nenhum dos pacientes estudados apresentavam grau de estenose de carótida maior que 50%.



**Figura 16.** Correlação entre risco cardiovascular (escore de Framingham) e espessura da camada médio-intimal da carótida.

Fonte: Protocolo de pesquisa

CMI A = Camada médio-intimal Alterado; CMI N = Camada médio-intimal Normal

Teste Mann-Whitney:  $p$  bilateral = 0,034

No entanto, ao se classificar o risco como baixo, médio e alto, correlacionando o escore de Framingham com a espessura da camada médio-intimal, não se encontrou resultados estatisticamente significativos (Tabela 7).



**Tabela 7.** Correlação entre o Escore de Framingham com o espessura da camada médio-intimal da carótida.

Escore de Framingham	Espessura da camada médio-intimal			
	Normal		Alterado	
	n	%	n	%
Baixo	20	60,6	13	39,4
Moderado	4	40	6	60
Alto	8	42,1	11	57,9

Fonte: Protocolo de pesquisa

Espessura da camada médio-intimal – Teste G Williams ( $p = 0,15$ )

Na correlação entre as formas de Lipodistrofia e o Escore de Framingham, não foram observados resultados estatisticamente significativos (Tabela 8).

**Tabela 8.** Correlação entre forma de lipodistrofia e Escore de Framingham.

Forma de Lipodistrofia	Escore de Framingham					
	Baixo		Moderado		Alto	
	n	%	n	%	n	%
Atrófica	8	53,3	2	13,3	5	33,3
Hipertrófica	4	66,6	1	16,6	1	16,6
Mista	21	51,2	7	17	13	31,8

Fonte: Protocolo de pesquisa

$p = 0,8$  (Teste G Williams)

Não foram encontrados achados estatisticamente significativos quando correlacionamos a presença de dislipidemia (hipercolesterolemia isolada, HDL baixo, hipertrigliceridemia ou dislipidemia mista) com o índice tornozelo-braço, medida da camada médio-intimal da carótida. Em relação ao tabagismo e alterações do índice de pressão tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal não foi encontrada correlação estatisticamente significativa. Resultado semelhante foi encontrado quando se correlacionou com os pacientes ex-tabagistas (Tabelas 9 e 10).

**Tabela 9.** Correlação entre tabagismo e índice de pressão tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal da carótida.

Tabagismo	Índice Tornozelo-Braço				Espessura da camada médio-intimal			
	Normal		Alterado		Normal		Alterado	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sim	2	66,6	1	33,4	1	33,4	2	66,6
Não	47	79,6	12	20,4	31	52,5	28	47,5

Fonte: Protocolo de pesquisa

Índice tornozelo-braço – Teste exato de Fisher (p = 0,99)

Espessura da camada médio-intimal – Teste exato de Fisher (p = 0,60)

**Tabela 10.** Correlação entre ex-tabagismo e índice de pressão tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal da carótida

Ex-Tabagismo	Índice Tornozelo-Braço				Espessura da camada médio-intimal			
	Normal		Alterado		Normal		Alterado	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sim	15	78,9	4	21,1	8	42,1	11	57,9
Não	32	80	8	20	23	57,5	17	42,5

Fonte: Protocolo de pesquisa

Índice tornozelo-braço – Teste exato de Fisher (p = 0,99)

Espessura da camada médio-intimal – Teste qui-quadrado (p = 0,40)

A correlação entre o resultado do PCR ultra-sensível e o índice tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal, não mostrou resultados estatisticamente significativos (Tabela 11).

**Tabela 11.** Correlação entre PRC ultra-sensível e índice tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal.

PCR	Índice Tornozelo-Braço				Espessura da camada médio-intimal			
	Normal		Alterado		Normal		Alterado	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Normal	29	59,2	9	69,2	16	50	22	73,3
Alterado	12	24,5	3	23,1	8	25	7	23,3

Fonte: Protocolo de pesquisa

Índice tornozelo-braço – Teste G Williams (p = 0,74)

Espessura da camada médio-intimal – Teste G Williams (p = 0,09)

Quando se correlacionou o sintoma de claudicação intermitente dos membros inferiores e o índice tornozelo-braço, encontramos uma correlação estatisticamente significativa, evidenciando que em um número maior de pacientes com claudicação apresenta índice de pressão tornozelo-braço alterado (Tabela 12).

**Tabela 12.** Correlação entre claudicação intermitente e índice de pressão tornozelo-braço.

Índice Tornozelo-Braço	Claudicação			
	Sim		Não	
	n	%	n	%
Normal	1	2	48	98
Alterado	4	30,8	9	69,2

Fonte: Protocolo de pesquisa

Índice tornozelo-braço – Teste exato de Fisher (p = 0,0056)

Tanto os pacientes com diabetes como os que classificados como glicemia de jejum alterada ou intolerância à glicose não apresentaram correlação estatisticamente significativa com alteração do índice tornozelo-braço nem com o aumento da espessura da camada médio-intimal. Mesmo quando se incluiu tanto os diabéticos como os pacientes com intolerância a glicose em um grupo único (alteração na tolerância à glicose) não houve correlação com os desfechos acima descritos (Tabelas 13 a 15).

**Tabela 13.** Correlação entre diabetes e índice de pressão tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal da carótida

Diabetes	Índice Tornozelo-Braço				Espessura da camada médio-intimal			
	Normal		Alterado		Normal		Alterado	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sim	13	76,5	4	23,5	8	47	9	53
Não	36	80	9	20	24	53,3	21	46,7

Fonte: Protocolo de pesquisa

Índice tornozelo-braço – Teste exato de Fisher (p = 0,99)

Espessura da camada médio-intimal – Teste exato de Fisher (p = 0,77)

**Tabela 14.** Correlação entre intolerância à glicose e/ou glicemia de jejum alterada e índice de pressão tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal da carótida

Intolerância à glicose	Índice Tornozelo-Braço				Espessura da camada médio-intimal			
	Normal		Alterado		Normal		Alterado	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sim	7	70	3	30	4	40	6	60
Não	42	81	10	19	28	53,8	24	46,2

Fonte: Protocolo de pesquisa

Índice tornozelo-braço – Teste exato de Fisher (p = 0,67)

Espessura da camada médio-intimal – Teste exato de Fisher (p = 0,50)

**Tabela 15.** Correlação entre alteração na tolerância à glicose e índice de pressão tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal

Alteração na tolerância à glicose	Índice Tornozelo-Braço				Espessura da camada médio-intimal			
	Normal		Alterado		Normal		Alterado	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sim	20	74	7	26	12	44,4	15	55,6
Não	29	82,8	6	17,2	20	57,1	15	42,9

Fonte: Protocolo de pesquisa

Índice tornozelo-braço – Teste qui-quadrado (p = 0,59)

Espessura da camada médio-intimal – Teste qui-quadrado (p = 0,16)

Quando se correlacionou o antecedente pessoal de doença cardiovascular com índice tornozelo-braço e camada médio-intimal, não foi encontrada associação estatisticamente significativa (Tabela 16).

**Tabela 16.** Correlação entre antecedente pessoal de doença cardiovascular com o índice tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal da carótida.

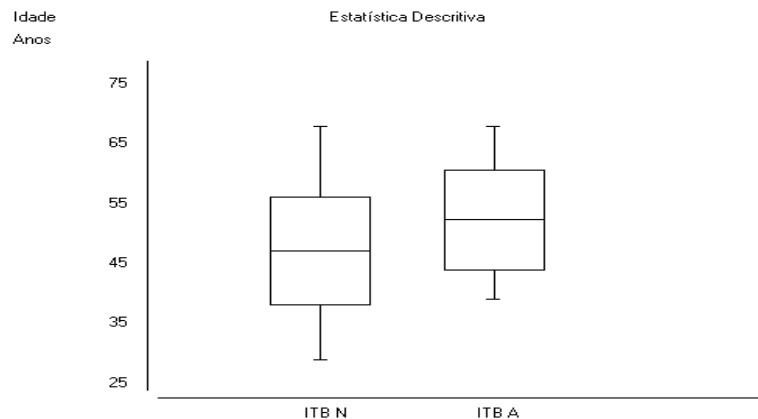
Antecedente de doença cardiovascular	Índice Tornozelo-Braço				Espessura da camada médio-intimal			
	Normal		Alterado		Normal		Alterado	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sim	42	80,7	10	19,3	24	46,1	28	53,9
Não	7	70	3	30	8	80	2	20

Fonte: Protocolo de pesquisa

Índice tornozelo-braço – Teste exato de Fisher (p = 0,672)

Espessura da camada médio-intimal – Teste exato de Fisher unilateral (p = 0,051); bilateral (p = 0,08)

Quando se avaliou a associação entre a idade dos pacientes e o índice de pressão tornozelo-braço, observamos uma média de idade de  $47,14 \pm 8,9$  anos para os pacientes com índice normal e  $52,3 \pm 8,3$  anos para os com índice alterado, com um valor de  $p= 0,065$  (Figura 17).



**Figura 17.** Médias e desvios padrão das idades dos pacientes com índice de pressão tornozelo-braço.

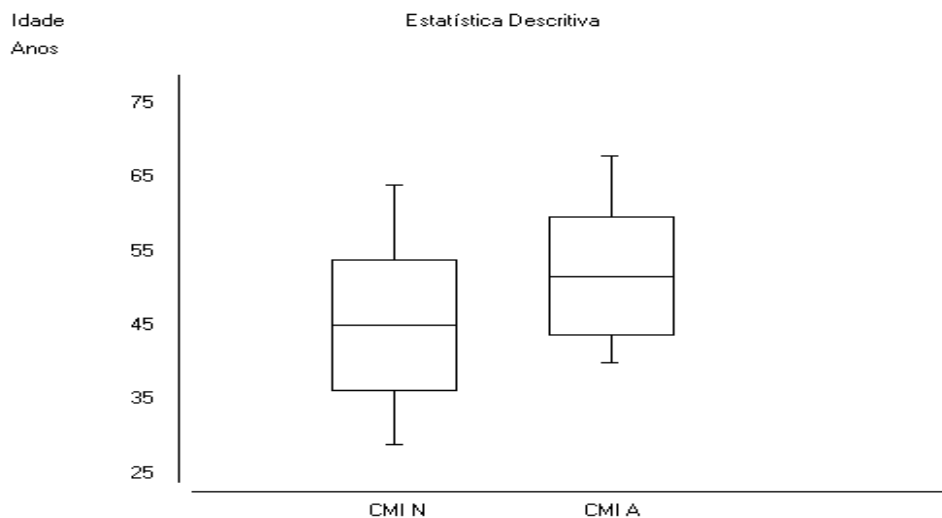
Fonte: Protocolo de pesquisa

ITB N = Índice Tornozelo-braço Normal; ITB A = Índice Tornozelo-braço Alterado

Média ITB N =  $47,14 \pm 8,9$       Média ITB A =  $52,3 \pm 8,3$

Teste t de Student bilateral ( $p = 0,065$ )

Na avaliação da associação entre idade e a espessura da camada médio-intimal, observou-se que entre os pacientes com espessura da camada médio-intimal normal a média de idade foi de  $45 \pm 8,8$  anos, enquanto entre aqueles com aumento da espessura, a idade média encontrada foi de  $51,66 \pm 7,98$  anos, evidenciando uma diferença estatística altamente significativa ( $p = 0,0028$ ) (Figura 18). Discriminando por sexo, observou-se para o sexo masculino e feminino com aumento da espessura da camada média-intimal uma média de idade de  $51,7 \pm 7,9$  e  $51,4 \pm 8,9$  anos respectivamente e com espessura normal uma média de  $41,9 \pm 7,2$  anos para o sexo masculino e  $50,8 \pm 8,9$  para o feminino. Ao compararmos a idade no sexo masculino, observou-se resultado estatisticamente significativo (Teste t  $p = 0,0001$ ), enquanto para as mulheres não houve diferença significativa (Mann-Whitney  $p = 0,556$ ) (Figuras 19 e 20).



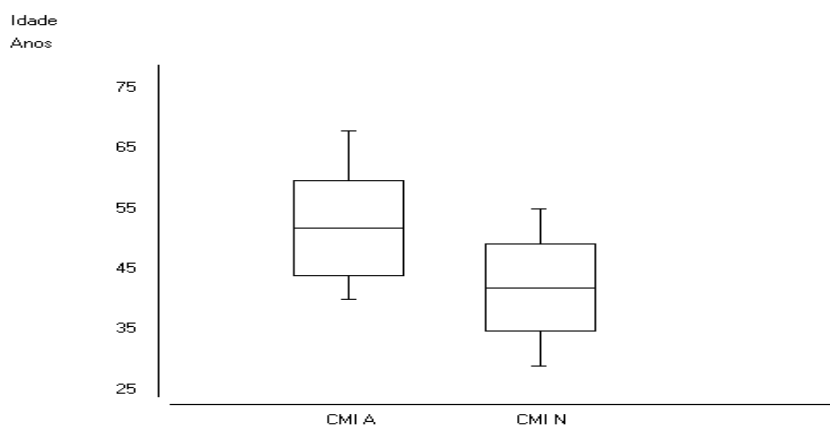
**Figura 18.** Médias e desvios padrão das idades dos pacientes com espessura da camada médio-intimal.

Fonte: Protocolo de pesquisa

CMI N = Espessura da camada médio-intimal Normal; CMI A = Espessura da camada médio-intimal Alterado

Média CMI N =  $45 \pm 8,8$  Média CMI A =  $51 \pm 7,9$

Teste t de Student ( $P = 0,0028$ )



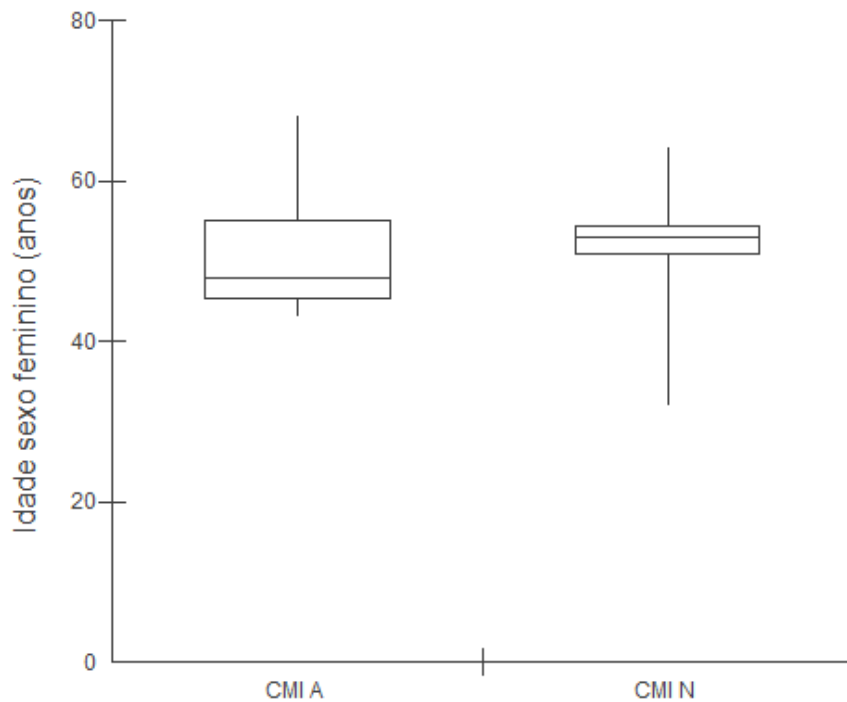
**Figura 19.** Médias e desvios padrão das idades dos pacientes do sexo masculino com espessura da camada médio-intimal.

Fonte: Protocolo de pesquisa

CMI A = Espessura da camada médio-intimal Alterado; CMI N = Espessura da camada médio-intimal Normal

Média CMI A =  $51,73$  Média CMI N =  $41,95$

Teste t de Student bilateral ( $P = 0,0001$ )



**Figura 20.** Médias e desvios padrão das idades dos pacientes do sexo feminino com espessura da camada médio-intimal.

Fonte: Protocolo de pesquisa

CMI A = Espessura da camada médio-intimal Alterado; CMI N = Espessura da camada médio-intimal Normal

Mediana CMI A = 48      Mediana CMI N = 53

Teste Mann-Whitney bilateral (P = 0,5561)

Não foi observada significância estatística quando correlacionamos o tempo de uso do esquema antirretroviral com alteração do índice tornozelo-braço ( $p = 0,74$ ). Entretanto, o aumento da espessura da camada médio-intimal mostrou-se estatisticamente associado ao tempo de uso dos antirretrovirais (Teste t de Student:  $p = 0,036$ ).

Se se agruparem as formas de lipodistrofia quanto a presença de lipoacumulação em abdome em dois grupos (atrófica e hipertrófica/mista), ao se compararem as medidas da circunferência abdominal entre os grupos, foram observados resultados estatisticamente significativos tanto no sexo feminino ( $p = 0,0346$ ) como no sexo masculino ( $p = 0,0032$ ). Estes resultados evidenciam que existe diferença estatística entre a forma atrófica com a forma hipertrófica/mista da lipodistrofia em relação à medida da circunferência abdominal.

Resultados semelhantes foram observados quando se correlacionou esses dois grupos de lipodistrofia com a medida da espessura da camada médio-intimal, mostrando um aumento



desta medida nas formas com presença de lipoacumulação (lipohipertrófica/mista) principalmente no sexo masculino ( $p = 0,0002$ ). Para o sexo feminino, obteve-se o valor de  $p = 0,0516$ .

Quando se correlacionou a medida da circunferência abdominal com a espessura da camada médio-intimal, obteve-se um valor de  $p = 0,0431$ . Ao se separar por sexo, obteve-se valores de  $p = 0,797$  para o sexo feminino e  $p = 0,0212$  para o sexo masculino.

Na análise de regressão logística múltipla, observou-se que, entre as variáveis avaliadas, nenhuma delas apresentou significância estatística para alteração do índice tornozelo-braço. No entanto, para a espessura da camada médio-intimal na análise multivariada, as variáveis idade, medida da circunferência abdominal, sexo e a Síndrome Metabólica mostraram-se como significativas (Tabelas 17 e 18).

**Tabela 17.** Regressão logística para índice de pressão tornozelo-braço.

Variável	Razão de Chances	IC 95%	Valor de p
Sexo Masculino	0,9284	0,1006 8,5651	0,9478
Idade (anos)	1,1207	0,9486 1,3239	0,1803
Alterações na tolerância à glicose	2,1886	0,3502 13,6792	0,4022
Hipertensão Arterial	1,7072	0,2424 12,0229	0,5912
Dislipidemia	1,8355	0,2726 12,3579	0,5325
Síndrome metabólica	0,0902	0,0059 1,3834	0,0842
Tabagismo	3,4489	0,1573 75,6289	0,4320
Ex-tabagismo	0,1795	0,0149 2,1672	0,1766
Antecedente de DCV*	0,1728	0,0197 1,5118	0,1126
Circunferência Abdominal	1,0777	0,9488 1,2240	0,2496
Índice de massa corpórea	0,9568	0,7065 1,2959	0,7755
Lipoacumulação	0,2541	0,0252 2,5614	0,2452
PCR ultra-sensível	1,3136	0,2025 8,5213	0,7749
Tempo de uso de TARV	0,9925	0,8112 1,2142	0,9413

Fonte: Protocolo de pesquisa

\*DCV – Doença cardiovascular

**Tabela 18.** Regressão logística para espessura da camada médio-intimal da carótida.

<b>Variável</b>	<b>Razão de Chances</b>	<b>IC 95%</b>		<b>Valor de p</b>
<u>Sexo Masculino</u>	<u>11,4331</u>	1,3142	99,4619	<u>0,0273</u>
<u>Idade (anos)</u>	<u>1,2086</u>	1,0391	1,4057	<u>0,0140</u>
Alteração na tolerância à glicose	1,5458	0,2230	10,7135	0,6593
Hipertensão Arterial	2,9299	0,4552	18,8585	0,2578
Dislipidemia	0,8527	0,1337	5,4371	0,8661
<u>Síndrome Metabólica</u>	<u>0,0326</u>	0,0018	0,5814	<u>0,0199</u>
Tabagismo	0,7348	0,0299	18,0859	0,8504
Ex-tabagismo	0,3640	0,0588	2,2532	0,2772
Antecedente de DCV*	4,5941	0,4961	42,5417	0,1794
<u>Circunferência Abdominal</u>	<u>1,1560</u>	1,0088	1,3247	<u>0,0370</u>
Índice de massa corpórea	0,7450	0,5372	1,0332	0,0777
Lipoacumulação	1,1039	0,1275	9,5567	0,9285
PCR ultra-sensível	0,5599	0,0937	3,3455	0,5248
Tempo de uso de TARV	1,1098	0,9075	1,3571	0,3103

Fonte: Protocolo de pesquisa

\*DCV – Doença cardiovascular

## 8. DISCUSSÃO

Nesta pesquisa foram avaliados 62 pacientes com sorologia positiva para HIV em uso de terapia antirretroviral que apresentavam lipodistrofia acompanhados no Ambulatório de Lipodistrofia do Hospital João de Barros Barreto. Estes pacientes foram submetidos a entrevista clínica, exame físico, exames laboratoriais para a estratificação do risco cardiovascular segundo os critérios de Framingham, realização do índice de pressão tornozelo-braço para avaliar a presença de doença aterosclerótica periférica e ultra-sonografia para medida da espessura da camada médio-intimal da carótida.

Não se observou resultados estatisticamente significativos quando se correlacionou os sexos masculino e feminino com o índice de pressão tornozelo-braço e a espessura da camada médio-intimal. Em um estudo avaliando o efeito da terapia antirretroviral e da lipodistrofia em pacientes soropositivos através do índice tornozelo-braço e espessura da camada médio-intimal, van Vonderen et al (2009) não encontraram associação entre a presença de lipodistrofia e o aumento da camada médio-intimal, corroborando com os achado deste estudo, onde foram correlacionadas todas as formas clínicas de lipodistrofia com o índice tornozelo-braço e a espessura da camada médio-intimal. Estes autores discutiram também que alguns estudos evidenciam resultados conflitantes do efeito da Lipodistrofia na espessura da camada médio-intimal.

Neste estudo observou-se que o aumento da espessura da camada médio-intimal da carótida dos pacientes com lipodistrofia em uso de TARV está associada a maior risco cardiovascular absoluto pelo score de Framingham. Entretanto, quando se classifica o risco em alto, médio ou baixo, não se evidencia correlação com o score de Framingham. Também não houve associação entre as diferentes formas de lipodistrofia e score de Framingham.

A síndrome metabólica não foi considerada um fator associado para alteração do índice tornozelo-braço ou aumento da espessura da camada médio-intimal nos pacientes da presente pesquisa, e paradoxalmente constituiu um fator de proteção para o aumento da espessura da camada médio-intimal. Este achado é controverso sob o ponto de vista epidemiológico, considerando que, neste caso, a síndrome metabólica conferiria fator associado ao aumento da espessura da camada médio-intimal e não diminuição. Este achado pode ser explicado pelo fato de que os pacientes desta pesquisa estavam sendo tratados. Johnsen et al (2006), estudando o efeito da TARV e da síndrome metabólica em mulheres soropositivas, também não observou associação com o aumento da espessura da camada médio-intimal, mesmo após análise de regressão multivariada. Em seu trabalho, somente a

idade, o índice de massa corpórea (IMC) e circunferência abdominal aumentada foram significativamente associados com o aumento da espessura da camada médio-intimal. Entretanto, van Wijk et al (2006) demonstram um aumento dessa espessura em homens HIV-positivos com síndrome metabólica.

Avaliando os resultados dos exames laboratoriais isoladamente, como Colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, Triglicérides e o PCR ultra-sensível, não foi encontrada associação com alteração do índice de pressão tornozelo-braço ou com o aumento da espessura da camada médio-intimal da carótida. Talvez este achado esteja relacionado ao fato de que, apesar dos pacientes apresentarem dislipidemia, eles estavam fazendo uso de estatinas e/ou fibratos, levando a um melhor controle laboratorial. Pois, a ocorrência de dislipidemia, em especial a hipertrigliceridemia e o HDL baixo secundário ao uso TARV, são achados já consolidados na literatura, como observado por Johnsen et al (2006).

O resultado de PCR ultra-sensível não se mostrou como um fator associado para alteração do índice de pressão tornozelo-braço e para aumento da espessura da camada médio-intimal, tanto isoladamente quanto na análise de regressão logística multivariada. Guimarães et al (2008) e Masiá et al (2007) observaram um aumento dos níveis do PCR ultra-sensível em pacientes HIV-positivos em uso de TARV quando comparados com o grupo-controle que não estavam fazendo uso da terapia. Em nosso estudo não podemos fazer esta comparação, uma vez que não dispomos de um grupo-controle sem uso de TARV. Entretanto, Grispoon et al (2005) relatam que o uso de alguns marcadores para doenças vasculares, como o PRC, ainda não estão validados para a população HIV-positiva.

A claudicação intermitente dos membros inferiores mostrou-se como um fator estatisticamente significativo associado com a alteração do índice de pressão tornozelo-braço, evidenciando que em um número maior de pacientes com claudicação intermitente apresenta índice tornozelo-braço alterado. Este resultado já seria esperado, uma vez que claudicação intermitente dos membros inferiores é um sintoma que evidencia a presença de aterosclerose periférica e, conseqüentemente, esses pacientes apresentam índice tornozelo-braço alterado. Nesta pesquisa não se evidenciou associação significativa entre índice tornozelo-braço alto ou baixo com aumento da camada médio-intimal, achados que não são corroborados por Gutiérrez et al (2008) que observaram que pacientes com índice tornozelo-braço baixo tinham maior espessura da camada médio-intimal sugerindo que, em pacientes HIV-positivos, estes métodos podem ser um marcador substituto para aterosclerose subclínica. Apesar disto, estes autores não encontraram associação entre índices altos (acima de 1,2) e aumento da camada médio-intimal.

Os resultados obtidos neste estudo mostram que o índice de pressão tornozelo-braço não foi associado com o aumento da espessura da camada médio-intimal da carótidas, nem com o aumento do risco cardiovascular na população estuda, apesar de ser um teste simples e apresentar alto valor preditivo para doença arterial periférica. Gutiérrez et al (2008) não evidenciam um impacto clínico importante do índice de pressão tornozelo-braço em seu estudo com pacientes HIV-positivos. Entretanto, De acordo com Bard et al (2004) e Junyent et al (2008), 22-58% dos pacientes com risco moderado pelos critérios de Framingham apresentaram aumento do índice tornozelo-braço, podendo ser considerados de alto risco. Já os resultados de del Sol et al (2001) não mostraram que o índice tornozelo-braço poderia estar associado a um aumento da estratificação do risco cardiovascular como fator isolado. Nos resultados de Prati et al (2008) o ITB foi associado independentemente com eventos vasculares mas não teve um valor preditivo maior que o escore de Framingham.

A idade média dos pacientes com índice tornozelo-braço normal foi de  $47 \pm 8,9$  anos e de  $52,3 \pm 8,3$  anos para os pacientes com índice alterado, com valor de  $p = 0,065$ . Entretanto, quando fazemos a correlação da idade com a medida da espessura da camada médio-intimal, observamos que os pacientes com camada médio-intimal normal a idade média foi de  $45 \pm 8,8$  anos e nos pacientes com aumento dessa espessura, a idade foi  $51,66 \pm 7,98$  anos, uma diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,0028$ ), o que se observa que estes dados ocorrem devido a variável sexo masculino, não se encontrando associação com a idade no sexo feminino. Johnsen et al (2006), estudando mulheres HIV-positivas, observou que não houve um aumento da espessura da camada médio-intimal relacionado com a idade e que em seu estudo a idade média de sua população foi de 41 anos, diferente de média desta pesquisa que foi 51 anos.

O tempo de uso da TARV não se mostrou como fator associado à alteração do índice tornozelo-braço na população deste estudo ( $p = 0,74$ ). Entretanto, quando foi avaliada com associação com a camada médio-intimal, mostrou-se significativa na análise univariada, porém, com a análise multivariada esta associação não apresentou significância estatística. No entanto, van Vonderen et al (2009) evidenciaram que pacientes HIV-positivos apresentavam um aumento significativo da espessura da camada médio-intimal em comparação com os controles HIV-negativos. Comentam que a infecção pelo HIV parece estar associada, independentemente, com o aumento da espessura da camada médio-intimal, assim como a associação com o uso da TARV. Isto sugere que pacientes HIV-positivos podem ter um aumento do risco para doenças cardiovasculares, independente da presença dos clássicos fatores de risco cardiovasculares, ou devido a qualquer risco atribuído ao uso de TARV. Estes

autores mostram também que existem evidências conflitantes na associação entre o uso de TARV no geral e a exposição cumulativa a diferentes classes de drogas, especialmente inibidores da protease, com o aumento da espessura da camada médio-intimal da carótida. Além do que diferenças na exposição à TARV tornar difícil distinguir entre os efeitos do HIV e o uso dessas medicações.

Apesar de que o processo inflamatório crônico resultante da infecção pelo HIV poder explicar parcialmente a associação entre a infecção e o aumento da espessura da camada médio-intimal, como observado em doenças inflamatórias crônicas, não foi encontrada uma razão específica sobre o uso de TARV e a camada médio-intimal (van Vonderen, 2009). Uma vez que não encontrou associação entre o uso da terapia e o aumento da camada médio-intimal, uma explicação alternativa seria que, com o uso de drogas antirretrovirais, ocorreria uma redução do processo inflamatório causado pela infecção do HIV, bloqueando os efeitos adversos do tratamento.

Van Vonderen et al (2009) concluiu seu estudo afirmando que a infecção pelo HIV parece estar associado independentemente com o aumento da espessura da camada médio-intimal. Isto sugere que pacientes com HIV podem apresentar um risco aumentado para doença cardiovascular, independente da presença dos fatores de risco clássicos, ou de qualquer risco atribuído pelo uso de drogas antirretrovirais.

Johnsen et al (2006) demonstraram um aumento na espessura da camada médio-intimal da carótida em mulheres HIV-positivas recebendo inibidores da protease, em comparação com o grupo controle e aquelas tratadas sem essa classe de drogas. Demonstra ainda que a prevalência de síndrome metabólica foi significativamente maior nas mulheres HIV-positivas, em particular aquelas em uso de inibidores de protease, quando comparadas com o grupo controle. Com esses dados, sugere que o uso de inibidores de protease está associado com o desenvolvimento de anormalidades metabólicas comuns, aumentando a prevalência de síndrome metabólica neste grupo. Desta forma, afirma que o mecanismo como o inibidor de protease aumenta a espessura da camada médio-intimal em pacientes HIV-positivos ainda é desconhecido, podendo estar relacionado diretamente com efeitos na arquitetura arterial ou indiretamente, com mudanças na composição corporal e do peso.

Wand et al (2007), avaliando a presença de síndrome metabólica, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares em pacientes em uso de TARV, também encontraram resultados semelhantes, em que a presença de síndrome metabólica foi associada a um aumento do risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares, além de um aumento da prevalência de diabetes tipo 2.

Apesar do diabetes ser considerado um critério de alto risco para doença coronariana através do escore de Framingham, no presente estudo não foi possível evidenciar associação com o aumento da espessura da camada médio-intimal da carótida.

Uma vez que os pacientes envolvidos neste estudo realizavam seu tratamento antirretroviral através de esquemas terapêuticos já modificados algumas vezes, não foi possível associar os esquemas terapêuticos com os desfechos de alteração do índice de pressão tornozelo-braço e aumento da espessura da camada médio-intimal como fatores de avaliação do risco cardiovascular.

Em nosso estudo, o aumento da espessura da camada médio-intimal da carótida mostrou-se com maior associação com alguns fatores de risco cardiovascular, como a idade, sexo masculino e aumento da circunferência abdominal do que o índice tornozelo-braço. Tziomalos et al (2010) comentam que existem evidências de que tanto o índice tornozelo-braço como a medida da espessura da camada médio-intimal são preditores independentes para eventos vasculares na população geral. Entretanto, a combinação destes marcadores de aterosclerose com o escore de Framingham não parece aumentar a estratificação de risco mais do que o escore de Framingham sozinho. Para estes autores, a medida da camada médio-intimal parece ser um marcador de aterosclerose precoce, ao contrário do índice tornozelo-braço, que altera mais comumente nos pacientes já com risco vascular (idosos, tabagistas ou diabéticos).

Tendendo para a mesma linha de raciocínio, Matsushima et al (2004) afirmaram que a medida da espessura da camada médio-intimal parece ser mais útil como preditor de aterosclerose coronariana do que o índice tornozelo-braço.

Nossos resultados mostram que não houve associação estatisticamente significativa entre o tempo de uso de TARV e alteração do índice de pressão tornozelo-braço. Entretanto, a associação do tempo de uso de TARV com o aumento da espessura da camada médio-intimal mostrou-se significativa (Teste t de Student:  $p = 0,036$ ), evidenciando que o tempo de uso dos antirretrovirais influenciam no aumento dessa espessura. E, com isso, esses pacientes apresentam mais um fator de risco para doenças cardiovasculares. Das et al (2005), observaram um aumento do risco cardiovascular em indivíduos infectados pelo HIV. A incidência de IAM aumentou com o tempo de exposição à terapia antirretroviral. Outros fatores significativamente associados ao IAM foram idade, tabagismo, doença cardiovascular prévia, sexo masculino, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e diabetes.

Apesar de Masiá et al (2007) terem observado que o uso de ITRNN, IP e a presença de síndrome metabólica foram considerados fatores de risco para o aumento do PCR ultra-

sensível, não foi possível, em nosso estudo, associar esquemas terapêuticos com os desfechos devido à mudança do esquema das drogas antirretrovirais.

Foi interessante notar que, quando se analisaram as formas lipoacumulativas (hipertrófica e mista) da lipodistrofia, observamos que existe uma associação significativa com um aumento da circunferência abdominal tanto para o sexo masculino como para o sexo feminino. Além disso, foi observado que o aumento da circunferência abdominal foi estatisticamente associado com o aumento da espessura da camada médio-intimal da carótida. Isto pode levar a inferir que os pacientes em uso de TARV com lipodistrofia hipertrófica e mista apresentam um risco maior para doenças cardiovasculares, uma vez que apresentam um aumento da espessura da camada médio-intimal.

O sexo de forma isolada não se mostrou fator importante para os desfechos estudados. No entanto, na avaliação da interação entre as variáveis através da regressão logística múltipla, para o CMI, o sexo masculino, a idade mais avançada e o aumento da circunferência abdominal mostraram-se como fatores associados significativamente, destacando-se a idade e o sexo que na interação entre as variáveis se tornaram um fator importante para o aumento da camada médio-intimal. Ou seja, quando se leva em consideração o sexo e a idade do indivíduo, o sexo masculino passa a ter importância como fator associado ao aumento da espessura da camada média-intimal. Já em relação ao índice tornozelo braço, nenhuma das variáveis estudadas se mostrou como fator associado com significância estatística.

Vários fatores podem ser considerados como de risco para o aumento de eventos cardiovasculares na população geral. Dentre eles a idade, sexo masculino, fumo, diabetes, dislipidemia, aumento da circunferência abdominal e a presença de síndrome metabólica. Através de nosso estudo, esses fatores não parecem ser diferentes para a população HIV-positiva em uso de TARV com lipodistrofia.

Apesar do índice de pressão tornozelo-braço ser considerado um bom teste preditor para doença cardiovascular, em nosso estudo observamos que a medida da camada médio-intimal da carótida mostrou-se com maior associação com os outros fatores de risco, como idade, circunferência abdominal e tempo de uso de TARV, assim como com as formas de lipoacumulação (hipertrófica e mista) da lipodistrofia.

Inúmeros estudos podem ser encontrados a respeito do risco cardiovascular em pacientes HIV-positivos, inclusive aquele que fazem uso de terapia antirretroviral. Alguns associam mais o uso de inibidores de protease com o aumento desse risco. Entretanto, não foram encontrados dados na literatura médica que comparem as formas de lipodistrofia com o risco cardiovascular nesses pacientes.



Desta forma, através dos dados obtidos neste estudo, observou-se que os pacientes HIV-positivos que fazem uso de TARV e que apresentam lipodistrofia podem apresentar um risco cardiovascular aumentado, tendo como fatores associados ao aumento da espessura da camada médio-intimal, a idade, sexo masculino e o aumento da circunferência abdominal.

## 9. CONCLUSÕES

Partindo dos objetivos propostos anteriormente, podemos afirmar que:

1. A prevalência de alteração do índice de pressão tornozelo-braço foi de 21% e do aumento da espessura da camada médio-intimal foi de 48,4 % na amostra estudada.
2. Não houve associação entre as formas clínicas de lipodistrofia com o aumento da camada médio-intimal e alteração do índice tornozelo-braço.
3. Não houve associação entre síndrome metabólica e alteração do índice de pressão tornozelo-braço e aumento da espessura da camada médio-intimal.
4. Não se observou associação entre alteração do índice de pressão tornozelo-braço e aumento da espessura da camada médio-intimal com a presença de lipodistrofia e níveis de PCR ultra-sensível.
5. Paciente com espessura aumentada da camada médio-intimal da carótida apresentaram maior risco cardiovascular absoluto pelo escore de Framingham.
6. De acordo com o escore de Framingham, 53,5% dos pacientes apresentaram risco baixo para evento cardiovascular em 10 anos, 16,1% risco moderado e 30,7% risco alto.
7. Não houve associação entre escore de Framingham e aumento da espessura da camada médio-intimal da carótida.
8. O sexo na análise univariada não se constituiu fator associado ao aumento da camada médio-intimal da carótida e alteração do índice tornozelo-braço.
9. A idade e a circunferência abdominal na análise univariada apresentaram associação significativa com o aumento da espessura da camada médio-intimal da carótida.

10. A idade, a circunferência abdominal e o sexo na análise da interação entre as variáveis apresentaram associação significativa com o aumento da espessura da camada médio-intimal da carótida.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARDEM, C. I.; KATZARZYK, P.T.; JANSSEN, I.; CHURCH, T. S.; BAIR, S. N. Revised Adult Treatment Panel III guidelines and cardiovascular disease mortality in men attending a preventive medical clinic. **Circulation**. v. 112, n. 10, p. 1478-85, Sep. 2005.
- BARBARO, G.; DI LORENZO, G.; GRESORIO, B. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome: A multicentre clinical-pathological study. **AIDS Res Hum Retrovir**. v. 14, p. 1071-1077, 1998.
- BARBARO, G.; BARBARINI, G.; PELLICELLI, A. M. HIV: associated coronary arteritis in a patient with fatal myocardial infarction. **N Engl J Med**. v. 344, p. 1799-1800, 2001.
- BARD, R.L.; KALSI, H.; RUBENFIRE, M. Effect of carotid atherosclerosis screening on risk stratification during primary cardiovascular disease prevention. **Am J Cardiol**. v. 93, p. 1030-1032, 2004.
- BARTH, J.D. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. **Am J Cardiol**. v. 89, p. 32B-39B, 2002.
- BEHRENS, G.; DEJAM, A.; SCHMIDT, H. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. **AIDS**. v. 13, p. 63-70, 1999.
- BLAKE, G. J.; RIFAI, N.; BURING, J. E.; RIDKER, P.M. Blood pressure, C-reactive protein and risk of future cardiovascular events. **Circulation**. v. 108, p. 2993-2999, 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim epidemiológico DST/AIDS**. v. 1, n. 1, p. 3-18, 2011.
- \_\_\_\_\_. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV. **Programa Nacional de DST e AIDS**. v. 1, n. 1, p. 39, 2008.
- CARR, A.; COOPER, D.A.. Adverse effects of antirretroviral therapy. **Lancet**. v. 356, p. 1423-1430, 2000.
- CARR, A.; MILLER, J.; LAW, M.; COOPER, D. A. A syndrome of lipodystrophy, latic acidemia and liver dysfunction associated with nucleoside analogue therapy: Contribution to protease inhibition – Related lipodystrophy syndrome. **AIDS**. v. 14, p. 25-32, 2000.
- CARR, A.; SAMARAS, K.; BURTON, S.; LAW, M.; FREUND, J.; CHISHOLM, D. J.; COOPER, D. A. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hiperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. **AIDS**. v.12, n.7. p. 51-8, 1998.
- CHEQUER, G.; NASCIMENTO, B. R.; NAVARRO, T. P.; FALQUETO, E. B.; ALENCAR, M. C. N.; MIRANDA, M. C. R.; MANDIL, A.; SAAD, J. A.; FONSECA, C.; RIBEIRO, A .L. P. Espessamento médio-intimal da carótida e função endotelial da Doença Arterial Coronariana. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 87, n. 2, p. 84-90, 2006.
- “CRIX-LIST”. Disponível em: <http://crix.pinkpage.com/>. Acesso em: 18 dez. 2010.

CROUSE, J. R.; CRAVEN, T. E.; HAGAMAN, A. P. BOND, M. Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. **Circulation**. v. 92, n.5, p. 1141-1147, 1995.

THE DATA COLLECTION ON ADVERSE EVENTS OF ANTI-HIV DRUGS (DAD) STUDY GROUP. Combination antirretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. **N Engl J Med**. v. 349, n. 21, p. 1993-2003, 2003.

DAS, S. HIV and increased risk of cardiovascular diseases. **Sex Helth**. v. 2, n. 4, p. 219-21, 2005.

DE SOCIO, G.V.; PARRUTTI, G.; QUIRINO, T.; RICCI, E.; SCHELLACI, G.; ADRIANI, B.; MARCONI, P.; FRANZETTI, M.; MARTINELLI, C.; VICHI, F.; PENCO, G.; SFARA, C.; MADEDDU, G.; BONFATI, P. Identifying HIV patients with an unfavorable cardiovascular risk profile in the clinical practice: Results from the SIMONE study. **J Infect**. n. 57, p. 33-40, 2008.

DEL SOL, A.L.; MOONS, K.G.; HOLLENDER, M. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study. **Stroke**. v. 32, p. 1532-1538, 2001.

DIEHM, C.; LANGE, S.; DARIUS, H. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. **Eur Heart J**. v. 27, p. 1743-1749, 2006.

DOLAN, S. E.; HADIGAN, C.; KILLILEA, K. M.; SULLIVAN, M. P.; HEMPHIL, L.; LEES, R. S. Increased cardiovascular indices in HIV-infected woman. **J Acquir Immun Defic Syndr**. v. 39, p. 44- 54, 2005.

DOOBAY, A.V.; ANAND, S.S. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. **Atheroscler Thromb Vasc Biol**. v. 25, n. 7, p. 1463-9, 2005.

DUBE, M. P. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. **Clin Infect Dis**. v. 31, p. 1467-1475, 2000.

FELDMAN, J.G.; GOLDWASSER, P.; HOLMAN, S.; DEHOVITZ, J.; MINKOFF, H. C-reactive protein is an independent predictor of mortality in women with HIV-1 infection. **J Acquir Immun Defic Syndr**. v. 32, p. 310-214, 2003.

FERNANDES, A. P. M.; SANCHES, S. E. R.; PORFIRID, E. Lipodistrofia em portadores de HIV. **J Bras AIDS**. v. 6, n. 3, p. 93-140, mai/jun, 2005.

FICHTENBAUM, C. J.; GERBER, J. G.; ROSEN KRANZ, S. L. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. **AIDS**. v. 16, p. 569-577, 2002.

FORD, E.S.; GILES, W. H.; MOKDAD, A. H. The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. **J Am Coll Cardiol**. v. 43, p. 1791-1796, 2004.

FRIEDL, A. C.; ATTENHOFER JOST, C. H.; SCHALCHER, C. Acceleration of confirmed coronary artery disease among HIV-infected patients on potente antirretroviral therapy. **AIDS**. v. 14, p. 2790-2792, 2000.

FRIIS-MOLLER, N.; SABIN, C. A.; WEBER, R.; D'ARMINIO, M. A.; EL-SADR, W. M.; REISS, P. Combination antirretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. **N Engl J Med**. n. 349, p. 1993-2003, 2003.

GARCIA, R.; PONDÉ, M.; LIMA, M.; SOUZA, A. R.; STOLZE, S.M.O.; BADARÓ, P. Lack of effect of motivation on the adherence of HIV-positive/AIDS patients to antirretroviral treatment. **Braz J Infect Dis**. v. 9, n. 6, p. 494-499, nov. 2005.

GERVASONI, C.; RIDOLFO, A. L.; TRIFIRÒ, G. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antirretroviral therapy. **AIDS**. v. 13, p. 465-471, 1999.

GRINSPOON, S.; CORDORAN, C.; ASKARI, H.; SCHOENFELD, D.; WOLF, L.; BURROWS, B.; WALSH, M.; HAYDEN, D.; PARLMAN, K.; ANDERSON, E.; BASGOZ, N.; KLIBASKI, A. Effects of androgen administration in men with the AIDS wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Ann Intern Med**. v. 129, n. 1, p. 18-26, jul. 1998.

GRINSPOON, S.; CARR, A. Cardiovascular Risk and Body-Fat Abnormalities in HIV-Infected Adults. **New England Journal of Medicine**. n. 352, p. 48-62, 2005.

GRUNDY, S. M. Primary prevention of coronary heart disease: integrating risk assessment with intervention. **Circulation**. v. 100, p. 988-998, 1999.

GRUNFELD, C.; KOTLER, D. P.; HAMADEH, R. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. **Am J Med**. v. 86, p. 27-31, 1989.

GUIMARÃES, M. M. M.; GRECO, D. B.; FIGUEIREDO, S. M. High-sensitivity C-reactive protein levels in HIV-infected patients treated or not with antiretroviral drugs and their correlation with factors related to cardiovascular risk and HIV infection. **Atherosclerosis**. v. 201, p. 434-439, 2008.

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**. v. 22, n. 11, p.1369-1371, 2008.

GULICK, R. M.; MELLORS, J. W.; HAVLIR, D. Treatment with indinavir, zidovudine and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antirretroviral therapy. **N Engl J Med**. v. 337, n. 11, p. 734-739, 1997.

HADIGAN, C.; MEIGS, J. B.; CORCORAN, C. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. **Clin Infect Dis**. n. 32, p. 130-139, 2001.

HENRY, K.; MELROE, H.; HUEBSCH, J. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitor (Letter). **Lancet**. v. 351, p. 1328, 1998.

JERICÓ, C.; KNOBEL, H.; CALVO, N.; SORTI, M.; GUEJAR, A.; GIMENO-BAYÓN, J. L.; SABALLS, P.; LÓPEZ-COLOMÉS, J. L.; PEDRO-BOLET, J. Subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected patients: role of combination antiretroviral therapy. **Stroke**. v. 37, n. 3, p. 812-817, Mar. 2006.

JOHNSEN, S.; DOLAN, S. E.; FITCH, V.; KANTER, J. R.; HEMPHILL, L. C.; CONNELLY, J. M.; LEES, R. S.; LEE, H.; GRINSPOON, S. Carotid Intimal Medial thickness in Human Immunodeficiency Virus – infected women: effects of protease inhibitor use, cardiac risk factors, and the metabolic syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 91, n. 12, p. 4916-4924, 2006.

JOSHI, V. V.; PAWEL, B.; CONNER, E. Arteriopathy in children with AIDS. **Pediatr Pathol**. v. 7, p. 261-275, 1987.

JUNYENT, M.; ZAMBON, D.; GILABERT, R. Carotid atherosclerosis and vascular age in the assessment of coronary heart disease risk beyond the Framingham Risk Score. **Atherosclerosis**. v. 196, p. 803-809, 2008.

KABLAK-ZIEBICKA, A.; TRACZ, W.; PRZEWLOCKI, T.; PIENIAZEK, P.; SOKOLOWSKI, A.; KONIECZYNSKA, M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. **Heart**, n. 4, p. 1286-1290, 2004.

KALLIKAZOROS, I.; TSIOUFIS, C.; SIDERIS, S. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. **Stroke**. v. 30, p. 1002-1007, 1999.

LEE, E. C. C.; WALMSLEY, S.; FANTUS, I. G. New onset diabetes mellitus associated with protease inhibitor therapy in an HIV-positive patient: Case report and review. **CMAJ**. v. 161, n. 2, p. 161-164, 1999.

LICHTENSTEIN, K. A. Redefining Lipodystrophy Syndrome: Risks and Impact on Clinical Decision Making. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**. v. 39, n. 4, p. 395-400, 2005.

LIMA, G. A. B.; VERDEAL, J. C. R.; FARIAS, M. L. F. Osteonecrosis in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS): Report of Two Cases and Review of Literature. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 49, n. 6, p. 996-999, dez. 2005.

LORENZ, M. W.; MARKUS, H.S.; BOTS, M. L. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. **Circulation**, n. 115, p.459-467, 2007.

LUMPKIN, M. Reports of diabetes and hyperglycemia in patients receiving protease inhibitors for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV). Washington, DC: Food and Drug Administration, 1997. Disponível em: <http://www.fda.gov>. Acesso em: 20 nov 2010

MASIÁ, M.; BERNAL, E.; PADILLA, S.; GRAELLS, M. L.; JARRIN, I.; ALMENAR, M.V. The role of C- reactive protein as a marker for cardiovascular risk associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. **Atherosclerosis**. v. 195, p.167-71, 2007.

MATSUSHIMA, Y.; KAWANO, H.; KOIDE, Y.; BABA, T.; TODA, G.; SETO, S.; YANO, K. Relationship of carotid intima-media thickness, pulse wave velocity, and ankle brachial index to the severity of coronary artery atherosclerosis. **Clin Cardiol.** v. 27, p. 629-634, 2004.

MILLER, K. D., JONES, E., YANOVSKI, J. A. Visceral abdominal fat accumulation associated with use of indinavir. **Lancet.** v. 351, p. 871-875, 1998.

MONTESORI, V.; PRESS, N.; HARRIS, M.; AKAGI, L.; MONTANER, J.S.G. Adverse effect of antiretroviral therapy for HIV infection (review synthesis). **Canadian Medical Association J.** v. 170, n. 2, p. 229-238, jan. 2004.

MOYLE, G.J. Adverse Effects of Therapy: it's not just Lipodistropy. In: CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS- Complications of HIV and Its Therapy, 8. **Annals.** Mar 2001.

NADLER, J. Aids: Etiopatogenia. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. (Ed.) **Veronesi: Tratado de Infectologia.** São Paulo: Atheneu, 1997. p. 83-86.

NAMBI, V.; CHAMBLESS, L.; HE, M.; FOLSOM, A. R.; MOSLEY, T.; BOERWINKLE, E.; BALLANTYNE, C.M. Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. **European Heart Journal.** v. 192, p. 1-8, 2011.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM EXECUTIVE summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in adults (Adult treatment Panel II). **JAMA.** v. 285, n. 16, p. 248-297, 2001.

NOOR, M. A.; LO, J. C.; MULLIGAN, K. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. **AIDS.** v. 15, p. 11-18, 2001.

O'LEARY, D. H.; POLAK, J. F.; KRONMAL, R. A.; MANOLIO, T. A.; BURKE, G. L.; WOLFSON JR, S.K. Carotid artery intima and medial thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. **N Engl J Med,** n. 340, p. 14-22, jan. 1999.

OLIVEIRA, S.; LINS, D. Lipodistrofia Relacionada à Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS). In: BANDEIRA, F. (Ed.). **Endocrinologia e Diabetes.** Rio de Janeiro: MEDSI, 2003. p. 1018-1022.

PALLE Jr, F. J.; DELANEY, K. M.; MOORNAN, A.C. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. **N Engl J Med.** v. 338, n. 13, p. 853-860, 1998.

PASSALARIS, J. D.; SEPKOWITZ, K. A.; GLESBY, M. J. Coronary artery disease and human immunodeficiency virus infection. **Clin Infect Dis.** n. 31, p. 787-797, 2000.

PATON, P.; TABIB, A.; LOIRE, R.; TETE, R. Coronary artery lesions and human immunodeficiency virus infection. **Res Virol.** v. 144, p. 225-231, 1993.



PÉRIARD, D.; TELENTI, A.; SUDRE, P. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. **Circulation**. v. 100, p. 700-705, 1999.

PRATI, P.; TOSETTO, A.; VANUZZO, D. Carotid intima media thickness and plaques can predict the occurrence of ischemic cerebrovascular events. **Stroke**. v. 39, p. 2470-2476, 2008.

PRICE, J. F.; STEWART, M.C.; DOUGLAS, A. F. Frequency of a low ankle brachial index in the general population by age, sex and deprivation: cross-sectional survey of 28.980 men and women. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**. v. 15, p. 370-375, 2008.

QUARTA Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol**. v. 88, suplemento I, 2007.

RANG, H.P.; DALE, M. **Farmacologia**. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 749-755.

RECOMMENDATION of the International AIDS Society–USA Panel Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection. **International AIDS Society**, 2010.

REPORT of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 20, n. 7, p. 1181-1197, 1997.

RERKPATTANAPIPAT, P.; WONGPRAPARUT, N.; JACOBS, L. E. Cardiac manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. **Arch Intern Med**, v. 160, p. 602-608, 2000.

RICKERTS, V.; BRODT, H.; STASZEWSKI, S. Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: The Frankfurt HIV-cohort study. **Eur J Med Res**. v. 5, p. 329-333, 2000.

SAINT-MARC, T.; PARTISANI, M.; POIZOT-MARTIN, I. A Syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. **AIDS**. v. 13, p. 1359-1367, 1999.

SCHAMBELAN, M.; BENSON, C. A.; CARR, A. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: Recommendations of an international AIDS society – USA panel. **J Acquir Immune Defic Syndr**. v. 31, p. 257-275, 2002.

SCHELD, W. M. Introdução ao HIV e desordens associadas. In: CECIL, R. L.; GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil Tratado de Medicina Interna**. 22 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p. 2496-2497.

SCHRIGER, D.L., LORBER, B. Lowering the Cut Point for Impaired Fasting Glucose: Where is the evidence? Where is the logic? **Diabetes Care**. v. 11, p. 3160-3167, 2003.

SELVIN, E.; HIRSCH, A. T. Contemporary risk factor control and walking dysfunction in individuals with peripheral arterial disease: NHANES 1999-2004. **Atherosclerosis**. v. 201, p. 425-433, 2008.

SEXTA Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. **Arq Bras Cardiol**, v. 95, n. 1, suplemento 1, p. 1-51, 2010.

SWEET, D. E. Metabolic complication of antiretroviral therapy. **Topics in HIV Medicine**. v. 13, n. 2, p. 70-74, jun/jul 2005.

THIÉBAUT, R.; DAUCOURT, V.; MERCIÉ, P. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection: Aquitaine cohort, France, 1999. **Clin Infect Dis**. v. 31, p. 1482-1487, 2000.

THIRD Report of the NCEP Expert on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), **Circulation**. v. 106, n. 25, p. 3143-421, Dec. 2002. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/106/25/3143.citation>. Acesso em: 26 jan. 2011.

TIN, E. E.; CHUREERATANA, B.; VARUNEE, D.; POLRAT, W.; SRIVICHA, K.; PUNNEE, P. The efficacy and adverse effects of GPO-VIR (Stavudine + Lamivudine + Nevirapine) in treatment-native adult HIV patients. **South Asian J Trop Medic**. v.36, n. 2, p. 362-369, mar. 2005.

TUNGSIRIPAT, M.; ABERG, J. A. Dyslipidemia in HIV patients. **Cleve Clin J. Med**. v. 72, n. 12, p. 1113-20, Dec. 2005.

TZIOMALOS, K.; ATHYROS, V. G.; KARAGIANNIS, A.; MIKHAILIDIS, D. P. The role of ankle brachial index and carotid intima-media thickness in vascular risk stratification. **Curr Opin Cardiol**. v. 25, p. 394-398, 2010.

UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS; WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The 2005 AIDS Epidemic Update reports**. Disponível em: [www.who.int/mediacentre/news/releases/2005](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005). Acesso em: 12 set. 2010.

VALENTE, A. M. M.; REIS, A. F.; MACHADO, D. M.; SUCCI, R. C. M.; CHACRA, A. R. Alterações metabólicas da Síndrome Lipodistrófica do HIV. **Ar Bras Endocrinol Metab**. v. 49, n. 6, p. 871-881, dez 2005.

VAN BELLEN, B. Doppler ultra-som, Índice de Pressão e Prova de Esforço na avaliação das doenças arteriais. In: MAFFEI, F. H.; LASTÓRIA, S.; YOSHIDA, W. B.; ROLLO, H. A.; GIANNINI, M.; MOURA, R. **Doenças Vasculares Periféricas**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 284-292.

VAN VONDEREN, M. G. A.; SMULDERS, Y. M.; STEHOUWER, C. D. A.; DANNER, S. A.; GUNDY, C. M.; VOS, F.; REISS, P.; VAN AGTMAEL, M. A. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in HIV-infected patients: the role of HIV, antiretroviral therapy, and lipodystrophy. **J Acquir Immune Defic Syndr**. v. 50, n. 2, p. 153-161, Feb. 2009.

VAN WIJK, J. P.; DE KONING, E. J.; CABEZAS, M. C.; JOVEN, J.; OP'T ROODT, J.; RABELINK, T. J.; HOEPELMAN, A. M. Functional and structural markers of atherosclerosis in human immunodeficiency virus-infected patients. **J Am Coll Cardiol.** v. 47, p. 1117-1123, 2006.

VIRMANI, R.; KOLODGIE, F. D.; BURKE, A. P. FARB, A.; SCHWARTZ, S. M. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. **Atheroscler Thromb Vasc Biol.** v. 20, p. 1262-1275, 2000.

WAND, H.; CALMY, A.; CAREY, D.; SAMARAS, K.; CARR, A.; LAW, M. G.; COOPER, D. A.; EMERY, S. Metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus after initiation of antiretroviral therapy in HIV infection. **AIDS.** v. 21, n. 18, p. 2554-24453, 2007.

WILSON, P. W. F.; D'AGOSTINO, R. B.; LEVY, D.; BELANGER, A. M, SILBERSHATZ, H; KANNEL, W. B. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. **Circulation.** n. 97, p. 1837-47, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. New HIV recommendations to improve health, reduce infections and save lives. **World AIDS Day, 2009.** Disponível em: <http://www.news.med.br/p/medical-journal/52438/oms+muda+recomendações+de+terapia+a.htm>. Acesso em: 20 jan. 2011.

YU, P. C.; CALDERARO, D.; LIMA, E. M. O.; CARAMELLI, B. Terapia hipolipemiante em situações especiais – Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. **Arq Bras Cardiol.** v. 85, Suppl. 5, p. 58-61, out 2005.

APÊNDICE A

**FICHA DE AVALIAÇÃO DE PACIENTES HIV EM USO DE ANTIRETROVIRAIS E  
RISCO CARDIOVASCULAR**

REGISTRO:..... DATA: ...../...../201.....  
NOME: .....SEXO: ( ) M ( ) F  
DATA NASCIMENTO: ...../...../..... IDADE: .....  
RAÇA: ( ) Branco ( ) Pardo ( ) Negro ( ) Amarelo ( ) MESTIÇO  
END.: .....  
.....BAIRRO:.....CIDADE: .....  
FONES: Res ( ) ..... Cel ( ) .....

**HDA:**

CLAUDICAÇÃO: ( ) AUSENTE ( ) NÃO LIMITANTE ( ) LIMITANTE

**ANTECEDENTES:**

( ) HAS ( ) DM ( ) DLP ( ) TABAGISMO ( ) HIPOTIREOIDISMO  
( ) MENOPAUSA ( ) INTOLERÂNCIA A GLICOSE ( ) .....

HIV desde:.....

Anti-Retrovirais:.....  
.....Desde.....

Medicações em uso: .....

ANTECEDENTES FAMILIARES: .....  
.....

**EXAME FÍSICO:**

TIPO DE LIPODISTROFIA: .....

Peso:..... Altura:..... IMC:.....

Circunferência Abdominal:..... Relação Cintura/Quadril: .....

Predominância de gordura: ( ) Abdome ( ) Tórax ( ) Dorso ( ) Membros

PAS:..... mmHg                      PAD:..... mmHg

Pulsos MMII:

MID: ( ) Femoral ( ) Poplíteo ( ) Tibial posterior ( ) Pedioso

MIE: ( ) Femoral ( ) Poplíteo ( ) Tibial posterior ( ) Pedioso

ITBMID:.....

ITBMIE:.....

**EXAMES COMPLEMENTARES**

USG DOPPLER CARÓTIDAS (...../...../.....):.....

..... CMI D: ..... mm CMI E: ..... mm

Coolest T:..... HDL:..... LDL:..... VLDL:.....

Triglicerídeos:..... Glicemia:.....

## APÊNDICE B

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Título da Pesquisa: Avaliação do risco cardiovascular em pacientes com lipodistrofia secundária a terapia anti-retroviral: Índice tornozelo-braço e medida da espessura da camada médio-intimal da carótida**

**Pesquisadores Responsáveis:** Adib Koury Jr e Rosana Maria Feio Libonati

#### **Justificativa, Objetivos e Procedimentos da Pesquisa**

O tratamento da AIDS tem levado a uma substancial redução no número de mortes dos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em todo o mundo. No entanto, pode causar alguns efeitos colaterais ao uso de sua medicação como perda de peso, diabetes, dislipidemia (níveis alterados de colesterol e triglicerídeos), gordura localizada, obesidade e problemas cardiovasculares.

As mudanças características destes tratamento incluem: acúmulo de gordura com aumento da cintura abdominal, aumento da gordura dorsocervical (na parte superior da costa), crescimento das mamas e lipomatose (nódulos de gordura), podendo, também, manifestar-se por perda ou diminuição de gordura no glúteo (bumbum), membros (braços e pernas) e face (rosto).

Essas alterações podem causar maior risco para que se desenvolva, no futuro, alguma doença do sistema circulatório (coração, Acidente Vascular Cerebral – “Derrame”, e diminuição da circulação para as pernas).

Os pacientes portadores de HIV diagnosticados na cidade de Belém e apresentando quadro de lipodistrofia em acompanhamento no Hospital Barros Barreto, serão submetidos a exames laboratoriais, medida da pressão nas pernas e braços e realização de ultra-sonografia das carótidas (artérias do pescoço).

Os procedimentos incluem: Esclarecimento sobre o tratamento e seus efeitos colaterais; Entrevista ao paciente e avaliação do mesmo; Realização de exame físico, onde serão avaliados: pressão, altura, peso, circunferência abdominal, da coxa e braço em ambos os lados (através de fita métrica); Realização de exames complementares, como ultra-sonografia Doppler das carótidas.

#### **Desconforto e possíveis riscos associados à pesquisa**

O risco neste projeto restringe-se ao sigilo a identificação do paciente, no entanto, todos os cuidados serão tomados para preservar a sua identidade, não havendo maiores riscos a este.

#### **Forma de acompanhamento e Assistência**

Quando necessário, o voluntário receberá toda a assistência médica aos agravos decorrentes das atividades da pesquisa. Basta procurar os pesquisadores Adib Koury Jr. no fone 81471111 e Rosana Libonati no fone 81233532, e também no endereço Rua dos Mundurucus, 4487 – Bairro

Guamá (Ambulatório de Lipodistrofia, Hospital Universitário João de Barros Barreto, 1º andar, às terças-feiras, de 11 às 15 horas).

### **Esclarecimentos e Direitos**

Em qualquer momento o voluntário poderá obter esclarecimentos sobre todos os procedimentos utilizados na pesquisa e nas formas de divulgação dos resultados. Tem também a liberdade e o direito de recusar sua participação ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem prejuízo do atendimento usual fornecido pelos pesquisadores.

### **Confidencialidade e Avaliação dos Registros**

As identidades dos voluntários serão mantidas em total sigilo por tempo indeterminado, tanto pelo executor como pela instituição onde será realizado o estudo e pelo patrocinador. As fotos serão mantidas em absoluto sigilo, não sendo divulgadas, a não ser por aprovação do participante.

### **Ressarcimento de Pesquisas e Indenizações**

Não há qualquer tipo de despesa por parte do paciente e nem sequer qualquer forma de indenização pelo mesmo pela sua participação neste estudo.

### **Consentimento Pós- Informado**

Eu, \_\_\_\_\_, portador da Carteira de identidade nº \_\_\_\_\_ expedida pelo Órgão \_\_\_\_\_, por me considerar devidamente informado(a) e esclarecido(a) sobre o conteúdo deste termo e a pesquisa **Avaliação do risco cardiovascular em pacientes com lipodistrofia secundária a terapia anti-retroviral: Índice tornozelo-braço e medida da espessura da camada médio-intimal da carótida**, a ser desenvolvida, livremente expresse meu consentimento para inclusão, como sujeito da pesquisa. Ficam claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu entendimento nesse Serviço. Recebi cópia desse documento por mim assinado.

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Assinatura do Participante Voluntário

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Assinatura do Responsável pelo Estudo

## ANEXO A

### APROVAÇÃO DO CEP



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP



### TERMO DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará analisou o projeto de pesquisa intitulado **“Avaliação do risco cardiovascular em pacientes com lipodistrofia secundária a terapia anti-retroviral: Índice tornozelo-braço e medida da espessura da camada médio-intimal da carótida”**, protocolo nº587/11 sob a responsabilidade do pesquisador Adib Koury Junior, *orientação da Profa. Dra. Rosana Maria Feio Libonati*, obtendo **APROVAÇÃO** na reunião do dia 26.04.2011, por estar de acordo com a Resolução nº196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde do Brasil.

Recomendamos a coordenação que mantenha atualizados todos os documentos pertinentes ao projeto.

Deverá ser encaminhado relatório semestral e, ao final, elaborado um relatório consolidado, incluindo os resultados finais da pesquisa, em prazo máximo de 60 (sessenta) dias, após a finalização da pesquisa.

*Prazo para envio de relatório parcial: setembro/2011.  
Prazo para envio de relatório final: dezembro/2011.*

Situação: *Aprovado.*

Dr. João Soares Felício  
Coord. do Comitê de Ética  
em Pesquisa / H UJBB  
CRM: 4409

Belém, 26 de Abril de 2011.

Dr. João Soares Felício

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa / H UJBB/UFPA

Hospital Universitário João de Barros Barreto – Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/HUJBB/UFPA  
Rua dos Mundurucus, 4487 - Guamá CEP. 66.073-000 Belém / Pará - Brasil Fone/Fax: (91)3201 6652/ PABX:  
(91)3201 6600 Ramal: 6653  
E-mail: [cephujbb@yahoo.com.br](mailto:cephujbb@yahoo.com.br)



## ANEXO B

### Critério para identificação de pacientes com alto risco de eventos coronários (fase 1)

- Doença arterial coronária manifesta atual ou prévia (angina estável, isquemia silenciosa, síndrome coronária aguda)
- Doença arterial cerebrovascular (acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório)
- Doença aneurismática ou estenótica de aorta abdominal e seus ramos
- Doença arterial periférica
- Doença arterial carotídea (estenose maior ou igual a 50%)
- Diabetes melito tipo 1 ou 2

### Escore de Framingham para cálculo de risco absoluto de infarto e morte em 10 anos para homens e mulheres (fase 2)

HOMENS						MULHERES					
Idade		Pontos				Idade		Pontos			
20-34		-9				20-34		-7			
35-39		-4				35-39		-3			
40-44		0				40-44		0			
45-49		3				45-49		3			
50-54		6				50-54		6			
55-59		8				55-59		8			
60-64		10				60-64		10			
65-69		11				65-69		12			
70-74		12				70-74		14			
75-79		13				75-79		16			
Colesterol	Idade	Idade	Idade	Idade	Idade	Colesterol	Idade	Idade	Idade	Idade	Idade
Total mg/dl	20-	40-	50-	60-	70-	Total mg/dl	20-	40-	50-	60-	70-
<160	0	0	0	0	0	<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0	160-199	4	3	2	1	1
200-239	7	5	3	1	0	200-239	8	6	4	2	1
240-279	9	6	4	2	1	240-279	11	8	5	3	2
≥280	11	8	5	3	1	≥280	13	10	7	4	2
Fumo	Idade	Idade	Idade	Idade	Idade	Fumo	Idade	Idade	Idade	Idade	Idade
	20-	40-	50-	60-	70-		20-	40-	50-	60-	70-
Não	0	0	0	0	0	Não	0	0	0	0	0
Sim	8	5	3	1	1	Sim	9	7	4	2	1
HDL-colesterol (mg/dL)			Pontos			HDL-colesterol (mg/dL)			Pontos		
≥60			-1			≥60			-1		
50-59			0			50-59			0		
40-49			1			40-49			1		
<40			2			<40			2		
PA (sistólica,		Não tratada		Tratada		PA (sistólica,		Não tratada		Tratada	
<120		0		0		<120		0		0	
120-129		0		1		120-129		1		3	
130-139		1		2		130-139		2		4	
140-159		1		2		140-159		3		5	
>160		2		3		>160		4		6	

## CONTINUAÇÃO

Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (%)	Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (%)
< 0	< 1	< 9	< 1
0	1	9	1
1	1	10	1
2	1	11	1
3	1	12	1
4	1	13	2
5	2	14	2
6	2	15	3
7	3	16	4
8	4	17	5
9	5	18	6
10	6	19	8
11	8	20	11
12	10	21	14
13	12	22	17
14	16	23	22
15	20	25	27
16	25	≥ 25	≥ 30
≥ 17	≥ 30		

Fonte: VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. **Arq Bras Cardiol**, 2010.

## ANEXO C

Identificação clínica da Síndrome Metabólica (pelo menos três critérios)

<b>Fator de Risco</b>	<b>Definição</b>
Obesidade Abdominal Homem Mulher	Circunferência Abdominal > 102 cm > 88 cm
Triglicérides	$\geq 150$ mg/dL
HDL-colesterol Homem Mulher	< 40 mg/dL < 50 mg/dL
Pressão Arterial	$\geq 130$ / $\geq 85$ mmHg
Glicemia	$\geq 110$ mg/dL

O diagnóstico de síndrome metabólica inclui a presença de obesidade abdominal, como condição essencial, e dois ou mais dos critérios acima.

Fonte: IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.** 2007.