

Biomarcadores Inflamatórios e Espessura Carotídea em Pacientes Infectados pelo HIV em Terapia Antirretroviral, com Carga Viral de HIV-1 Indetectável e Baixo Risco Cardiovascular

Inflammatory Biomarkers and Carotid Thickness in HIV Infected Patients under Antiretroviral Therapy, Undetectable HIV-1 Viral Load, and Low Cardiovascular Risk

Kaliene Maria Estevão Leite,¹ Gerson Gomes Santos Júnior,¹ Emmanuelle T. A. M Godoi,¹ Adriana Ferraz Vasconcelos,¹ Virgínia Maria Barros Lorena,¹ Paulo Sérgio Ramos Araújo,^{1,2} Kleodoaldo Oliveira Lima,¹ Heloisa Ramos Lacerda¹

Universidade Federal de Pernambuco - Pós-Graduação em Medicina Tropical,¹ Recife, PE – Brasil

Instituto de Pesquisa Aggeu Magalhães,² Recife, PE – Brasil

Resumo

Fundamento: As pessoas que vivem com HIV têm um risco aumentado de doença cardiovascular e espessamento da carótida, devido à inflamação causada pelo vírus, à terapia antirretroviral e a outros fatores de risco. No entanto, poucos estudos observaram a ocorrência de doenças cardiovasculares e espessamento carotídeo na população soropositiva com baixo risco cardiovascular e carga viral indetectável.

Objetivos: Avaliar a associação entre níveis de marcadores inflamatórios e espessura da carótida em pessoas vivendo com HIV, sob terapia antirretroviral e com baixo risco cardiovascular.

Métodos: Para determinar o baixo risco cardiovascular em ambos os grupos (indivíduos infectados e não-infectados pelo HIV), foi utilizado o Escore de Risco de Framingham. Os marcadores inflamatórios (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-6, sVCAM-1 e sICAM-1) foram avaliados por citometria de fluxo. A espessura da carótida (mm) foi mensurada por meio de ultrassom com Doppler. O nível de significância foi de $p < 0,05$.

Resultados: Em pessoas vivendo com HIV, a idade e o tabagismo foram associados a alterações da espessura da carótida. No grupo não-HIV, idade e níveis mais altos de colesterol total e LDL foram associados ao aumento da espessura da carótida. Utilizando a análise multivariada, observou-se associação significativa entre os níveis de TNF- α e IL-1 β e maior chance de desenvolvimento de aterosclerose no grupo com HIV.

Conclusão: Ambos os grupos têm risco semelhante de desenvolver doença cardiovascular, portanto, nosso estudo demonstra que indivíduos HIV-positivos com carga viral indetectável em terapia antirretroviral sem inibidores de protease e com baixo risco cardiovascular não apresentam diferenças na espessura da carótida em relação aos indivíduos não-infectados. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):90-97)

Palavras-chave: HIV; Infecções por HIV; Doenças Cardiovasculares; Terapia Antirretroviral; Fatores de Risco; Doenças das Artérias Carótidas; Aterosclerose.

Abstract

Background: People living with HIV are at increased risk of cardiovascular disease and carotid thickness, due to the inflammation caused by the virus, the antiretroviral therapy, and other risk factors. However, few studies have observed the occurrence of cardiovascular diseases and carotid thickness in HIV-positive population at low cardiovascular risk and with undetectable viral load.

Objectives: To evaluate the association between levels of inflammatory markers and carotid thickness in people living with HIV, under antiretroviral therapy and at low cardiovascular risk.

Methods: To determine low cardiovascular risk in both groups (HIV infected and non-infected individuals), the Framingham Risk Score was used. Inflammatory markers (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-6, sVCAM-1, and sICAM-1) were assessed using flow cytometry. Carotid thickness (mm) was measured using Doppler ultrasound. Level of significance was $p < 0.05$.

Results: In People living with HIV, age and smoking status were associated with carotid thickness alterations. In the non-HIV group, age, higher total cholesterol, and LDL levels were associated with increased carotid thickness. Using the multivariate analysis, a significant association between TNF- α and IL-1 β levels, and a higher chance of atherosclerosis development in HIV group were observed.

Conclusions: Both groups have a similar risk for developing cardiovascular disease, therefore our study demonstrates that HIV-positive individuals with undetectable viral load in antiretroviral therapy without protease inhibitors and with low cardiovascular risk do not present differences in carotid thickness in relation to uninfected individuals. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):90-97)

Keywords: HIV; HIV Infections; Cardiovascular Diseases; Antiretroviral Therapy; Risk Factors; Caroti Artery Diseases; Atherosclerosis.

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

Correspondência: Kleodoaldo Oliveira Lima •

Universidade Federal de Pernambuco - Av. Prof. Moraes Rego, s/n. CEP 50670-901, Cidade Universitária, Recife, PE – Brasil

E-mail: kledoaldo@gmail.com

Artigo recebido em 01/09/2018, revisado em 18/02/2019, aceito em 10/03/2019

DOI: 10.5935/abc.20190230

Introdução

O aumento da longevidade em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) devido à terapia antirretroviral de alta atividade (HAART) aumentou a incidência de condições crônicas, como as doenças cardiovasculares.¹ Segundo alguns estudos, o vírus e a terapia antirretroviral (TARV) são fatores que favorecem o aumento de fatores inflamatórios e o espessamento da carótida.^{2,3} Indivíduos infectados por HIV apresentam altos níveis de proteína C-reativa, associada à aterosclerose e ao infarto do miocárdio. Os níveis de interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (IFN- γ), interleucina-1 (IL-1), moléculas de adesão intracelular (sICAM) e de adesão vacular (sVCAM), que aumentam na progressão da doença cardiovascular, também encontram-se aumentados nessa população.⁴⁻⁶

Estudos anteriores não avaliaram fatores de progressão da doença cardiovascular na população considerada de baixo risco cardiovascular, deixando de observar o verdadeiro possível efeito da inflamação causada pelo vírus e o efeito adverso dos antirretrovirais sem a interferência de fatores intrínsecos que afetam o risco cardiovascular nesses pacientes. Além disso, ainda não foi estudada uma população na qual todos os pacientes apresentassem carga viral indetectável de RNA do HIV-1 e usassem apenas inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (NRTIs) e Inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos (NNRTIs), uma vez que inibidores de protease (IP) têm alto efeito adverso sobre distúrbios cardiovasculares.

O presente estudo avaliou a associação de marcadores inflamatórios IFN- γ , IL-1 β , IL-6, TNF- α , proteína C-reativa, sVCAM-1 e sICAM-1 e a espessura da carótida em pessoas infectadas pelo HIV, em uso de NRTIs análogos e NNRTIs e baixo risco cardiovascular. Além disso, foram comparados os níveis de espessura da camada íntima-média de artéria carótida (EMIC) e marcadores inflamatórios entre indivíduos infectados e não infectados pelo HIV, estratificados por idade.

Método

População do estudo

Este estudo analítico transversal com 115 pacientes foi realizado no Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Pernambuco, na região Nordeste do Brasil. Os participantes foram selecionados por amostragem de conveniência. Noventa e nove pacientes eram portadores de HIV (grupo HIV) e foram atendidos no Serviço Especializado de Saúde em HIV/AIDS, outros 16 indivíduos eram saudáveis e foram utilizados como controle (grupo não HIV); ambos os grupos tinham idade entre ≥ 18 e ≤ 60 anos. Todos os pacientes com HIV estavam sob TARV iniciada a qualquer momento a partir do diagnóstico com dois NRTIs e um NNRTI, tinham carga viral de RNA do HIV-1 indetectável e não se encontravam sob tratamento para dislipidemia. Os controles saudáveis foram acompanhantes de pacientes atendidos no Serviço de Urologia do mesmo hospital. O baixo risco de doença cardiovascular também foi um critério de inclusão para ambos os grupos, calculado pelo Escore de Risco de Framingham (ERF). O ERF estima a probabilidade de infarto do miocárdio ou morte por doença coronariana em 10 anos

em indivíduos sem aterosclerose clínica prévia. O cálculo do risco utiliza parâmetros como sexo, idade, níveis de colesterol total e HDL, pressão arterial sistólica e tabagismo.⁷

Coleta de dados

Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os dados foram coletados através de questionários padronizados, com base em prontuários e/ou entrevistas, de acordo com: idade, sexo, raça, tipo e tempo da TARV, contagem de células T CD4 +, carga viral de RNA do HIV-1, tabagismo e diabetes. As contagens de células T CD4 + foram estimadas através da citometria de fluxo usando o FACSCalibur (Becton-Dickinson, EUA) e os resultados foram expressos em células/mm³. A carga viral do HIV foi medida usando a reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) (Roche Diagnostics, Alemanha) com limite de detecção de 50 cópias/mL. Posteriormente, foram realizados os exames de lipidograma, as medidas de medidas da espessura mediointimal de carótida (EMIC) e a avaliação dos níveis de biomarcadores inflamatórios. No momento em que o paciente foi incluído no estudo, o sangue deste foi coletado para determinações de lipidogramas e biomarcadores inflamatórios. Também foram realizadas avaliação da pressão arterial e ultrassom de carótida com Doppler.

Lipidograma

O colesterol total, HDL e triglicerídeos foram examinados usando o analisador automático CMD800i (Wiener LAB) com metodologia fotométrica. O sangue foi coletado sem anticoagulante e imediatamente enviado ao laboratório para análise. Os valores de colesterol LDL e VLDL foram obtidos pela fórmula de Friedwald.

Marcadores inflamatórios

Os marcadores inflamatórios (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-6, sVCAM-1 e sICAM-1) foram avaliados pelo método *cytometric bead array* (CBA). Os resultados foram gerados em formato tabular e gráfico usando o BD CBA Software FCAP Array, versão 3.01. A proteína C-reativa ultrasensível foi medida através da técnica de imunoturbidimetria usando o analisador automático CMD800i (Wiener LAB), reagindo com o anticorpo específico para formar imunocomplexos insolúveis. A turbidez produzida pelos imunocomplexos é proporcional à concentração de PCR na amostra.

Mensuração da espessura da camada íntima-média de artérias carótidas

A mensuração foi realizada com aparelho de ultrassom (General Electric, modelo LOGIQe BT12), que possui o software DICOM 3.0 e o Auto IMT, com imagens automáticas e bem monitoradas. Os exames de imagem foram realizados por dois médicos cirurgiões vasculares. As medidas foram realizadas na parede posterior do vaso estudado em uma área livre de platô e definida como a distância entre duas linhas ecogênicas representadas pela interface lúmen-íntima e adventícia mediana da parede arterial. A medida automática média da artéria carótida comum espessada foi definida como direita (CCD) ou esquerda (CCE). A presença de placa foi considerada quando espessamento médio-íntimal (EMI) $> 1,5$ mm foi observado.⁸⁻¹⁰

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas no software STATA, versão 11.0. O nível de significância foi de $p < 0,05$. As variáveis também foram analisadas estratificadas por idade, com limite de 40 anos devido à distribuição de N no grupo de casos. As variáveis qualitativas foram expressas por frequências absolutas e relativas, e as quantitativas, por estatísticas descritivas, como média, desvio padrão, mediana, e percentil de 25 e 75. As variáveis contínuas que apresentaram distribuição normal foram descritas por média e desvio padrão; no caso de distribuição anormal, elas foram descritas através de mediana e intervalo interquartil. Foi observada distribuição normal para as variáveis quantitativas idade, colesterol total, HDL e LDL, enquanto triglicérides, EMIC e marcadores inflamatórios não apresentaram distribuição normal. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os testes não paramétricos de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney foram utilizados para comparar as medianas. O teste t independente de Student foi usado para comparar as médias entre os grupos (HIV⁺ e HIV⁻). A análise de correlação foi realizada usando o coeficiente de Spearman. Para selecionar as variáveis mais significativas, foi utilizada uma regressão logística stepwise. As variáveis moderadamente associadas ($p < 0,2$) à variável dependente foram incluídas no modelo, enquanto um limiar de $p < 0,05$ foi adotado para a eliminação gradual das variáveis consideradas como fatores de risco.

Considerações éticas

O Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (n^o 307087) aprovou esta pesquisa e o protocolo do estudo está em conformidade com as diretrizes éticas da Declaração de Helsinque de 1975. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados

Participaram do estudo 99 indivíduos HIV-positivos e 16 não-infectados. Indivíduos com 40 anos ou mais representaram 59,6% das pessoas infectadas pelo HIV e 75% do grupo controle. Comparando as características dos grupos, houve diferenças nos marcadores inflamatórios IFN- γ , IL-1 e TNF- α , com níveis mais elevados no grupo controle. Em relação à EMIC, não houve diferença significativa entre os grupos, e a distribuição de gênero, bem como o tabagismo e a diabetes, foram semelhantes entre si. As duas variáveis a seguir apresentaram significância limítrofe: os níveis de colesterol HDL foram maiores nos pacientes com HIV, enquanto o LDL médio foi menor nesse grupo. No grupo HIV-positivo, 37% dos pacientes tinham menos de cinco anos de TARV, 29,3% entre 5 e 10 anos e 33,7% mais de 10 anos. Em relação aos níveis de CD4 e de carga viral durante o período de admissão no estudo, 90,5% dos indivíduos apresentavam níveis de CD4 acima de 350 células/mm³ e todos tinham carga viral indetectável. Entre os esquemas terapêuticos com NRTIs, 98 (98,98%) deles continham lamivudina, 65 (65,65%) continha zidovudina, 32 (32,32%) continham tenofovir e três (3,03%) continham didanosina. Para os NNRTIs, 93 (93,93%) usaram efavirenz e seis (6,06%) usaram nevirapina (Tabela 1).

Nos indivíduos infectados pelo HIV, foram observados níveis mais altos de HDL e LDL, EMIC, contagem de células T CD4⁺ e tempo de TARV nos indivíduos mais velhos (Tabela 2). O percentil 75 calculado para 115 pacientes foi de 0,61 mm. Portanto, a IMC foi considerada espessada se $>0,61$ mm. No grupo HIV-positivo, foi detectada EMIC $\geq 0,61$ mm em 51 indivíduos (51,51%), dos quais 78,4% tinham 40 anos ou mais. Para o grupo não-HIV, a presença de EMIC $\geq 0,61$ mm foi de 56,25% (nove indivíduos), sendo que 88,9% desses pacientes tinham 40 anos ou mais. Embora tenha sido evidenciada associação entre indivíduos infectados pelo HIV com 40 anos ou mais e o aumento da espessura da carótida, uma comparação entre as razões de chances (*odds ratio*) brutas e de Mantel-Haenszel mostrou que a associação entre idade e espessura maiores é independente do *status* da infecção. Níveis mais altos de colesterol total e LDL foram associados à EMIC $\geq 0,61$ mm no grupo não-HIV (Tabela 3). Foi observada uma associação significativa com os níveis de TNF- α na análise multivariada após ajustes por idade, tabagismo e nível de colesterol. Assim, níveis aumentados de TNF- α foram associados a maior chance de aterosclerose. Indivíduos com níveis elevados de IL-1- β tiveram maior chance de aterosclerose com valor de p próximo à significância (Tabela 4).

Discussão

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar biomarcadores inflamatórios com presença de EMIC apenas em indivíduos considerados de baixo risco cardiovascular, com uso exclusivo de NRTIs e NNRTIs e com carga viral indetectável de RNA do HIV-1 em uma população de pacientes infectados com HIV.

Na análise univariada, verificou-se que os biomarcadores inflamatórios (IFN- γ , IL-1 β e TNF- α) foram mais altos no grupo não-HIV. Esses dados contrastam com os de Ross et al.,² que descobriram que TNF- α , hs-CRP, IL-6 e sVCAM-1 eram significativamente maiores no grupo infectado pelo HIV. Bethan et al.¹¹ também observaram aumentos mais significativos das proteínas IL-6 e C-reativa nos soropositivos para o HIV em comparação aos controles. Nosso estudo excluiu pacientes com carga viral detectável, o que contribui para o aumento desses marcadores. Por outro lado, os estudos citados não utilizaram a carga viral detectável como critério de exclusão, o que pode ter influenciado na discordância dos resultados. As amostras obtidas de doadores de plasma antes, durante e após a aquisição do HIV demonstraram elevações em várias citocinas durante a expansão viral,¹² e o início da TARV na infecção crônica está associado a um declínio nos níveis circulantes de algumas citocinas, incluindo IL-1 β , IL-6 e TNF- α , possivelmente pela redução da carga viral.¹³ Uma limitação importante do presente estudo é o fato de o grupo não-HIV consistir em indivíduos mais velhos em comparação com os infectados. Esse fator pode ter contribuído para a determinação de níveis mais elevados dos marcadores inflamatórios e colesterol total e LDL mencionados acima e, conseqüentemente, também pode ter distorcido os resultados da associação do colesterol total e LDL com a EMIC $\geq 0,61$ mm. No entanto, vale ressaltar que há uma grande divergência em vários estudos sobre alterações de lipidograma em indivíduos infectados pelo HIV.^{2,14} Por exemplo, no estudo

Tabela 1 – Comparação entre os grupos de pacientes infectados e não-infectados pelo HIV em relação às características demográficas e clínicas, fatores de risco para doenças cardiovasculares, marcadores inflamatórios, medidas de espessura da camada íntima-média da artéria carótida e fatores de risco para infecção

Variáveis	Grupos		Valor de p
	HIV+ (n = 99)	HIV- (n = 16)	
Idade (anos)	42,2 ± 8,9	48,7 ± 9,1	0,007
Faixa etária			
<40 anos	40 (40,4%)	4 (25,0%)	0,239
40 anos ou mais	59 (59,6%)	12 (75,0%)	
Sexo			
Feminino	39 (39,4%)	4 (25,0%)	0,404
Masculino	60 (60,6%)	12 (75,0%)	
Tabagismo			
Sim	12 (12,1%)	0 (-)	0,213
Não	87 (87,9%)	16 (100%)	
Diabetes			
Sim	3 (3,0%)	0 (-)	1,000
Não	96 (97,0%)	16 (100%)	
Lipidograma (mg/dL)			
Colesterol Total*	184,0 ± 35,4	190,37 ± 48,9	0,528
HDL*	50,3 ± 14,2	43,6 ± 7,8	0,069
LDL*	105,3 ± 27,2	118,5 ± 38,2	0,093
Triglicerídeos†	116,2 (79,6; 176)	120,1 (90,1; 191,3)	0,695
EIMC (mm)			
EIMC média*	0,573 ± 0,123	0,586 ± 0,116	0,697
Marcadores inflamatórios†			
PCR US	0,1 (0; 0,4)	0,1 (0; 0,3)	0,680
ICAM-1	0 (0; 0)	0 (0; 0)	1,000
VCAM-1(x10 ⁻³)	12,12 (11,42; 12,62)	12,94 (10,59; 13,47)	0,071
IFN	2,16 (1,98; 2,40)	2,67 (2,29; 2,91)	0,002
IL-1	2,87 (2,87; 2,87)‡	2,87 (2,87; 4,08)	0,027
IL-6	2,1 (2,1; 2,1)‡	2,1 (2,1; 2,1)‡	0,689
TNF-α	2,26 (2,26; 2,26)‡	2,26 (2,26; 7,55)	0,005
Tempo de TARV (anos)			
< 5 anos	34 (37,0%)	-	-
> 5 e < 10 anos	27 (29,3%)	-	-
≥ 10 anos	31 (33,7%)	-	-
CD4+ Contagem Celular (Celulas/mm³)			
< 200	2 (2,1%)	-	-
200–349	7 (7,4%)	-	-
≥ 350	86 (90,5%)	-	-
Antirretrovirais			
Lamivudina	98 (98,98%)		
Zidovudina	65 (65,65%)		
Tenofovir	32 (32,32%)		
Didanosina	3 (3,03%)		
Efavirenz	93 (93,93%)		
Nevirapina	6 (6,06%)		

* Média ± DP – foi aplicado o teste t de Student. † Mediana (P25; P75) – foi aplicado o teste de Kruskal–Wallis. ‡ Valores abaixo do limite de detecção do teste. HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; EIMC: espessura da camada íntima-média de artéria carótida; TARV: terapia antirretroviral.

Tabela 2 – Comparação das características demográficas, clínicas e laboratoriais, espessura da camada íntima-média da artéria carótida e características da terapia antirretroviral relacionada à idade de indivíduos infectados pelo HIV

Variáveis	Faixa etária		Valor de p
	< 40 anos (n = 40)	≥ 40 anos (n = 59)	
Sexo			
Feminino	14 (35,0%)	25 (42,4%)	0,461
Masculino	26 (65,0%)	34 (57,6%)	
Tabagismo			
Sim	3 (7,5%)	9 (15,2%)	0,246
Não	37 (92,5%)	50 (84,8%)	
Diabetes			
Sim	1 (2,5%)	2 (3,4%)	0,800
Não	39 (97,5%)	57 (96,6%)	
Lipidograma (mg/dL)			
Colesterol total*	169,3 ± 33,1	193,9 ± 33,8	0,001
HDL*	45,6 ± 9,9	53,4 ± 15,8	0,007
LDL*	97,5 ± 23,4	110,9 ± 28,5	0,002
Triglicérides†	130,5 (76; 199)	111,4 (81; 174)	0,571
EIMC (mm)*			
EIMC média	0,521 ± 0,070	0,609 ± 0,138	< 0,001
Marcadores inflamatórios†			
PCR US	0,2 (0; 0,4)	0,1 (0; 0,3)	0,298
ICAM-1	0 (0; 0)	0 (0; 0)	1,000
VCAM-1(x10 ⁻³)	12,06 (11,59; 12,49)	12,12 (10,42; 12,75)	0,764
IFN	2,18 (2,05; 2,42)	2,16 (1,91; 2,37)	0,255
IL-1	2,87 (2,87; 2,87)	2,87 (2,87; 2,87)	0,529
IL-6	2,1 (2,1; 2,1)	2,1 (2,1; 2,1)	0,689
TNF-α	2,26 (2,26; 2,26)	2,26 (2,26; 2,26)	0,522
Tempo de TARV (anos)			
< 5	20 (54,1%)	14 (25,5%)	0,005
5–10	11 (29,7%)	16 (29,1%)	
≥ 10	6 (16,2%)	25 (45,4%)	
CD4+ T Contagem Celular (Células/mm³)			
< 200	0 (2,1%)	2 (3,5%)	0,013
200–349	6 (7,4%)	1 (1,8%)	
≥ 350	32 (84,2%)	54 (94,7%)	

* Média ± DP – foi aplicado o teste t de Student. † Mediana (P25; P75) – foi aplicado o teste de Kruskal–Wallis. HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; EIMC: espessura da camada íntima-média de artéria carótida; TARV: terapia antirretroviral.

de Ross et al.,² o grupo infectado pelo HIV apresentou HDL médio mais baixo, mas o colesterol total, triglicérides e LDL foram semelhantes entre os grupos. Os níveis de LDL e triglicérides foram correlacionados positivamente com a EMIC. Os indivíduos infectados pelo HIV apresentaram valores significativamente mais altos de triglicérides e valores mais baixos de colesterol total, HDL e LDL em comparação ao grupo controle.^{14,15}

Foi demonstrado que indivíduos acima de 40 anos apresentaram níveis significativamente mais altos de colesterol total, HDL e LDL, além de EMIC média mais alta, reforçando que a idade mais avançada é um fator associado à sua medida de espessura alterada. As médias da EMIC não mostraram diferença estatisticamente significativa quando comparadas a indivíduos com e sem HIV. Lorenz et al.¹⁶ demonstraram maior EMIC no grupo HIV quando comparado ao grupo

Tabela 3 – Fatores de risco relacionados à espessura da camada íntima-média da artéria carótida, estratificados de acordo com a condição de infecção pelo HIV

Variáveis	HIV+			HIV-		
	< 0,61 mm	≥ 0,61 mm	Valor de p	< 0,61 mm	≥ 0,61 mm	Valor de p
Idade* (anos)	37,9 ± 7,1	46,3 ± 8,5	< 0,001	44,0 ± 9,8	52,4 ± 7,0	0,063
Faixa etária						
< 40	29 (60,4%)	11 (21,6%)	< 0,001 ^b	3 (42,9%)	1 (11,1%)	0,192 [†]
≥ 40	19 (39,6%)	40 (78,4%)		4 (57,1%)	8 (88,9%)	
Sexo						
Feminino	19 (39,6%)	20 (39,2%)	0,970	2 (28,6%)	2 (22,2%)	0,608
Masculino	29 (60,4%)	31 (60,8%)		5 (71,4%)	7 (77,8%)	
Tabagismo						
Sim	3 (6,3%)	9 (17,7%)	0,082	0 (-)	0 (-)	-
Não	45 (93,7%)	42 (82,3%)		7 (100%)	9 (100%)	
Diabetes						
Sim	1 (2,1%)	2 (3,9%)	0,594	0 (-)	0 (-)	-
Não	47 (97,9%)	49 (96,1%)		7 (100%)	9 (100%)	
Lipidograma (mg/dL)						
Colesterol total [‡]	178,1 ± 33,8	199,9 ± 58,3	0,395	175,7 ± 31,5	191,8 ± 37,4	0,023
HDL [‡]	41,5 ± 9,8	45,2 ± 5,9	0,362	50,4 ± 17,6	50,1 ± 10,3	0,931
LDL [‡]	110,9 ± 23,3	124,4 ± 47,4	0,504	98,5 ± 21,7	111,4 ± 30,2	0,020
Triglicérides [‡]	113 (72; 181)	118 (86; 174)	0,459	117 (86; 169)	122 (101; 200)	0,560
Marcadores inflamatórios[‡]						
PCR US	0,1 (0; 0,4)	0,1 (0; 0,4)	0,966	0,1 (0; 0,6)	0,1 (0; 0,1)	0,581
ICAM-1 [‡]	-	-	-	-	-	-
VCAM-1(x10 ⁻³)	12,1 (11,3; 12,6)	12,0 (11,4; 12,6)	0,931	13,0 (6,6; 13,6)	12,9 (10,8; 13,4)	1,000
IFN	2,16 (1,98; 2,37)	2,21 (1,93; 2,43)	0,481	2,91 (1,96; 3,24)	2,66 (2,32; 2,72)	0,368
IL-1	2,87 (2,87; 2,87)	2,87 (2,87; 2,87)	1,000	2,87 (2,87; 4,40)	2,87 (2,87; 3,77)	0,597
IL-6 [‡]	-	-	-	-	-	0,149
TNF-α	2,26 (2,26; 2,26)	2,26 (2,26; 2,26)	0,328	2,26 (2,26; 6,75)	2,26 (2,26; 13,7)	0,634
Tempo de TARV (anos)						
≤ 5	19 (43,2%)	15 (31,2%)	0,383	-	-	-
5–10	13 (29,5%)	14 (29,2%)		-	-	-
≥ 10	12 (27,3%)	19 (39,6%)		-	-	-

* Média ± DP – foi aplicado o teste t de Student. [†]OR brute, 5,47 (2,41–12,93); OR Mantel-Haenszel, 5,60 (2,43–12,9). [‡]Mediana (P25; P75) – foi aplicado o teste de Mann-Whitney. * Não há variação (todos os valores são iguais ao mínimo). HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TARV: terapia antirretroviral.

controle. Segundo Falcão et al.,¹⁷ os pacientes classificados como de risco cardiovascular médio ou alto, com base no escore de Framingham, apresentaram 3,7 vezes mais chances de apresentar aterosclerose do que os pacientes considerados de baixo risco. Em outro estudo, pacientes com aterosclerose subclínica apresentaram maior escore de risco em comparação àqueles com espessura normal a média-normal. Para cada aumento de 10% no ERF, as chances de EMIC anormal triplicaram.¹⁸ No entanto, o baixo número de indivíduos no grupo controle indica outra limitação importante para nossos resultados, o que pode explicar a falta de associação estatística da espessura da carótida e infecção pelo HIV. Assim, em estudos

posteriores, seria necessário um grupo maior de indivíduos para investigar melhor essa hipótese.

Maior idade média foi associada a maior EMIC em indivíduos infectados e não infectados pelo HIV. Ao controlar a idade e a EMIC pelo status de infecção, a análise estratificada verificou que a infecção pelo HIV não interfere em sua associação, ou seja, a relação mencionada acima é independente do status de infecção na população analisada. No entanto, um tamanho amostral maior seria necessário para dar maior poder estatístico à análise, considerando o amplo intervalo de confiança das *odds ratios* bruta e de Mantel-Haenszel.

Tabela 4 – Associação dos fatores de risco relacionados à espessura da camada íntima-média da artéria carótida, análise multivariada estratificada de acordo com o status de infecção pelo HIV

Marcadores inflamatórios [‡]	HIV+		HIV-	
	EIMC > 0,61 mm OR (IC 95%)*	Valor de p	EIMC > 0,61 mm OR (IC 95%)†	Valor de p
PCR US	1,17 (0,45–2,98)	0,747	0,31 (0,02–5,31)	0,425
VCAM-1(x10 ⁻³)	0,54 (0,21–1,38)	0,197	1,08 (0,07–17,4)	0,954
IFN	1,76 (0,69–4,51)	0,238	-	-
IL-1	10,4 (0,71–151,2)	0,087	6,14 (0,24–156)	0,272
TNF- α	31,2 (2,70–361)	0,006	3,06 (0,12–79,3)	0,500

*Ajustado por idade e tabagismo. †Ajustado por idade e colesterol total. ‡Análise considerando o valor mediano dos marcadores. EIMC: espessura da camada íntima-média de artéria carótida; OR: odds ratio.

Ao avaliar a associação entre marcadores inflamatórios e EIMC, observou-se associação significativa com TNF- α na análise multivariada, pois o aumento dos níveis de IL1- β apresentou maior chance de aterosclerose com valor de p próximo à significância. Ssinabulya et al.¹⁸ encontraram altos níveis de PCR-us não associados à EIMC. Entretanto, em outros estudos, a maior EIMC foi associada a níveis mais altos de IL-2, IL-6, TNF- α , PCR-us e sVCAM-1^{2,3}. Tanto nossos estudos quanto os outros citados têm pequeno tamanho amostral, sendo necessárias mais investigações para confirmar com maior precisão a relação entre marcadores inflamatórios e a ocorrência de aterosclerose carotídea. Nosso resultado pode ser explicado pela seleção cuidadosa de nossos pacientes. Ambos são atendidos em um centro de referência para tratamento do HIV, com bom acompanhamento médico. Nossa amostra avalia um paciente “ideal”, com carga viral indetectável por provavelmente um longo período de tempo, já que o tempo de TARV é superior a cinco anos em 63% deles e não houve uso prévio ou atual de inibidores de protease. Além disso, o cálculo do ERF para doenças cardiovasculares é baixo. Esses dados apontam para a importância da conscientização dos pacientes entre os profissionais de saúde, orientando-os e controlando fatores de risco como tabagismo, diabetes, hipertensão e dislipidemia.

Conclusão

Indivíduos HIV-positivos com carga viral indetectável de RNA HIV-1, com baixo risco de doença cardiovascular, utilizando NRTI e NNRTI apresentaram espessura carotídea semelhante em comparação com pessoas não-infectadas. Os marcadores inflamatórios IL-6, hs-PCR, sVCAM-1 e sICAM-1 apresentaram níveis semelhantes nos grupos estudados e IFN- γ , IL-1 e TNF- α apresentaram níveis mais baixos na população com HIV. Ao avaliar a associação entre marcadores inflamatórios e EIMC na análise multivariada, TNF- α e IL1- β mostraram-se associados a uma maior chance de espessamento da carótida. Nosso estudo demonstra que indivíduos HIV-positivos com carga viral indetectável em TARV sem inibidores de protease e com baixo risco

cardiovascular não apresentam diferenças na espessura da carótida em relação aos indivíduos não-infectados. O controle da carga viral com NRTIs e NNRTIs, além da manutenção de parâmetros de risco cardiovascular sob controle – como tabagismo, diabetes e dislipidemia – possivelmente resultam em pacientes com HIV com menor risco de ocorrência de aterosclerose subclínica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise estatística e Redação do manuscrito: Leite KME; Obtenção de dados: Leite KME, Santos Júnior GG, Godoi ETAM, Vasconcelos AF, Lorena VMB, Araújo PSR, Lacerda HR; Análise e interpretação dos dados: Leite KME, Lacerda HR; Obtenção de financiamento: Lacerda HR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Godoi ETAM, Lima KO, Lacerda HR.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Kaliene Maria Estevão Leite pela Universidade Federal de Pernambuco.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Pernambuco sob o número de protocolo 307087. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. World Health Organization (WHO). Global Health Observatory Data: Antiretroviral therapy (ART) coverage among all age groups. Geneva; 2015.
2. Ross AC, Rizk N, O'Riordan MA, Dogra V, El-Bejjani D, Storer N, et al. Relationship between inflammatory markers, endothelial activation markers, and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2009;49(7):1119-27.
3. Kaplan RC, Landay AL, Hodis HN, Gange SJ, Norris PJ, Young M, et al. Potential cardiovascular disease risk markers among HIV infected women initiating antiretroviral treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60(4):359-68.
4. Hsue PY, Scherzer R, Hunt PW, Schnell A, Bolger AF, Kalapus SC, et al. Carotid intima-media thickness progression in HIV infected adults occurs preferentially at the carotid bifurcation and is predicted by inflammation. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(2):pii:jah3-e000422.
5. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(2):456S-60S.
6. Triant VA, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51(3):268-73.
7. Afiune Neto A, Souza AD, Lottenberg AMP, Chacra AP, Faludi AA, Loures-Vale AA, et al. IV Diretriz Brasileira sobre dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol*. 2007;88(suppl. 1):1-19.
8. Godoi ETAM, Brandt CT, Godoi JTAM, Lacerda HR, Albuquerque VMG, Zíropoli JC, et al. Antiretroviral therapy effect in the intima-medio complex and ankle-brachial index in patients infected by HIV. *J Vasc Bras*. 2012;11(2):123-31.
9. Godoi ETAM, Brandt CT, Godoi JTAM, Melo HRL, Godoi JTAM. Assessment of intima-media complex in carotid, femoral and right subclavian arteries for early investigation of atherosclerosis in HIV-infected patients. *Radiol Bras*. 2013;46(6):2333-40.
10. Freire CMV, Alcantara ML, Santos SN, Amaral SI, Veloso O, Porto CLL, et al. Recomendação para a quantificação pelo ultrassom da doença aterosclerótica das artérias carótidas e vertebrais: grupo de trabalho do departamento de imagem cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – DIC – SBC. *Arq Bras Cardiol*. 2015;28(n. especial):e1-e64.
11. McDonald B, Moyo S, Gabaitiri L, Gaseitsiwe S, Bussmann H, Koethe JR, et al. Persistently elevated serum interleukin-6 predicts mortality among adults receiving combination antiretroviral therapy in Botswana: results from a clinical trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29(7):993-9.
12. Stacey AR, Norris PJ, Qin L, Haygreen EA, Taylor E, Heitman J, et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J Virol*. 2009;83(8):3719-33.
13. Haisman JM, Vestegaard LS, Sembuche S, Erikstrup C, Mmbando B, Mtullu S, et al. Plasma cytokine levels in Tanzanian HIV-1-infected adults and the effect of antiretroviral treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(4):493-7.
14. Nguemaïm NF, Mbuagbaw J, Nkoat T, Alemnji G, Tété G, Fanhi TC, et al. Serum lipid profile in highly active antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients in Cameroon: a case-control study. *HIV Med*. 2010;11(6):353-9.
15. Kuti MA, Adesina Oa, Awolude Oa, Ogunbosi BO, Fayemiwo SA, Akinyemi JO, et al. Dyslipidemia in ART-naïve HIV-infected persons in Nigeria-implications for care. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2015;14(4):355-9.
16. Lorenz MW, Stephan C, Harmjan A, Staszewski S, Buehler A, Bickel M, et al. Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2008;196(2):720-6.
17. Falcão Mda C, Zíropoli JC, Albuquerque VM, Markman Filho B, Araújo NA, Falcão CA, et al. Association of biomarkers with atherosclerosis and risk for coronary artery disease in patients with HIV. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(5):971-8.
18. Ssinabulya I, Kayima J, Longenecker C, Luwedde M, Semitala F, Kambbugu A, et al. Subclinical atherosclerosis among HIV-infected adults attending HIV/AIDS care at two large ambulatory HIV clinics in Uganda. *PLoS One*. 2014;9(2):e89537.

