

Aterosclerose Carotídea Subclínica e DAD Escore Reduzido para Estratificação de Risco Cardiovascular em Pacientes HIV Positivos

Subclinical Carotid Atherosclerosis and Reduced DAD Score for Cardiovascular Risk Stratification in HIV-Positive Patients

Achilles Gustavo Silva,¹ Rafael Vieira Paulo,¹ Mario León Silva-Vergara¹

Universidade Federal do Triângulo Mineiro,¹ Uberaba, MG – Brasil

Resumo

Fundamento: Pacientes HIV positivos possuem 2 vezes maior risco que a população geral de apresentarem infarto e 4 vezes maior de morte súbita. Além do risco aumentado, esses indivíduos apresentam eventos cardiovasculares, em média, aproximadamente, 10 anos antes que a população geral.

Objetivo: Comparar os escores Framingham e DAD reduzido para avaliação de risco cardiovascular em pacientes HIV positivos e o potencial impacto na decisão clínica após avaliação de aterosclerose carotídea subclínica.

Métodos: Foram avaliados clinicamente 71 pacientes HIV positivos sem antecedentes de doenças cardiovasculares, estratificados pelos escores Framingham 2008 e DAD reduzido e submetidos a avaliação de aterosclerose carotídea subclínica. A concordância entre os escores foi avaliada pelo índice Kappa e os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: A idade média foi 47,2 e 53,5% do sexo masculino. A ocorrência de aterosclerose subclínica foi de 39,4%. A concordância entre os escores foi de 49% com Kappa de 0,735 nos pacientes de alto risco. Não houve diferença significativa entre os escores por meio de análise de discriminação com curva ROC. Dos pacientes com risco intermediário no Framingham e DAD reduzido, 62,5% e 30,8% respectivamente apresentavam aterosclerose carotídea.

Conclusão: O presente estudo mostrou correlação entre os escores e espessamento médio-intimal e alta concordância entre os pacientes classificados como alto risco nos escores Framingham 2008 e DAD escore reduzido. A observação de alta prevalência de aterosclerose carotídea em pacientes de risco intermediário sugere que grande parte desses pacientes poderia ser reclassificada como alto risco. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):68-75)

Palavras-chave: Doenças das Artérias Carótidas; HIV; Síndrome de Imunodeficiência Adquirida/complicações; Indicadores de Morbimortalidade; Terapia Antirretroviral de Alta Atividade; Fatores de Risco.

Abstract

Background: HIV-positive patients are twice as likely than the general population to have a heart attack and are four times at greater risk of sudden death. In addition to the increased risk, these individuals present with cardiovascular events on average approximately 10 years earlier than the general population.

Objective: To compare Framingham and reduced DAD (Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Cohort) scores for cardiovascular risk assessment in HIV-positive patients and potential impact on clinical decision after evaluation of subclinical carotid atherosclerosis.

Methods: Seventy-one HIV-positive patients with no history of cardiovascular disease were clinically evaluated, stratified by the Framingham 2008 and reduced DAD scores and submitted to subclinical carotid atherosclerosis evaluation. Agreement between scores was assessed by Kappa index and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: mean age was 47.2 and 53.5% among males. The rate of subclinical atherosclerosis was 39.4%. Agreement between scores was 49% with Kappa of 0.735 in high-risk patients. There was no significant difference between scores by ROC curve discrimination analysis. Among patients with intermediate risk and Framingham and reduced DAD scores, 62.5% and 30.8% had carotid atherosclerosis, respectively.

Conclusion: The present study showed a correlation between the scores and medium-intimal thickening, besides a high correlation between patients classified as high risk by the Framingham 2008 and reduced DAD scores. The high prevalence of carotid atherosclerosis in intermediate risk patients suggests that most of them could be reclassified as high risk. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):68-75)

Keywords: Carotid Artery Diseases; HIV; Acquired Immunodeficiency Syndrome/complications; Indicators of Morbidity; Antiretroviral Therapy, Highly Active; Risk Factors.

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

Correspondência: Achilles Gustavo Silva •

Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Rua Frei Paulino, 30. CEP 38025-180, Uberaba, MG – Brasil

E-mail: dr.achillesgustavo@gmail.com

Artigo recebido em 24/09/2018, revisado em 21/01/2019, aceito em 10/03/2019

DOI: 10.5935/abc.20190227

Introdução

Globalmente, cerca de 36,7 milhões de pessoas estão infectadas com HIV, 1,8 milhão de casos são diagnosticados anualmente e 1 milhão de óbitos ocorrem a cada ano.¹ Estima-se que no Brasil 813.000 pessoas estejam infectados pelo HIV com 48.000 novos casos e 14.000 mortes no ano de 2016.² Durante as últimas décadas, o uso de terapia antirretroviral (TARV) levou à queda progressiva da mortalidade causada por doenças oportunistas e consequentemente houve incremento considerável da sobrevivência destes pacientes. A AIDS tornou-se uma doença crônica e a ativação imunológica permanente causada pelo vírus HIV se traduz em um processo inflamatório sistêmico com repercussão significativa em diversos órgãos e sistemas, principalmente cardiovascular, cérebro, rim e ossos o que leva ao envelhecimento precoce desses pacientes.

As doenças cardiovasculares despontaram como uma causa importante de morbimortalidade neste grupo de pacientes. Dados do estudo DAD (*Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs*), publicados em 2014, indicam que 11% das mortes de pacientes HIV positivos são causadas por doenças cardiovasculares.^{3,4} Pacientes infectados pelo HIV possuem um risco 2 vezes maior que a população geral de apresentarem infarto e 4 vezes de morte súbita.^{5,6} Além do risco aumentado, os portadores de HIV apresentam eventos cardiovasculares, em média, aproximadamente, 10 anos antes que a população geral.⁷

Embora os escores de risco cardiovascular tradicionais como o Framingham tenham sido desenvolvidos para a população geral, a aplicação destes na população de pacientes HIV positivos ainda não está bem definida.⁸ Baseado no estudo DAD, de cunho prospectivo e multicêntrico, formado pela colaboração de 11 coortes de pacientes HIV positivos, tratados em 212 clínicas dos Estados Unidos, Europa, Argentina e Austrália, foram desenvolvidos algoritmos especificamente para esta população. Inicialmente foi publicado o DAD escore em 2010 que considerava além de fatores de risco cardiovasculares clássicos, a contagem de CD4, o uso de Abacavir e o tempo de exposição aos inibidores de proteases e inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos.⁹ Com o objetivo de simplificar a estratificação de risco do paciente HIV positivo e devido à dificuldade de avaliação dos esquemas terapêuticos antirretrovirais prévios, foi proposta uma modificação do DAD escore publicada em 2016 que também avaliou os mesmos desfechos clínicos em 5 anos, mas que não utilizou como variáveis as classes e o tempo de exposição à TARV.¹⁰

O objetivo desse estudo foi comparar os escores Framingham e DAD reduzido para avaliação de risco cardiovascular em pacientes HIV positivos e o potencial impacto na decisão clínica após avaliação de aterosclerose carotídea subclínica.

Métodos

População

Foram incluídos 71 pacientes HIV positivos, assintomáticos, em uso de terapia antirretroviral regular, sem diagnóstico prévio de doenças cardiovasculares e em acompanhamento regular no Ambulatório de Doenças

Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal do Triângulo Mineiro em Uberaba, Minas Gerais.

Avaliação clínica

Os dados clínicos, demográficos e antropométricos destes pacientes foram obtidos mediante entrevista clínica e incluíram os fatores de risco para doença cardiovascular, a saber: idade (≥ 45 anos em homens e ≥ 55 anos em mulheres), tabagismo (em uso ou cessação nos últimos 30 dias), história familiar de doença arterial coronariana (DAC) precoce (infarto do miocárdio ou morte por DAC em parentes de primeiro grau, se homens < 55 anos e mulheres < 65 anos), hipertensão arterial sistêmica (diagnóstico prévio com uso de medicação anti-hipertensiva e/ou observação de níveis pressóricos $> 140 \times 90$ mmHg), dislipidemia (diagnóstico prévio com uso de medicamentos para redução de níveis lipídicos e/ou alterações laboratoriais conforme diretrizes atuais e descritas a seguir), diabetes mellitus (diagnóstico prévio com uso de medicamentos para redução de glicemia e/ou observação de glicemia > 126 mmHg). O índice de massa corporal foi calculado pela relação entre o peso em quilogramas e o quadrado da altura em metros e considerado normal de 18,5 a 24,9 Kg/m², sobrepeso de 25,0 a 29,9 Kg/m² e obesidade $\geq 30,0$. A circunferência abdominal foi medida em centímetros no nível da cicatriz umbilical e considerada anormal conforme diretriz de síndrome metabólica da IDF (International Diabetes Federation).¹¹

A pressão arterial foi medida durante avaliação clínica no ambulatório por meio de aparelho de medição de pressão arterial automático de braço OMRON (HEM-7113) conforme as diretrizes atuais de hipertensão arterial sistêmica e o grau de atividade dos indivíduos foi avaliado pelo IPAQ (Questionário Internacional de Atividade Física) versão curta, sendo considerado sedentário aquele indivíduo que realiza atividade física com duração < 10 minutos por semana.

Avaliação laboratorial

Todos os pacientes realizaram coleta de sangue mediante punção venosa periférica em jejum de 12 horas. Foram realizados hemograma, glicemia (VR = 60 a 99 mg/dL), colesterol total, triglicérides, HDL-colesterol, LDL-colesterol, ureia (VR ≤ 50 mg/dL), creatinina (VR = 0,4 a 1,4 mg/dL), sódio (VR = 136 a 145 mmol/L), potássio (VR = 3,5 a 5,1 mmol/L). A glicemia, colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides foram considerados alterados se > 100 mg/dL, 200 mg/dL, 160 mg/dL e 150 mg/dL respectivamente e o HDL-colesterol considerado baixo quando < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres.

As amostras de sangue foram processadas no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da UFTM. Colesterol total, HDL-colesterol e triglicérides foram determinados por método colorimétrico-enzimático em aparelho Cobas 6000 da Roche. O LDL-colesterol foi calculado pela fórmula [(colesterol total-HDL-colesterol)-(triglicérides/5)].

Estratificação de risco

As estimativas de risco cardiovascular foram realizadas por meio dos escores DAD reduzido e Framingham 2008.

O Framingham 2008 considera como desfechos morte cardiovascular, DAC, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e claudicação em 10 anos, já o DAD simplificado inclui infarto agudo do miocárdio, AVC, intervenções coronarianas e carótidas e óbitos cardiovasculares em 5 anos. De acordo com o Framingham 2008, foi considerado baixo risco quando a taxa de eventos era < 10%, intermediário quando > 10% e < 20% e de alto risco quando > 20%. Já pelo DAD, valores < 1% foram considerados de baixo risco, de 1% a 5% risco moderado, de 5% a 10% alto risco e > 10% muito alto risco.^{9,12} O DAD escore simplificado foi calculado por ferramenta disponível em <https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores>.

Avaliação de aterosclerose subclínica

Os exames foram realizados no Setor de Radiologia do Hospital de Clínicas da UFTM com aparelho de ultrassonografia Toshiba Aplio 400 com utilização de sonda linear e multifrequencial 10 - 14 MHz. Os pacientes foram avaliados em posição supina, em sala semiescura, com pescoço posicionado a 45°. Foram avaliadas as porções distais das artérias carótidas comum direita e esquerda (1 cm antes da bifurcação) e segmentos proximais (2 cm) das carótidas internas. A medida do complexo médio-intimal (CMI) foi definida pela distância entre duas linhas ecogênicas, a interface lúmen-íntima e média-adventícia, na parede posterior do vaso. O CMI foi considerado espessado se > 0,8 mm na carótida comum e a presença de placa foi definida por estrutura focal estendendo-se no mínimo 0,5 mm para a luz do vaso, e/ou medindo mais do que 50% do valor da medida do CMI adjacente e/ou ainda uma medida de CMI maior que 1,5 mm.¹³

Análise estatística

As variáveis qualitativas foram expressas por meio de distribuição de frequências e as variáveis quantitativas com distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov foram expressas como média e desvio-padrão e nas com distribuição não Gaussiana como mediana e intervalo interquartil. As correlações em que as variáveis apresentavam distribuição não Gaussiana foram avaliadas pelo coeficiente de Spearman. A concordância entre os escores foi avaliada pelo índice Kappa e a capacidade discriminatória dos escores foi avaliada pela estatística-C, definida pela área abaixo da curva ROC em relação ao achado de aterosclerose subclínica. Foi utilizado o programa estatístico GraphPad Prism, versão 5. Todos os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

De janeiro de 2016 a julho de 2017, foram avaliados 71 pacientes com infecção por HIV em tratamento regular. Todos os pacientes apresentavam carga viral indetectável, tratamento antirretroviral há mais de um ano, assintomáticos e sem antecedente de doenças cardiovasculares. A idade média foi de $47,23 \pm 9,36$ com 53,52% dos pacientes do sexo masculino, a mediana de tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV foi 12 anos (6-17), e contagem de linfócitos CD4 de $654,6 \pm 308,3$ células/mm³. O perfil metabólico destes pacientes pode ser observado na Tabela 1. Destaca-se a

presença de alteração de triglicérides > 150 mg/dL ou colesterol total > 200 mg/dL em 41(57,74%) casos.

Dentre os fatores de riscos cardiovasculares clássicos avaliados, os mais frequentes foram dislipidemia, sedentarismo e idade em 53 (74,6%), 46 (64,78%) e 30 (42,25%), dos casos respectivamente (Figura 1). A circunferência abdominal aumentada foi evidenciada em 51 (71,83%) dos casos e a ocorrência de síndrome metabólica definida pelos critérios da IDF foi de 32 (45,07%) casos.

A estratificação de risco cardiovascular foi realizada com o uso de Framingham 2008 e DAD escore reduzido e está apresentada na Figura 2. A identificação de alto e muito alto risco foi semelhante nos dois escores, diferindo nas demais categorias, sendo que Framingham 2008 mostrou 63,4% dos casos com baixo risco e o DAD escore 54,9% com risco intermediário. Quando avaliado o grau de concordância entre os dois escores, foi observado índice Kappa geral de 0,318 com $p < 0,001$. Contudo, houve maior concordância naqueles pacientes classificados como de alto risco, menor concordância nos de baixo risco, enquanto que naqueles de risco intermediário, não foi evidenciada diferença estatisticamente significativa (Tabela 2). Os dois escores apresentaram correlação estatisticamente significativa e positiva com espessamento médio-intimal (Figura 3).

A espessura médio-intimal (maior espessura) nestes pacientes foi de $0,73 \pm 0,14$ e a ocorrência de aterosclerose subclínica foi de 28 (39,4%). Destes, 17 (60,7%) apresentavam placa não significativa, 6 (21,4%) apenas espessamento e 5 (17,8%) tinham

Tabela 1 – Principais aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais de 71 pacientes HIV positivos

	n = 71
Sexo masculino, n (%)	38 (53,52)
Idade, anos	47,23 ± 9,36
Tempo de diagnóstico de HIV (anos)	12 (6-17)
Valor de CD4 células/mm ³	654,6 ± 308,3
Peso, Kg	73,14 ± 16,37
IMC, Kg/m ²	26,77 ± 5,21
Pressão sistólica, mmHg	119,9 ± 15,47
Pressão diastólica, mmHg	75,97 ± 10,46
Colesterol total, mg/dL	199,9 (171,2-244,9)
LDL, mg/dL	126,4 ± 40,27
HDL, mg/dL	47,85 ± 14,36
Triglicérides, mg/dL	169 (96-232)
Glicemia, mg/dL	100 (90,9-112,1)
Glicemia >100, n (%)	35/69(50,72)
Triglicérides > 150, n (%)	38(53,52)
HDL Baixo, n (%)	26(36,61)
Triglicérides > 150 ou colesterol Total > 200, n (%)	41(57,74)

HDL: high-density lipoprotein; IMC: índice de massa corporal; LDL: low-density lipoprotein; n: número de pacientes.

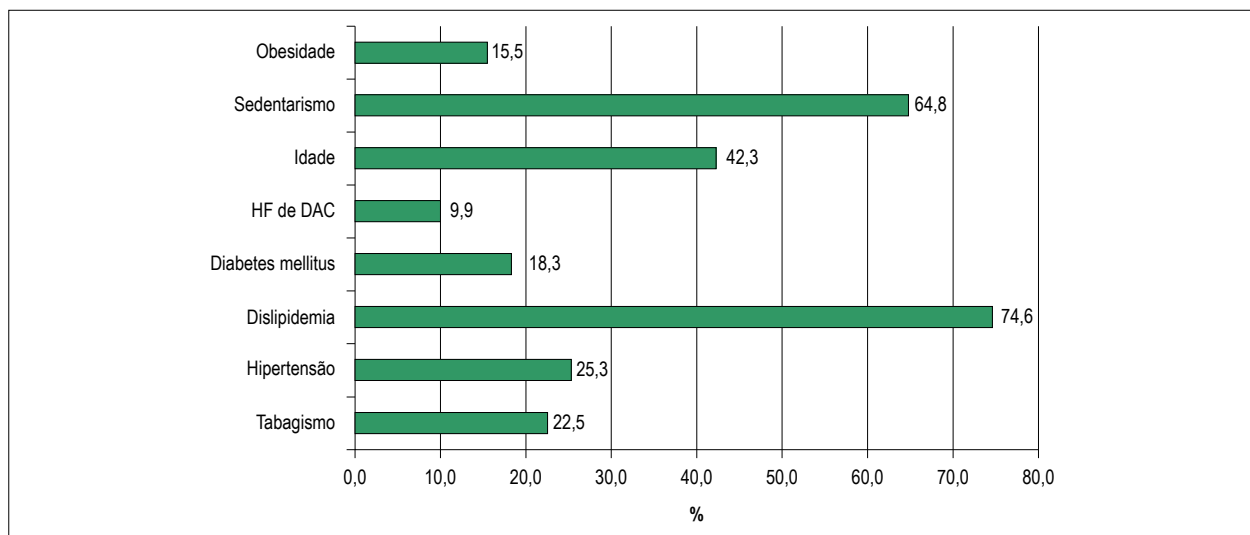


Figura 1 – Fatores de risco cardiovascular em 71 pacientes HIV positivos.

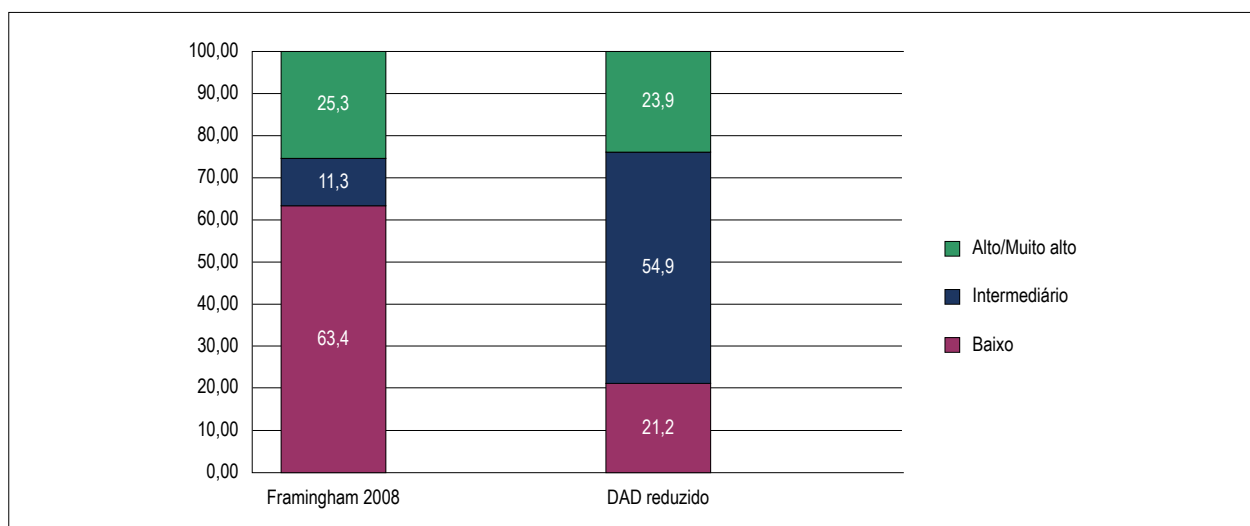


Figura 2 – Classificação de risco cardiovascular em 71 pacientes HIV positivos de acordo com Framingham 2008 e DAD score reduzido.

placa e espessamento. Nos pacientes classificados como de alto risco, a ocorrência de aterosclerose subclínica foi de 77,8% no Framingham 2008 e 88,2% no DAD reduzido. Já nos pacientes classificados como de risco baixo ou intermediário, a ocorrência de aterosclerose subclínica foi maior no Framingham 2008, com 20% dos pacientes classificados como baixo risco que apresentavam aterosclerose subclínica (Figura 4).

Dos pacientes com aterosclerose subclínica, 50% foram classificados como de risco baixo ou intermediário independente do escore utilizado. Aqueles com aterosclerose estratificados pelo Framingham 2008, 9/28 (32,1%) foram classificados como de baixo risco e pelo DAD score reduzido, 12/28 (42,8%) foram classificados como de risco intermediário (Figura 5).

A análise de discriminação dos escores por meio de comparação de curvas ROC para o achado de aterosclerose subclínica não mostrou diferença significativa entre Framingham 2008 e DAD score reduzido (Figura 6) e a acurácia preditora está apresentada na tabela 3.

Discussão

No presente estudo, foram avaliados 71 pacientes HIV positivos em acompanhamento regular, diagnosticados há mais de um ano e em uso de TARV com reconstituição imunológica e supressão viral. A maioria dos pacientes foi classificada como baixo risco no Framingham 2008 e de intermediário risco pelo DAD score reduzido. Houve correlação entre

Tabela 2 – Grau de concordância entre os escores de risco cardiovascular em 71 pacientes HIV positivos

	Baixo	Intermediário	Alto
Kappa da categoria	0,268	0,084	0,735
p- valor do Kappa da categoria	0,001	0,226	< 0,001
IC 95% de Kappa da categoria	0,11 a 0,427	-0,052 a 0,22	0,502 a 0,967

IC: intervalo de confiança.

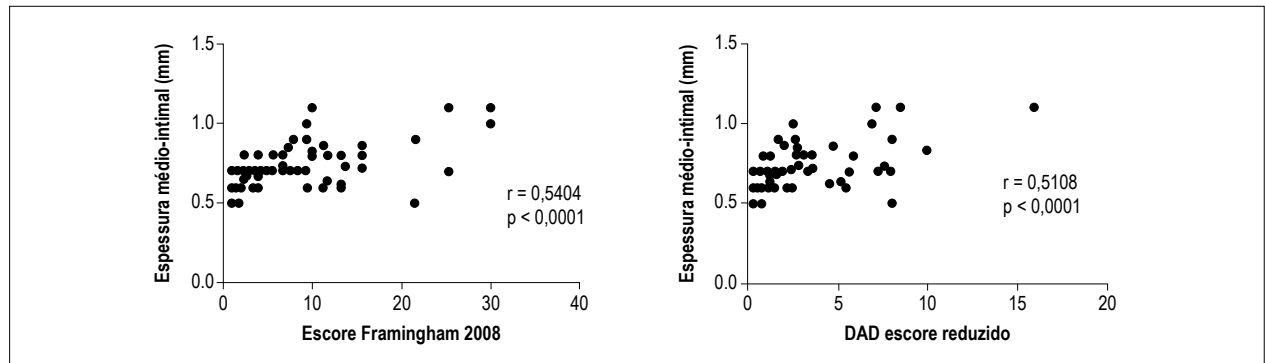


Figura 3 – Correlação entre espessamento médio-intimal em 71 pacientes HIV positivos segundo os escores Framingham 2008 e DAD reduzido.

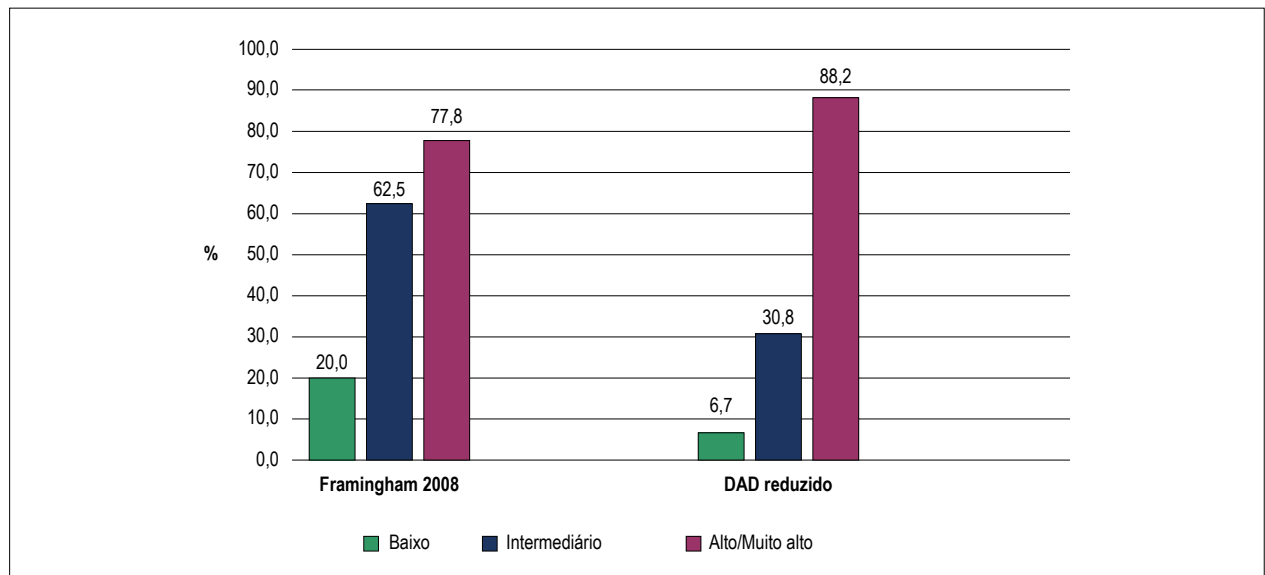


Figura 4 – Frequência de aterosclerose subclínica em 71 pacientes HIV positivos de acordo com escore de risco Framingham 2008 e DAD reduzido.

espessamento médio-intimal e os escores, alta concordância entre os pacientes classificados como de alto risco em ambos os escores, embora não tenha sido observada diferença significativa por meio de análise de discriminação dos escores com curva ROC. Apesar de ter sido observado aterosclerose subclínica em 88% dos pacientes classificados como alto risco pelo DAD escore reduzido, a ocorrência de aterosclerose subclínica foi de 62,5% nos pacientes classificados como de risco intermediário pelo Framingham 2008.

Outros autores já têm comparado escores para estratificação de risco em pacientes HIV positivos,^{8,14} mas para nosso

conhecimento, o presente estudo é o primeiro a aplicar o DAD escore reduzido e avaliar grau de concordância com Framingham. A verificação da acurácia e aplicabilidade dessa ferramenta é importante, pois foi desenvolvida em pacientes infectados pelo HIV, e diferentemente do DAD *full*, esse não utiliza fatores relacionados a TARV, o que o torna mais facilmente utilizável.

Em relação aos fatores de riscos encontrados é importante ressaltar que embora o diagnóstico de dislipidemia tenha sido relatado em apenas 32,39% dos pacientes, os exames laboratoriais mostraram a ocorrência de colesterol total

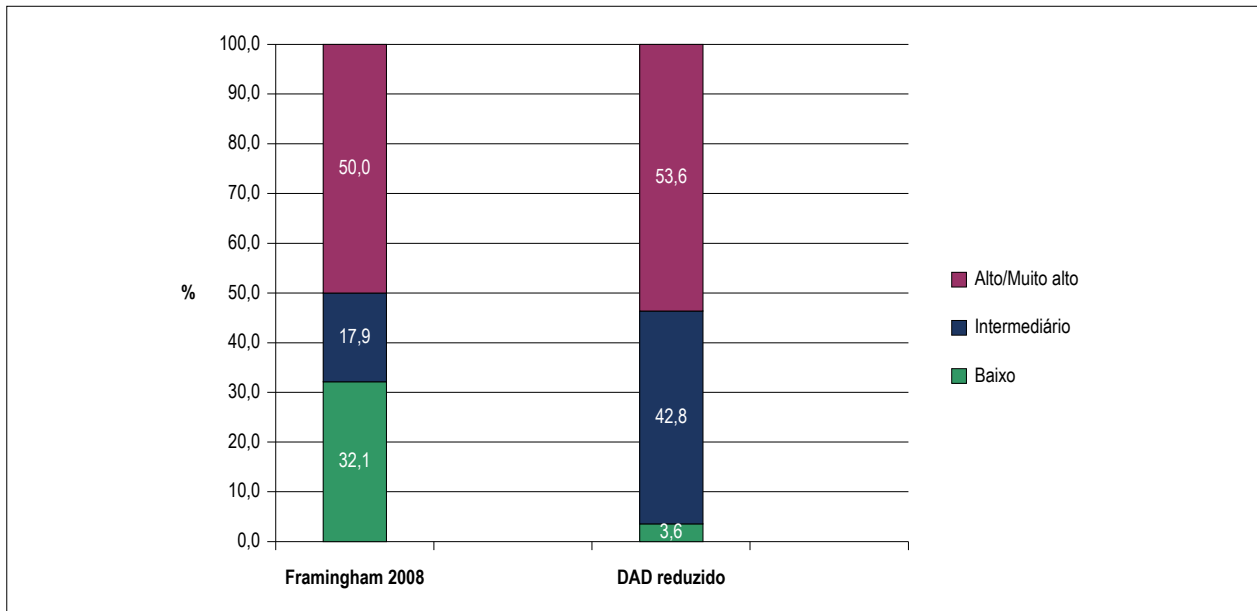


Figura 5 – Classificação de risco cardiovascular dos pacientes HIV positivos com aterosclerose subclínica de acordo com os escores Framingham 2008 e DAD reduzido.

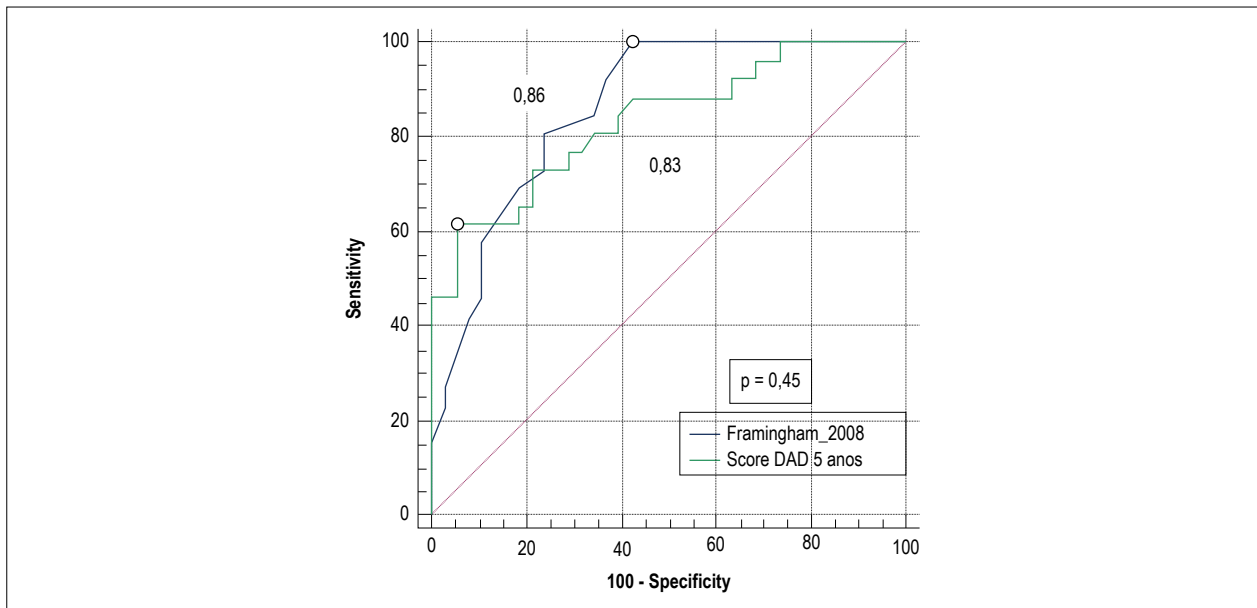


Figura 6 – Comparação de Curvas ROC entre os Escores Framingham 2008 e DAD score reduzido em relação a ocorrência de aterosclerose subclínica ($p = 0,46$). Números representam as áreas abaixo das curvas ROC. Os círculos representam os Índices de Youden de cada escore.

Tabela 3 – Acurácia preditora dos Escores Framingham 2008 e DAD reduzido em relação à presença de aterosclerose subclínica

Aterosclerose subclínica	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Estatística-C
Framingham 2008 > 3,9	100	57,8	0,86 (0,75 - 0,93)
DAD score > 3,3	65,5	92,8	0,85 (0,73 - 0,91)

DAD: Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs.

> 200 mg/dL e/ou triglicérides > 150 mg/dL em 57,74% dos casos identificando diferença significativa entre o diagnóstico relatado pelo paciente e a verificação laboratorial de alterações no perfil lipídico. Quando considerado relato de dislipidemia ou alterações de LDL-colesterol, triglicérides ou HDL-colesterol, a frequência de dislipidemia encontrada foi de 74,6%. Esses valores reforçam o quanto este fator de risco encontra-se presente nessa população e a necessidade da observação adequada dos critérios para diagnóstico e tratamento dessas alterações de acordo com as diretrizes atualmente vigentes.

A frequência de aterosclerose subclínica encontrada no presente estudo (39,4%) é similar aos dados de Falcão et al.,¹⁵ que encontraram 42,6% de aterosclerose carotídea subclínica.¹⁵ A maioria dos pacientes aqui avaliada foi classificada como de baixo risco no Framingham 2008 e como de risco intermediário no DAD reduzido e a distribuição dos de alto risco foi semelhante para ambos os escores. Dados de Nery et al.,¹⁴ mostraram que a maioria dos pacientes avaliados foi classificada como baixo risco tanto no Framingham quanto DAD escore full (94% x 74,2%) respectivamente e ambos os escores tiveram um número muito menor de pacientes classificados como alto risco (2,8% e 2,1%) respectivamente do que o encontrado em nossa casuística.¹⁴

Embora esses escores não sejam utilizados para estimar a presença de aterosclerose subclínica, dados de Jericó et al.,¹⁶ mostram prevalências crescentes de aterosclerose carotídea subclínica de acordo com a categoria de risco cardiovascular sendo 26,6%, 35,3% e 76,5% para pacientes de muito baixo risco, baixo risco e moderado/alto risco respectivamente.¹⁶ Dados similares foram observados no presente estudo que identificou correlação positiva entre espessamento médio-intimal e valor do escore. Esses dados são importantes e sugerem que muitos pacientes classificados como de risco baixo e intermediário poderiam ser reclassificados e conduzidos como alto risco devido à presença de aterosclerose subclínica.

Conforme recente publicação, o escore de Framingham poderia subestimar o risco cardiovascular em pacientes HIV positivos ao mostrar alta prevalência de aterosclerose subclínica carotídea naqueles casos estratificados como de baixo risco.⁸ Os mesmos autores sugerem que a utilização do DAD escore full permite evidenciar melhor associação entre estratificação de risco e presença de aterosclerose subclínica e que outras ferramentas como a verificação de espessamento médio-intimal podem trazer novas informações que permitem reclassificar esses doentes e reforçar a tomada de medidas de maior impacto e controle dos fatores de risco cardiovasculares.

No presente estudo, foram desconsiderados fatores agravantes para reclassificação do escore Framingham 2008 conforme algumas diretrizes recomendam, o que levou a um maior número de indivíduos na categoria de baixo risco. A inclusão de fatores agravantes poderia superestimar o risco em 10 anos e levar a um aumento de até 10 vezes na proporção de pacientes classificados como risco intermediário (3,2% para 39,9%).¹⁴

A aplicação dos escores Framingham e DAD em trabalho recente publicado com 997 pacientes HIV positivos concluiu que o uso de Framingham escore atribuiria maior risco cardiovascular à essa população que o DAD escore full e

que isso poderia levar a tratamento excessivo de pacientes e aumentaria também o risco de reações adversas e interações medicamentosas.¹⁷ Embora o Framingham 2008 subestime a presença de aterosclerose subclínica, no DAD escore reduzido, mais de 50% dos pacientes com aterosclerose não são classificados como de alto risco, o que sugere que este escore também pode subestimar o risco cardiovascular em pacientes HIV positivos. Um outro estudo que avaliou 203 pacientes HIV positivos mostrou que o DAD escore possui melhor performance que o Framingham e sua acurácia aumenta quando os parâmetros de linfócitos CD4 e níveis de albumina são incorporados. Entretanto, a detecção de aterosclerose subclínica foi subestimada por ambos os escores.¹⁸

No intuito de comparar os dois escores, foi realizada correlação entre os escores e espessamento médio-intimal, grau de concordância entre eles e análise de discriminação por meio de curva ROC. Os dois escores mostraram correlação com espessamento médio-intimal. O cálculo do índice Kappa foi estatisticamente significativo e mostrou 49% de concordância total entre as duas ferramentas, mas de forma substancial entre os pacientes de alto risco. Já a categoria de risco intermediário não apresentou concordância estatisticamente significativa e a de baixo risco apresentou baixa concordância. Não houve diferença estatisticamente significativa na análise de discriminação com curva ROC entre os escores. É importante ressaltar que as duas ferramentas possuem diferenças no tempo e na composição do tipo de eventos cardiovasculares preditos. Além disso, o coeficiente Kappa pode ter limitações e mesmo coeficientes baixos podem apresentar um bom grau de concordância.¹⁹

No presente estudo observacional, transversal, com amostra pequena e casual foram realizadas estratificação de risco e verificação da presença de aterosclerose subclínica por meio de doppler de carótidas, entretanto, não foi avaliada a ocorrência de eventos clínicos. Os dados aqui apresentados sugerem que pacientes HIV positivos estratificados como risco intermediário pelo Framingham 2008 e o DAD escore reduzido, poderiam ser reclassificados como alto risco em até 62,5% e 30,8% dos casos respectivamente devido a presença de aterosclerose subclínica detectada por meio de ultrassom doppler de carótidas. Estes fatos possuem relevância, pois pacientes de alto risco exigem metas terapêuticas mais agressivas e a presença de aterosclerose subclínica poderia indicar a necessidade do uso de outras classes de medicamentos tais como antiagregantes plaquetários.

Métodos de estratificação de risco mais adequados são altamente desejáveis nessa população, que além de possuir risco aumentado de eventos cardiovasculares, apresenta fatores de risco inerentes à própria infecção crônica pelo HIV, que leva a um processo inflamatório sistêmico e ao uso de TARV, que aumenta a prevalência de síndrome metabólica. Além da utilização de escores com maior acurácia, novas ferramentas diagnósticas ou biomarcadores poderão levar a uma estratificação que permita melhor identificação dos pacientes de alto risco. Desta forma, as medidas de prevenção cardiovascular poderão ser reforçadas não apenas com diminuição de eventos, mas também evitando o uso desnecessário de medicamentos que poderiam levar a reações adversas e interações medicamentosas.

Conclusão

Apesar do presente estudo mostrar correlação entre os escores Framingham 2008 e DAD reduzido e espessamento médio-intimal e alta concordância entre os pacientes classificados como alto risco, não foi possível demonstrar diferença estatisticamente significativa entre eles por meio de análise de discriminação com curva ROC. Além disso, os resultados sugerem que pacientes HIV positivos estratificados como risco intermediário no Framingham 2008 e DAD escore reduzido, poderiam ser reclassificados como alto risco em até 65,5% e 30,8% dos casos, respectivamente, devido a presença de aterosclerose subclínica detectada por meio de ultrassom Doppler de carótidas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Silva AG, Paulo RV, Silva-Vergara ML; Obtenção de dados: Silva AG, Paulo RV; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva AG, Silva-Vergara ML; Análise estatística: Silva AG.

Referências

- UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Ending AIDS: progress towards the 90-90-90 targets. *Global AIDS Update*. [Accessed in 2017 Dec 27]. Available from <http://www.unaids.org>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Bol Epidemiológico HIVAIDS. [Accessed in 2017 Dec 8]. Available from www.aids.gov.br.
- Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014;384(9939):241-8.
- Hanna DB, Ramaswamy C, Kaplan RC, Kizer JR, Anastos K, Daskalakis D, et al. Trends in cardiovascular disease mortality among persons with HIV in New York City, 2001-2012. *Clin Infect Dis*. 2016;63(1):1-9.
- Triant VA. Epidemiology of Coronary Heart Disease in HIV Patients. *Rev Cardiovasc Med*. 2014;15(1):S1-8.
- Malvestutto CD, Aberg JA. Coronary heart disease in people infected with HIV. *Cleve Clin J Med*. 2010;77(8):547-56.
- Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SC, et al. Progression of Atherosclerosis as Assessed by Carotid Intima-Media Thickness in Patients With HIV Infection. *Circulation*. 2004;109(13):1603-8.
- Pirš M, Jug B, Eržen B, Šabovič M, Karner P, Poljak M, et al. Cardiovascular risk assessment in HIV-infected male patients: a comparison of Framingham, SCORE, PROCAM and DAD risk equations. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2014;23(3):43-7.
- Friis-Moller N, Thiebaut R, Reiss P, Weber R, Monforte AD, De Wit S, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(5):491-501.
- Friis-Moller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Dabis F, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons; the Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(2):214-23.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
- D'agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
- O'Leary DH, Polak J, Kronmal R, Manolio T, Burke G, Wolfson S, et al. Carotid-Artery Intima and Media Thickness As a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults. *N Engl J Med*. 1999;340(1):14-22.
- Nery MW, Martelli CMT, Aparecida Silveira E, Sousa CA De, Falco MDO, Castro ADCO De, et al. Cardiovascular risk assessment: A comparison of the Framingham, PROCAM, and DAD equations in HIV-infected persons. *ScientificWorldJournal*. 2013 Oct;2013:969281.
- Falcão MC, Zíropoli JC, Albuquerque VM, Filho BM, Araújo NA, Falcão CA, et al. Associação dos Biomarcadores com Aterosclerose e Risco para Doença Coronariana em Portadores de HIV. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(5):971-8.
- Jerico C, Knobel H, Calvo N, Sorli ML, Guelar A, Gimeno-Bayon JL, et al. Subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected patients: role of combination antiretroviral therapy. *Stroke*. 2006;37(3):812-7.
- Krikke M, Hoogeveen R, Hoepelman A, Visseren F, Arends J. Cardiovascular risk prediction in HIV-infected patients: comparing the Framingham, atherosclerotic cardiovascular disease risk score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation for the Netherlands (SCORE-NL) and Data Collection on Adverse Events of Anti-. *HIV Med*. 2016;17(4):289-97.
- Serrano-Villar S, Estrada V, Gómez-Garre D, Ávila M, Fuentes-Ferrer M, San RJ, et al. Diagnosis of subclinical atherosclerosis in HIV-infected patients: Higher accuracy of the D:A:D risk equation over Framingham and SCORE algorithms. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(6):739-48.
- Feinstein AR, Cicchetti DV. High agreement but low Kappa: I. the problems of two paradoxes. *J Clin Epidemiol*. 1990;43(6):543-9.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Achilles Gustavo Silva pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Triângulo Mineiro sob o número de protocolo 1.464.324. 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.



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License