



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Cirurgia

Emmanuelle Tenório Albuquerque Madruga Godoi

Detecção precoce da aterosclerose por ultrassonografia Doppler em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana em uso de terapia antirretroviral

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção
do título de Doutor.

Orientador Interno

Prof. Dr. Carlos Teixeira Brandt

Prof. Titular do Depto. de Cirurgia, CCS, UFPE

Orientador Externo

Profa. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Profa. Adjunta do Depto. de Medicina Clínica, CCS, UFPE

Linha de Pesquisa

Infecção Cirúrgica

Godoi, Emmanuelle Tenório Albuquerque Madruga
Detecção precoce da aterosclerose por
ultrassonografia Doppler em pacientes infectados pelo
vírus da imunodeficiência humana em uso de terapia
antirretroviral / Emmanuelle Tenório Albuquerque
Madruga Godoi. – Recife : O Autor, 2010.
xx, 136 folhas ; il., fig., tab., gráf.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de
Pernambuco. CCS. Ciências da Saúde, 2010.

Inclui bibliografia, anexos e apêndices.

1.Aterosclerose - HIV. 2. Ultrassonografia Doppler –
Complexo médio-intimal. 3. Terapia antirretrovirais. I.
Título.

616.13-004.6
616.123 2

CDU (2.ed.)
CDD (20.ed.)

UFPE
CCS2010-018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

Relatório da Defesa de Tese da Dr^a. Emmanuelle Tenorio de Albuquerque Madruga Godoi, aluna de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Cirurgia, Área de Concentração: Cirurgia: Clínica e Experimental.

Às oito horas do dia quatro de março de dois mil e dez no Auditório Murilo La Greca do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, tiveram início os trabalhos de defesa de tese da Dr^a. Emmanuelle Tenorio de Albuquerque Madruga Godoi, para obtenção do grau de Doutora em Cirurgia. A comissão Julgadora – eleita pelo Colegiado do Programa e homologada pela Câmara de Pesquisa e Pós-graduação – foi integrada pelos professores: Dr. ÁLVARO ANTÔNIO BANDEIRA FERRAZ, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE (Presidente da Banca Examinadora); Dr. JOSÉ LAMARTINE DE ANDRADE AGUIAR, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE; Dr. SÍLVIO DA SILVA CALDAS NETO, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE; Dr. SÍLVIO ROMERO DE BARROS MARQUES, Doutor do Departamento de Medicina Clínica da UFPE; Dr. LUIZ CLÁUDIO ARRAES DE ALENCAR, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE; e, para suplentes: interno: Dr. FERNANDO RIBEIRO DE MORAES NETO, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE e, finalmente, externo, ANDRÉ VALENÇA GUIMARÃES, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE, tendo, como orientador interno, o Dr. CARLOS TEIXEIRA BRANDT, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE. A tese apresentada pela Dr^a. Emmanuelle Tenorio de Albuquerque Madruga Godoi, versou sobre: **“ATEROSCLEROSE PRECOCE DETECTADA POR ULTRASSONOGRRAFIA DOPPLER EM INDIVÍDUOS INFECTADOS COM O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA”**. Após, a explanação de 30 (Trinta) minutos pela candidata, justificando a escolha, o objetivo da pesquisa, a metodologia empregada e os resultados obtidos, baseados na análise estatística, ilustrados com datashow, foram realizadas as arguições na seguinte ordem: Prof. Dr. ÁLVARO ANTÔNIO BANDEIRA FERRAZ (Presidente da Banca Examinadora), Prof. Dr. JOSÉ LAMARTINE DE ANDRADE AGUIAR, Prof. Dr. SÍLVIO DA SILVA CALDAS NETO, Prof. Dr. SÍLVIO ROMERO DE BARROS MARQUES e Prof. Dr. LUIZ CLÁUDIO ARRAES DE ALENCAR; todas as arguições foram feitas no tempo regulamentar, e respondidas pela candidata. Ao término das mesmas, a Comissão Julgadora proferiu o seguinte resultado: Prof. Dr. ÁLVARO ANTÔNIO BANDEIRA FERRAZ (Presidente da Banca Examinadora), menção “APROVADA”, Prof. Dr. JOSÉ LAMARTINE DE ANDRADE AGUIAR, menção “Aprovada”, Prof. Dr. SÍLVIO DA SILVA CALDAS NETO, menção “APROVADA”, Prof. Dr. SÍLVIO ROMERO DE BARROS MARQUES, menção “APROVADA”, e Prof. Dr. LUIZ CLÁUDIO ARRAES DE ALENCAR, menção “Aprovada”. Conclusão, a candidata, foi aprovada com a menção “_____”. Nada mais havendo a registrar foram encerrados os trabalhos do que, para constar, elaborei o presente relatório que vai por mim, Isabela Nogueira Pimentel, Técnica em Assuntos Educacionais, assinado depois do Senhor Presidente, e demais integrantes da Comissão Examinadora. Recife, 04 de março de 2010.

Prof. JOSÉ LAMARTINE DE ANDRADE AGUIAR
Prof. SÍLVIO DA SILVA CALDAS NETO
Prof. LUIZ CLÁUDIO ARRAES DE ALENCAR

Prof. ÁLVARO ANTÔNIO BANDEIRA FERRAZ
Prof. SÍLVIO ROMERO DE BARROS MARQUES
Sra. Isabela Nogueira Pimentel

Universidade Federal de Pernambuco

REITOR

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. José Thadeu Pinheiro

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DIRETOR SUPERINTENDENTE

Prof. George da Silva Telles

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

CHEFE

Prof. Salvador Vilar Correia Lima

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

NÍVEL MESTRADO E DOUTORADO

COORDENADOR

Prof. Carlos Teixeira Brandt

VICE-COORDENADOR

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

CORPO DOCENTE

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

Prof. Carlos Teixeira Brandt

Prof. Cláudio Moura Lacerda de Melo

Prof. Edmundo Machado Ferraz

Prof. Fernando Ribeiro de Moraes Neto

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

Prof. Salvador Vilar Correia Lima

Prof. Sílvio Caldas Neto

“Para chegar à realidade, uma ideia começa por se apoderar de espíritos fervorosos e escraviza-os; a partir desse momento, eles pertencem-lhe e não vêm diante de si se não o objectivo a atingir.

Por vezes, esse objectivo parece intangível: quanto mais nos adiantamos, mais ele nos parece distante.

Mas que importa?

Os escravos de uma ideia são incapazes de desanimar.”

Marie Curie

*As adversidades nos fortalecem e dão
à conquista o verdadeiro sentido da
Vitória.*

Emmanuelle

Normatização Adotada

Esta dissertação está de acordo com:

Referências: adaptado do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).
disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org>.

Universidade Federal de Pernambuco. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Estrutura de apresentação de dissertação e teses, sob forma de artigos científicos*, conforme 'Proposta dos Programas de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde (CCS), da Universidade Federal de Pernambuco'. Recife: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Dedicatória

A **DEUS**, que sabe o momento certo de tudo que acontece. Por tudo de maravilhoso que tem me proporcionado.

Em tudo dai graças...

Tessalonicenses 5:18

Aos meus pais, **Nivaldo e Jocelene**, presentes em todos os momentos, incondicionalmente disponíveis, responsáveis diretos pelo que sou e pela manutenção de nossa família, referencial de compreensão, amor e união; meu porto-seguro.

A minha **mãe**, em especial, grande incentivadora e companheira da pesquisa, por ser uma profissional exemplar e nunca se intimidar com obstáculos. Compreender a vida e a dor de um paciente é uma arte que ela tão bem entende.

Ao meu esposo, **Paulo José**, grande incentivador das minhas buscas... Sempre muito compreensivo e grande companheiro. Entende com muito amor minha trajetória de formação profissional, apoiando as minhas decisões e superando até a distância e a ausência.

Aos meus queridos irmãos **Antônio Tide e Juannicelle**, companheiros para todos os momentos.

Aos meus avós, **Antônio Tide, Joana, Teodomiro e Águida**, onde tudo começou. Pessoas exemplares, meu referencial.

Agradecimentos

A **todos** que, direta ou indiretamente contribuíram para a concretização deste estudo, os meus sinceros agradecimentos e em especial:

Aos **pacientes**, sem os quais seria impossível esta tese. Disponíveis e cooperativos na esperança de uma vida melhor para si e para o seu próximo.

Ao **Prof. Carlos Brandt**, pela sua incansável capacidade de ensinar e entusiasmo; pesquisador que sempre orienta de maneira construtiva e brilhante. Meu muito obrigada.

A **Profa. Heloísa Ramos**, pela atenção e apoio. Profissional exemplar. Foi muito importante tê-la como orientadora.

Às queridas amigas **Márcia** e **Mércia**, meu muito obrigada por todo carinho, dedicação e profissionalismo.

Aos membros da **Scientific**, em especial **Felipe** e **Iélina**, pela gentil concessão do equipamento (Vivid i) de ultrassonografia compacto, o qual foi fundamental para realização desta tese.

Às companheiras de pesquisa, **Valéria** e **Cláudia**, obrigada pelo apoio e dedicação.

A amiga **Adriana Ferraz**, pelo incentivo, apoio e compreensão.

A amiga **Patrícia Cavalcanti**, muito obrigada por refazer carinhosamente as medidas para comprovação da reprodutibilidade do método de investigação.

Aos funcionários do SAME, em especial **Lúcia** e **Patrícia**, pela ajuda e compreensão.

A **Roque** e **Rosângela**, muito obrigada pelo apoio, acolhimento, atenção e profissionalismo.



Aos **Drs. Protásio e Líbia** e aos **funcionários** do **ambulatório** de **DIP**, meu muito obrigada.

A **Dra. Germana Vasconcelos, Edna, Gilson**, enfim todos os **funcionários** do **Hospital Agamenon Magalhães**, pela valorosa ajuda. Meu muito obrigada.

A grande amiga **Norma**, por toda compreensão, apoio, incentivo e entusiasmo.

Aos **Profs. Sílvio Romero, Luiz Negreiros e Rodolfo Santa Cruz**, do Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital das Clínicas da UFPE, onde iniciei a minha formação e a quem serei sempre grata.

Aos **Drs. Luiz Galamba e Nestor Aguiar**, obrigada pelo entusiasmo e compreensão.

Aos **amigos** do **Unineuro** e da **Unimed**, meu muito obrigada.

A **Camila**, pela análise estatística dos dados, dedicação, responsabilidade e profissionalismo.

Aos amigos **Fátima, Roberto, Lurdinha, Ismênia, Ineide e Neide**, muito obrigada pelo apoio e amizade.

Às funcionárias do programa de pós-graduação **Isabela, Ediene e Niége**, pela organização, buscando sempre nossa melhor formação.

Ao **Prof. Carlos Engelhorn**, incentivador e grande estudioso da ultrassonografia Doppler. Muito obrigada por sua atenção e todas as sugestões.

Aos **Profs. Henri Boccalon, Antoine Elias** e a **todos** do Serviço de Angiologia do **Hospital Universitário Paul Sabatiér** de Toulouse – França, uma nova família que conquistei, fundamentais para minha formação e minha referência.

Sumário

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	xiv
LISTA DE TABELAS.....	xvi
LISTA DE GRÁFICOS.....	xviii
LISTA DE FIGURAS.....	xix
RESUMO.....	xx
ABSTRACT.....	xxi
1 INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Apresentação do problema.....	02
1.2 Justificativa.....	05
1.3 Questões que orientaram a pesquisa.....	06
1.4 Objetivos.....	07
1.4.1 Geral.....	07
1.4.2 Específicos.....	07
1.5 Apresentação.....	08
Referências.....	10
ARTIGO ORIGINAL 1.....	16
Importância do complexo médio-intimal e do índice tornozelo-braço na identificação precoce da aterosclerose em pacientes infectados pelo HIV.....	17
RESUMO.....	18
ABSTRACT.....	19
INTRODUÇÃO.....	20
MÉTODOS.....	22
Desenho do estudo.....	22
Definição de fatores de risco clássicos de aterosclerose e de medidas antropométricas.....	23
Definição das medidas ultrassonográficas.....	24
Análise estatística.....	25
Características da amostra.....	26



RESULTADOS.....	29
DISCUSSÃO.....	31
CONCLUSÃO.....	36
REFERÊNCIAS.....	36
 ARTIGO ORIGINAL 2.....	 43
Avaliação do complexo médio-intimal nas artérias carótidas, femorais e subclávia direita para investigação precoce de aterosclerose em pacientes infectados pelo HIV.....	44
RESUMO.....	45
ABSTRACT.....	46
INTRODUÇÃO.....	47
MÉTODOS.....	49
Desenho do estudo.....	49
Definição de fatores de risco clássicos de aterosclerose e de medidas antropométricas.....	50
Definição das medidas ultrassonográficas.....	50
Análise estatística.....	53
Características da amostra.....	54
RESULTADOS.....	55
DISCUSSÃO.....	63
CONCLUSÃO.....	66
REFERÊNCIAS.....	67
 ARTIGO ORIGINAL 3.....	 73
Efeito da terapia antirretroviral no complexo médio-intimal e no índice tornozelo-braço em pacientes infectados pelo HIV.....	74
RESUMO.....	75
ABSTRACT.....	76
INTRODUÇÃO.....	77
MÉTODOS.....	79
Desenho do estudo.....	79
Definição de fatores de risco clássicos de aterosclerose e de medidas antropométricas.....	80



Definição das medidas ultrassonográficas.....	80
Definição das variáveis relacionadas ao HIV.....	82
Análise estatística.....	83
Características da amostra.....	84
RESULTADOS.....	85
DISCUSSÃO.....	89
CONCLUSÃO.....	91
REFERÊNCIAS.....	92
 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	 98
 ANEXOS.....	 101
Anexo 1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE.....	102
Anexo 2. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Agamenon Magalhães.....	103
Anexo 3. Instructions to Authors International Journal of STD & AIDS Guidelines for Authors.....	104
Anexo 4. Instructions to Authors Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (JAIDS).....	107
Anexo 5. Instructions to Authors Jornal Vascular Brasileiro.....	113
 APÊNDICES.....	 120
Apêndice 1. Questionário Clínico.....	121
Apêndice 2. Questionário Ultrassonográfico.....	122
Apêndice 3. Ficha de Coleta.....	123
Apêndice 4. Termo de Consentimento Livre Esclarecido.....	124
Apêndice 5. Banco de dados dos grupos de pacientes (<i>Catalogados por números</i>).....	125

Lista de Siglas e Abreviaturas

AFCD	artéria femoral comum direita
AFCE	artéria femoral comum esquerda
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ANOVA	Análise de variância
ARV	antirretrovirais
AVC	acidente vascular cerebral
AVCI	acidente vascular cerebral isquêmico
CA	circunferência abdominal
CCD	carótida comum direita
CCE	carótida comum esquerda
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CD4	linfócitos CD4
CMI	complexo médio-intimal
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CV	carga viral
DAC	doença arterial coronariana
DAOP	doença arterial obstrutiva periférica
DM	diabetes melitus
DP	desvio padrão
GE	General Electric®
HAM	Hospital Agamenon Magalhães
HAS	hipertensão arterial sistêmica



HC	Hospital das Clínicas
HDL	<i>High Density Lipoproteins</i>
HIV	vírus da imunodeficiência humana
IAM	infarto agudo do miocárdio
IMC	índice de massa corpórea
IP c/r	inibidores de proteases com ritonavir
IP s/r	inibidores de proteases sem ritonavir
IP	inibidores de proteases
ITB	índice tornozelo-braço
ITRN	inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeos/nucleosídeos
ITRNN	inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleotídeos/nucleosídeos
MMII	membros inferiores
MMSS	membros superiores
ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Science</i>
TARV	Terapia antirretroviral potente
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
USG	ultrassonografia
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo

Lista de Tabelas

ARTIGO 1

Importância do complexo médio-intimal e do índice tornozelo-braço na identificação precoce da aterosclerose em pacientes infectados pelo HIV

Tabela 1	Perfil amostral da população estudada.....	27
Tabela 2	Comparação dos grupos – Análise de Homogeneidade.....	28
Tabela 3	Estatísticas descritivas das medidas do CMI e do ITB na forma quantitativa.....	29
Tabela 4	Comparação dos pacientes com Aids e indivíduos sem HIV/Aids com relação às medidas da média automática do CMI em CCD e CCE e do ITB.....	30
Tabela 5	Comparação dos subgrupos de pacientes com Aids sob terapia ARV com inibidores de protease (HIV com IP), sem inibidores de protease (HIV sem IP) e sem Aids (controle) com relação às medidas da média automática do CMI em CCD e CCE e do ITB.....	30
Tabela 6	Comparação dos grupos com relação às placas em CCD e CCE.....	31

ARTIGO 2

Avaliação do complexo médio-intimal nas artérias carótidas, femorais e subclávia direita para investigação precoce de aterosclerose em pacientes infectados pelo HIV

Tabela 1	Perfil amostral da população estudada segundo os fatores de risco de aterosclerose e Análise de Homogeneidade.....	55
Tabela 2	Comparação dos grupos com relação às medidas do CMI em CCD e CCE (média automática)	56

Tabela 3	Comparação dos valores do CMI usando a técnica de Bland-Altman, % das diferenças < 0,10 mm, coeficiente de correlação de concordância (CCC) – GRUPO CASO.....	57
Tabela 4	Comparação dos valores do CMI usando a técnica de Bland-Altman, % das diferenças < 0,10 mm, coeficiente de correlação de concordância (CCC) – GRUPO CONTROLE.....	60

ARTIGO 3

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

Tabela 1	Perfil amostral da população estudada para as variáveis sócio-econômicas e fatores de risco de aterosclerose.....	85
Tabela 2	Distribuição de frequência das variáveis qualitativas relativas à infecção pelo HIV e seu tratamento.....	86
Tabela 3	Estatísticas descritivas das variáveis quantitativas relativas à infecção pelo HIV e seu tratamento.....	87
Tabela 4	Coeficiente de correlação das variáveis relacionadas à infecção pelo HIV e seu tratamento com a medida do CMI em CCD (média automática).....	87
Tabela 5	Comparação do CMI em CCD (média automática) com o tipo de esquema (com IP e sem IP).....	88
Tabela 6	Comparação do CMI em CCD (média automática) com o tipo de esquema antirretroviral em uso.....	88
Tabela 7	Comparação do CMI em CCD (média automática) com a carga viral atual.....	88

Lista de Gráficos

ARTIGO 2

Avaliação do complexo médio-intimal nas artérias carótidas, femorais e subclávia direita para investigação precoce de aterosclerose em pacientes infectados pelo HIV

Gráfico 1	Gráfico de Bland e Altman com suas respectivas diferenças médias (DM) e limites de concordância de 95% (LC), utilizando a medida do CMI em CCD média automática e média manual – Grupo CASO.....	58
Gráfico 2	Intervalo de Confiança de 95% para as médias dos valores do CMI medido em CCD média automática, CCD média manual, CCD máxima manual, CCD mínima manual, Subclávia D origem, Subclávia D média e AFCD – Grupo CASO.....	59
Gráfico 3	Intervalo de Confiança de 95% para as médias dos valores do CMI medido em CCE média automática, CCE média manual, CCE máxima manual, CCE mínima manual e AFCE – Grupo CASO.....	59
Gráfico 4	Gráfico de Bland e Altman com suas respectivas diferenças médias (DM) e limites de concordância de 95% (LC), utilizando a medida do CMI em CCD média automática e média manual – Grupo CONTROLE.....	61
Gráfico 5	Intervalo de Confiança de 95% para as médias dos valores do CMI medido em CCD média automática, CCD média manual, CCD máxima manual, CCD mínima manual, Subclávia D origem, Subclávia D média e AFCD – Grupo CONTROLE.....	62
Gráfico 6	Intervalo de Confiança de 95% para as médias dos valores do CMI medido em CCE média automática, CCE média manual, CCE máxima manual, CCE mínima manual e AFCE – Grupo CONTROLE.....	62

Lista de Figuras

ARTIGO 1

Importância do complexo médio-intimal e do índice tornozelo-braço na identificação precoce da aterosclerose em pacientes infectados pelo HIV

Figura 1	Medida automática do CMI em CCD.....	25
Figura 2	Medida manual do CMI em CCD.....	25

ARTIGO 2

Avaliação do complexo médio-intimal nas artérias carótidas, femorais e subclávia direita para investigação precoce de aterosclerose em pacientes infectados pelo HIV

Figura 1	A) Medida automática do CMI em CCD; B) Medida manual do CMI em CCD e C) Medida manual do CMI na subclávia direita (origem)...	52
-----------------	---	----

ARTIGO 3

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

Figura 1	Medida automática do CMI em CCD.....	82
Figura 2	Medida manual do CMI em CCD.....	82

Resumo

Indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) têm morbi-mortalidade aumentada por aterosclerose precoce e eventos cardiovasculares a ela associados. As alterações na parede arterial ocorrem silenciosamente, mas podem ser visualizadas no modo-B da ultrassografia, através da medida do complexo médio-intimal (CMI). Estas precedem os eventos clínicos, que já são consequência da doença aterosclerótica avançada. A mortalidade aumentada em indivíduos com HIV por eventos cardiovasculares em jovens, muitas vezes sem fatores de risco clássicos para a aterosclerose, é motivo de preocupação. Não está claro, porém qual a real contribuição da terapia antiretroviral potente (TARV) e do HIV no aumento do risco de doença cardiovascular. A medida do CMI e do índice tornozelo-braço (ITB) por meio da ultrassonografia (USG) são marcadores não-invasivos e precoces da aterosclerose e podem refletir no aumento do risco cardiovascular global. Foram selecionados 70 pacientes com HIV em uso de antirretroviral (ARV) por mais de cinco anos (casos) e 70 indivíduos sem HIV (controles), pareados por sexo e idade. Todos os indivíduos foram avaliados através da medida do CMI em carótidas comuns, internas, femorais e subclávia direita (origem e segmento médio). Foram realizadas as medidas manual e automática do CMI nas carótidas comuns e também foi calculado o ITB. Os fatores de risco clássicos de aterosclerose e as características específicas dos infectados pelo HIV (tempo de doença, tempo de tratamento, tipo de tratamento ARV, uso de inibidor de protease - IP) foram avaliados. O ITB foi aumentado em um único paciente do grupo de casos (0,7%). A média do ITB no membro inferior direito foi de 1,082 e no membro inferior esquerdo de 1,077. Não houve alteração do ITB no grupo controle. O CMI em carótida comum não foi espessado em nenhum indivíduo. A média do CMI na carótida comum direita (CCD) foi de 0,51mm e na carótida comum esquerda foi de 0,53mm. A média automática do CMI da CCD nos casos mostrou-se significativamente menor do que a manual em diversos sítios de medição (subclávia direita origem, segmento médio e femoral), sendo clinicamente significativa apenas a diferença em relação à origem da subclávia direita (0,51mm vs 0,91mm) ($p < 0,001$). Não existiu correlação significativa da média automática do CMI da CCD com nenhuma das variáveis analisadas (tempo de HIV, tempo de tratamento com antirretroviral (ARV), uso de IP, uso irregular de ARV, uso de IP por mais de seis meses, classe atual de ARV, tipo de esquema atual de tratamento, carga viral (CV) atual, maior CV, CD4 recente, menor CD4 e número de esquemas já utilizados), ou seja, nenhuma dessas variáveis interferem no valor do CMI. Os achados permitem concluir que os indivíduos infectados pelo HIV não apresentam risco mais elevado de aterosclerose do que a população controle, levando em consideração os fatores de risco clássicos da aterosclerose e as características específicas dos infectados pelo HIV nesta população. Comparando a média automática da CCD com as manuais não houve variação clinicamente significativa (menos de 0,1mm). Comparando a média automática da CCD com outros sítios (subclávia origem, segmento médio e femoral comum) a diferença foi estatisticamente e clinicamente significativa na origem da subclávia direita. Como o espessamento do CMI em origem de subclávia direita ocorreu em casos e controles estudos complementares são necessários para confirmar se este é realmente um sítio de detecção mais precoce.

Palavras-chave: HIV; antirretrovirais; Aterosclerose; Complexo médio-intimal; Índice tornozelo-braço.

Abstract

Individuals infected with human immunodeficiency virus (HIV) have increased morbidity and mortality from precocious atherosclerosis and cardiovascular events associated with it. Changes in the arterial wall occur silently, but can be seen in B-mode ultrasound, measuring the intima-media complex (IMC). These precede the clinical events, which arise from advanced atherosclerotic disease. The increased mortality in individuals with HIV due to cardiovascular events in young, and very often without the classic risk factors for atherosclerosis, is a cause for concern. It is not clear, however, what the real contribution of highly active antiretroviral therapy (HAART) and of HIV is in the increased risk of cardiovascular disease. The measure of IMC and the ankle-brachial index (ABI) by ultrasound (USG) are non-invasive and early markers of atherosclerosis and may reflect the global increase in cardiovascular risk. Seventy patients infected by HIV and treated with antiretroviral (ARV) for more than five years (cases) and 70 individuals without HIV (controls) matched by gender and age were selected. All subjects were evaluated by measuring the IMC in common, internal, femoral and right subclavian (origin and the middle segment) carotids. In the common carotids, a manual and automatic measurement of the IMC were made, which were also carried out for ABI. It was evaluated the classic risk factors of atherosclerosis and the specific characteristics of those infected by HIV (duration of disease, length of treatment, type of treatment with ARV, use of protease inhibitor - PI). The ABI was increased in only one patient from the case group (0.7%). The mean ABI in the right leg was 1.082 and in the left leg 1.077. There was no alteration in the ABI in the control group. The IMC in the common carotid was not thickened in any individual. The mean IMC in the right common carotid artery (RCC) was 0.51mm and in the left common carotid 0.53mm. The RCC automatic mean measurements was significant smaller than the manual ones in several sites (right subclavian origin, mid and femoral segment), the only significant clinical difference being with regard to the origin of the right subclavian (0.51mm vs 0.91mm) ($p < 0.001$). There is no significant relation of the mean automatic IMC of the RCC with any of the variables (duration of HIV, length of treatment with ARV, use of PI, irregular use of ARV, use of PI for more than six months, the current class of ARV, current type of treatment scheme, current viral load (VL), the highest VL, recent CD4, the smallest CD4 and the number of schemes already in use), that is, none of these variables influence the IMC value. The findings suggest that HIV-infected individuals do not present a higher risk of atherosclerosis than the control population, if the traditional risk factors of atherosclerosis and the specific characteristics of HIV-infected are taken into consideration in this population. When comparing the automatic mean RCC with manual measurements, there was no clinically significant (less than 0.1mm) change. When comparing the mean automatic RCC with other sites (subclavian origin, the middle segment and common femoral) the difference was statistically and clinically significant in the origin of the right subclavian. As the thickness of the IMC in the origin of the right subclavian artery occurred in cases and control, further studies are needed to confirm if this is the really site of earlier detection.

Keywords: HIV; antiretroviral; Atherosclerosis; Intima medial complex; Ankle-brachial Index.

Introdução



1.1 Apresentação do problema

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

A aterosclerose é uma desordem sistêmica caracterizada pela formação de placas de colesterol, sobretudo ao nível da camada íntima da parede arterial. Todas as artérias podem ser acometidas, mas as consequências clínicas são mais importantes ao nível das coronárias, carótidas e artérias dos membros inferiores (MMII). A doença arterial obstrutiva crônica constitui, ao lado da insuficiência coronariana e do acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI), uma das três manifestações clínicas do mesmo processo fisiopatológico: a aterotrombose. Os fatores de risco clássicos da aterosclerose são: tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melitus (DM), hipercolesterolemia e obesidade⁵. A aterosclerose representa uma das maiores causas de morbi-mortalidade no mundo e a baixa expectativa de vida deve-se sobretudo ao ataque cardíaco e ao acidente vascular cerebral (AVC)⁶⁻⁸.

A morbi-mortalidade dos indivíduos infectados pelo HIV com doença avançada era muito alta até o surgimento da terapia antirretroviral potente (TARV), que produziu melhora na qualidade e aumento na expectativa de vida⁹⁻¹². Esta terapia, porém tem sido associada a uma variedade de efeitos adversos, que incluem alterações metabólicas como: alterações lipodistróficas, resistência à insulina, acidose láctica e dislipidemia^{3,13}. Todas estas alterações são pró-aterogênicas e suas consequências muitas vezes são fatais. O desenvolvimento de doença cardiovascular nos indivíduos infectados pelo HIV tem relação com a disfunção endotelial. Esta disfunção acelera a doença aterosclerótica e pode ser consequência do próprio HIV, que ativa diretamente o endotélio ou indiretamente através da produção de citocinas¹⁴.



Existem evidências fisiopatológicas de que tanto o HIV como a TARV podem afetar o perfil lipídico^{15,16}, a resistência à insulina^{17,18} e a resposta de vasodilatação¹⁹. A mortalidade aumentada em indivíduos com HIV por eventos cardiovasculares em pacientes jovens, muitas vezes sem fatores de risco clássicos para a aterosclerose, é motivo de preocupação e objeto de novos estudos^{1,3}. A TARV está associada à anormalidades metabólicas pró-aterogênicas como síndrome metabólica, DM tipo II, distribuição anormal de gordura corporal, condições estas também associadas à doença arterial coronariana^{20,21}. Alguns estudos sugerem que a classe de medicação denominada de inibidores de proteases (IP) pode ser associada à aterosclerose precoce e eventos cardíaco-vasculares⁴. Não está claro, porém qual a real contribuição da TARV e do HIV no aumento do risco de doença cardiovascular.

A medida do complexo médio-intimal (CMI) por meio da ultrassonografia (USG) é um marcador não-invasivo e precoce da aterosclerose e pode refletir no aumento do risco cardiovascular global, sendo associado a maior risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) e/ou de AVC²²⁻²⁴. A medida é feita no modo-B e pode ser automática ou manual²⁵. Mede-se mais comumente o CMI na carótida comum distal, na bifurcação carotídea e na carótida interna²⁶⁻²⁹. Recentemente, as artérias femoral comum e a subclávia direita também vêm sendo estudadas como sítios para a medida do CMI e a origem da subclávia direita sugere ser um marcador mais precoce^{30,31}. O CMI pode ser usado como preditor de doença aterosclerótica em artérias coronárias independente dos fatores de risco clássicos: idade, sexo, tabagismo, HAS, dislipidemia, diabetes e história familiar positiva de doença arterial coronariana (DAC). O CMI pode ser considerado como marcador para avaliação de aterosclerose subclínica³²⁻³⁴. O estudo do CMI também vem sendo realizado em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids) na investigação de fatores de risco para aterosclerose como um marcador precoce, mas poucos são os estudos prospectivos^{35,36}. Os trabalhos da literatura utilizam a medida do CMI nas carótidas, mas na população de



HIV/Aids ainda não foram descritos estudos com medida em outros sítios como nas artérias femorais e subclávia direita.

O índice tornozelo-braço (ITB) é um método simples, não-invasivo, de alto valor preditivo para doença arterial periférica e tem associação significativa com o risco de mortalidade cardiovascular. É um bom método por ser inócuo, reprodutível, custo baixo, uso ambulatorial e validado na população geral. O diagnóstico precoce da doença aterosclerótica identifica pessoas com alto risco para eventos cardiovasculares e desta forma possibilita tratamento efetivo e controle dos fatores de risco¹². A redução do ITB a valores inferiores a 0,9 está associada a um significativo aumento do risco cardiovascular, particularmente por IAM e AVCI, independente de outros fatores de risco^{37,38}. O aumento do ITB ($\geq 1,3$) deve-se mais à alteração de complacência arterial do que à estenose, que seria responsável por uma diminuição do ITB. A alta prevalência do ITB elevado em pacientes com HIV pode ser mediada pelo envolvimento da elasticidade vascular assim como pela formação de placas de ateroma. Em meta-análise de seis trabalhos retrospectivos o ITB foi estudado em pacientes com HIV. As populações foram selecionadas com critérios variados e não houve consenso em relação aos fatores de risco responsáveis pelo ITB anormal. A prevalência de ITB aumentado foi mais alta do que na população geral. Na população com HIV/Aids resta saber se a alta prevalência de ITB alterado está associada com maior incidência de eventos cardiovasculares.



1.2 Justificativa

A TARV teve um impacto significativo na sobrevivência dos indivíduos com HIV/Aids devido ao aumento da expectativa de vida, embora este vem associado à precoce detecção de aterosclerose e a suas graves consequências. A literatura demonstra que existe associação entre o espessamento do CMI e a diminuição do ITB com o aumento de risco de eventos cardiovasculares.

Considerando que a detecção precoce de aterosclerose nos indivíduos com HIV/Aids possibilitaria tratar previamente pacientes com maior risco de desenvolver eventos cardiovasculares, o estudo ora proposto visa verificar a prevalência de aterosclerose precoce detectada através da alteração do ITB e do aumento da espessura da camada média-intimal das carótidas, femorais e subclávia direita. Busca-se também identificar associações entre espessamento do CMI das artérias estudadas e alterações do ITB com fatores de risco clássicos para aterosclerose em indivíduos com HIV/Aids e com os fatores específicos dos infectados pelo HIV.

Os métodos escolhidos, espessura do CMI das carótidas e ITB, já são validados na população geral como marcadores de aterosclerose, sendo assim justificada a utilização na população com HIV/Aids pela alta sensibilidade, especificidade e por serem métodos não-invasivos. Estes vêm sendo crescentemente utilizados em estudos de investigação conforme dados da literatura, mas nos indivíduos com HIV/Aids poucos são os estudos prospectivos, sobretudo com associação dos dois métodos que podem ser complementares. A medida automática do CMI foi realizada na carótida, que é o sítio definido na literatura como padrão-ouro, mas também foram utilizados outros sítios (femorais comuns e subclávia direita), que podem ser marcadores mais precoces da doença ateromatosa e ainda não haviam sido estudados em indivíduos com HIV/Aids.



1.3 Questões que orientaram a pesquisa

- ❖ Qual a prevalência de aterosclerose precoce identificada através do espessamento do CMI das carótidas, femorais, subclávia direita e da alteração de ITB, em pacientes com Aids?
- ❖ Qual a associação entre alteração do ITB e espessamento da camada médio-intimal das carótidas, femorais e subclávia direita em pacientes com Aids?
- ❖ Existe associação entre aterosclerose precoce identificada através da alteração do ITB, espessamento do CMI das carótidas, femorais e subclávia direita com fatores de risco clássicos para aterosclerose em pacientes com Aids?



1.4. Objetivos

1.4.1 Geral

- ❖ Estimar a prevalência de aterosclerose precoce identificada através da alteração do ITB e do espessamento do CMI das carótidas, femorais, subclávia direita em pacientes com Aids sob uso de terapia antirretroviral no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC da UFPE).

1.4.2 Específicos

- ❖ Estimar a prevalência de aterosclerose pela alteração do ITB nos pacientes investigados;
- ❖ Estimar a prevalência de aterosclerose pelo espessamento do CMI das carótidas, femorais e subclávia direita nos pacientes estudados;
- ❖ Analisar associação entre alteração de ITB e espessamento da camada média-intimal das carótidas (padrão-ouro) nos pacientes estudados;
- ❖ Analisar associação entre espessamento do CMI das femorais e subclávia direita e o espessamento do CMI das carótidas (padrão-ouro) nos pacientes estudados;
- ❖ Analisar associação entre a aterosclerose, identificada através do espessamento do CMI das carótidas e do ITB, com os fatores de risco clássicos para aterosclerose e o tipo de esquema antirretroviral e níveis de carga viral nos pacientes estudados;
- ❖ Comparar as medidas automáticas (padrão-ouro) e manuais nas carótidas, utilizadas para identificação de aterosclerose na população estudada.



1.5 Apresentação

O corpo da tese foi composto de cinco seções: introdução, primeiro artigo, segundo artigo, terceiro artigo e considerações finais.

O **primeiro artigo original** intitulado: “Importância do complexo médio-intimal e do índice tornozelo-braço na identificação precoce da aterosclerose em pacientes infectados pelo HIV”. Foram estudados 70 casos com infecção pelo HIV e sob uso de terapia antirretroviral há pelo menos cinco anos e 70 controles não infectados pelo HIV. Estes pacientes foram avaliados através da medida automática do complexo médio-intimal (CMI) em carótidas comuns direita e esquerda e da medida do índice tornozelo-braço (ITB). A população estudada foi interrogada quanto aos fatores de risco clássicos para aterosclerose (tabagismo, HAS, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, IMC e circunferência abdominal). Os casos e controles foram pareados por sexo e idade. Este artigo foi enviado para publicação na *International Journal of STD & AIDS*. Este primeiro artigo teve como objetivo comparar as medidas dos valores do ITB e do CMI das carótidas em pacientes com Aids em relação ao grupo controle, levando em consideração os fatores de risco clássicos para aterosclerose nas duas populações.

O **segundo artigo original** intitulado: “Avaliação do complexo médio-intimal nas artérias carótidas, femorais e subclávia direita para investigação precoce de aterosclerose em pacientes infectados pelo HIV”. Foram estudados 70 casos com infecção pelo HIV e sob uso de terapia antirretroviral há pelo menos cinco anos e 70 controles não infectados pelo HIV. Foi realizada uma comparação da medida automática do CMI com medidas manuais (média, máxima e mínima) na carótida comum direita, tendo como padrão-ouro a média da medida automática na carótida comum direita. Foram avaliados também outros sítios de medida do CMI (femoral comum direita e esquerda, subclávia direita na origem e no segmento médio) e



estes outros sítios foram comparados ao padrão-ouro (média automática em CCD). Esta avaliação de outros sítios teve como interesse identificar se existe outro local que possa funcionar como marcador mais precoce de aterosclerose. Este artigo foi enviado para publicação na *J Acquir Immune Defic Syndr*.

O **terceiro artigo original** intitulado: “Efeito da terapia antirretroviral e dos níveis de carga viral no complexo médio-intimal e no índice tornozelo-braço em pacientes infectados pelo HIV”. A população foi de 70 pacientes infectados pelo HIV e sob uso de terapia antirretroviral há pelo menos cinco anos. Esta população foi avaliada através da média da medida automática do CMI na CCD (padrão-ouro) e do índice tornozelo-braço, correlacionando estas medidas com características clínicas específicas dos pacientes com HIV como: tempo de diagnóstico, tempo de tratamento, tipo de tratamento antirretroviral, uso de inibidores de protease, contagem de CD4 atual, menor CD4, contagem de carga viral atual, maior carga viral, uso irregular de antiretrovirais. Este artigo foi enviado para publicação no *Jornal Vascular Brasileiro*.

A pesquisa foi realizada no Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da UFPE, no ambulatório que funciona como Centro de Referência no Programa de Prevenção, Controle e Tratamento da Aids em Pernambuco. Os pacientes com HIV são inscritos neste programa e fazem acompanhamento regular. O grupo controle foi formado por 70 indivíduos sem HIV, que acompanhavam pacientes para consultas no Hospital Agamenon Magalhães (HAM) ou no Hospital das Clínicas, ambos da rede pública da cidade do Recife. Estes indivíduos foram selecionados com os mesmos critérios de exclusão dos casos e eram hígidos.

Esta pesquisa seguiu os princípios da Declaração de Helsinque, sendo aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE e



do HAM (Anexos 1 e 2). O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por todos os participantes da pesquisa.

O trabalho faz parte da linha de pesquisa infecção em cirurgia do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da UFPE – Níveis de Mestrado e Doutorado.

REFERÊNCIAS*

1. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, Pradier C, Morfeldt L, Mateu S, Law M, El-Sadr W, De Wit S, Sabin CA, Phillips AN, Lundgren JD. Cardiovascular risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Results from DAD study. *AIDS*. 2003;17(8):1179-93.
2. Bozkurt B. Cardiovascular toxicity with highly active antiretroviral therapy: review of clinical studies. *Cardiovasc Toxicol*. 2004;4(3):243-60.
3. Grover SA, Coupal L, Gilmore N, Mukherjee J. Impact of dyslipidemia associated with Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) on cardiovascular risk and life expectancy. *Am J Cardiol*. 2005;95(5):586-91.
4. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, Thiébaut R, De Wit S, Kirk O, Fontas E, Law MG, Phillips A, Lundgren JD. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356(17):1723-35.
5. Dedola M, Godoi E, Coppé G, Cambou JP, Cantet C, Mas JL, Guérillot M, Vahanian A, Herrman MA, Jullien G, Leizorovicz A, Boccalon H. Risk factors management in 5708 ambulatory patients suffering from peripheral vascular disease followed in urban practice. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2005;98(12):1177-88.

*Tese formatada conforme *International Committee of Medical Journal Editors Uniform* (Vancouver). Abreviaturas dos títulos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus* - www.icmje.org/



6. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96(5):1432-7.
7. Kung HC, Hoyert DL, Xu J, Murphy SL. Deaths: final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep*. 2008;56(10):1-120.
8. Ministério da Saúde. Estatísticas Vitais. 2006. Brasília. [citado 2009 mai 02]. Disponível em: <http://www.w3.datasus.gov.br/>.
9. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investiga. *N Engl J Med*. 1998, 338(13): 853-60.
10. Lewden C, Chene G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P, Pellegrin JL, Katlama C, Dabis F, Leport C. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antirretroviral therapy reach same mortality rates as the general popul. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007, 46(1):72-7.
11. Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, Moore D, Yip B, Wood E, Montaner JS. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antirretroviral therapy. *AIDS*. 2007;21(6):685-92.
12. Olalla J, Salas D, de la Torre J, Del Arco A, Prada JL, Martos F, Perea-Milla E, García-Alegría J. Ankle-brachial index in HIV infection. *AIDS Res Ther*. 2009;6:6.
13. Hajjar LA, Calderaro D, Yu PC, Giuliano I, Lima EMO; Barbaro G, Caramelli B. Manifestações cardiovasculares em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(5):363-77.
14. Hürlimann D, Weber R, Enseleit F, Lüscher TF. HIV infection, antirretroviral therapy, and endothelium. *Herz*. 2005;30(6):472-80.



15. Kannel WB, Giordano M. Long-term cardiovascular risk with protease inhibitors and management of the dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2004;94(7): 901-6.
16. Bernal E, Masiá M, Padilla S, Gutiérrez F. High-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients: evidence for an association with HIV-1 viral load, antirretroviral therapy status, and regimen composition. *AIDS Patient Care STDS.* 2008;22(7):569-75.
17. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, Algren H, Pang M, Chernoff DN, Lo JC, Schambelan M. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;23(1):35-43.
18. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem.* 2000;275(27):20251-4.
19. Hsue PY, Hunt PW, Wu Y, Schnell A, Ho JE, Hatano H, Xie Y, Martin JN, Ganz P, Deeks SG. Association of abacavir and HIV disease factors with endothelial function in patients on long-term suppressive ART. In: Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2009; Montreal. Abstract 723.
20. Maggi P, Serio G, Epifani G, Fiorentino G, Saracino A, Fico C, Perilli F, Lillo A, Ferraro S, Gargiulo M, Chirianni A, Angarano G, Regina G, Pastore G. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS.* 2000;14(16):F123-8.
21. Depairon M, Chessex S, Sudre P, Rodondi N, Doser N, Chave JP, Riesen W, Nicod P, Darioli R, Telenti A, Mooser V. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals- focus on protease inhibitor therapy. *AIDS,* 2001;15(3):329-34.



22. Simon A, Gariepy J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2002;20(2):159-69.
23. Bots ML, Evans GW, Riley WA, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies design options, progression rates, and sample Size considerations: a point of view. *Stroke.* 2003;34:2985-94.
24. Barros FS, Pontes SM. Doença carotídea aterosclerótica. In: Engeelhorn CA, Moraes Filho D, Barros FS, editores. *Guia prático de ultra-sonografia vascular.* 1ª ed. Rio de Janeiro: Dilivros; 2007. p.17-37.
25. Freire CMV, Ribeiro AL, Barbosa FB, Nogueira AI, de Almeida MC, Barbosa MM, Lana AM, Silva AC, Ribeiro-Oliveira A. Comparison between automated and manual measurements of carotid intima-media thickness in clinical practice. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:811-7.
26. Mackinnon AD, Jerrard-Dunne P, Sitzler M, Buehler A, von Kegler S, Markus HS. Rates and determinants of site-specific progression of carotid artery intima-media thickness: the carotid atherosclerosis progression study. *Stroke.* 2004; 35:2150-4.
27. Stein JH, Fraizer MC, Aeschlimann SE, Nelson-Worel J, McBride PE, Douglas PS. Vascular age: integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. *Clin Cardiol.* 2004;27(7):388-92.
28. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engström G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med.* 2005;257(5):430-7.
29. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society



- of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93-111.
30. Held C, Hjemdahl P, Eriksson SV, Björkander I, Forslund L, Rehnqvist N. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 2001;22(1):62-72.
31. Engelhorn CA, Engelhorn AL, Cassou MF, Zanoni CC, Gosalan CJ, Ribas E, Pacholok A, Koehler MF. Espessamento médio-intimal na origem da artéria subclávia direita como marcador precoce de risco cardiovascular. *Arq Bras de Cardiol*. 2006;87(5):609-614.
32. Lekakis JP, Papamichael CM, Cimponeriu AT, Stamatelopoulos KS, Papaioannou TG, Kanakakis J, Alevizaki MK, Papapanagiotou A, Kalofoutis AT, Stamatelopoulos SF. Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2000; 85(8):949-52.
33. Maggi P, Lillo A, Perilli F, Maserati R, Chirianni A. Colour-Doppler ultrasonography of carotid vessels in patients treated with antirretroviral therapy: a comparative study. *AIDS*. 2004;18(7):1023-8.
34. Allison MA, Tiefenbrun J, Langer RD, Wright CM. Atherosclerotic calcification and intimal medial thickness of the carotid arteries. *Int J Cardiol*. 2005;103(1):98-104.
35. Maggi P, Perilli F, Lillo A, Carito V, Epifani G, Bellacosa C, Pastore G, Regina G. An ultrasound-based comparative study on carotid plaques in HIV-positive patients vs. atherosclerotic and arteritis patients: atherosclerotic or inflammatory lesions? *Coron Artery Dis*. 2007;18(1):23-9.
36. Maggi P, Perilli F, Lillo A, Gargiulo M, Ferraro S, Grisorio B, Ferrara S, Carito V, Bellacosa C, Pastore G, Chirianni A, Regina G. Rapid progression of carotid lesions in HAART-treated HIV-1 patients. *Atherosclerosis*. 2007;192(2):407-12.



37. Leger P, Boccalon H. Bilan d'un artériopathie des membres inférieurs (AMI). In: Boccalon H, editor. Guide Pratique des Maladies Vasculaires, 2^a ed. France: Masson; 2001. p.13-18.
38. Spácil J, Spácabilová J. The ankle-brachial blood pressure index as a risk indicator of generalized atherosclerosis. Semin Vasc Med. 2002;2(4):441-5.

Artigo Original 1



Importância do complexo médio-intimal e do índice tornozelo-braço na identificação precoce da aterosclerose em pacientes infectados pelo HIV*

Intima-media complex and ankle-brachial index importance in early detection of atherosclerosis in patients infected by HIV

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

¹Doutoranda em Cirurgia, CCS-UFPE, Especialista em Angiologia pela Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular, Especialista em USG Doppler pelo Colégio Brasileiro de Radiologia e pela Universidade Paul Sabatier-Toulouse – França

²Prof. Titular de Cirurgia Pediátrica do Departamento de Cirurgia do CCS, UFPE

³Profa. Associada do Departamento de Medicina Clínica do CCS, UFPE

⁴Profa. Adjunta do Departamento de Medicina Clínica do CCS, UFPE

⁵Prof. Assistente da UPE, Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

⁶Cardiologista, Especialista em Epidemiologia pela FioCruz. Doutoranda do Programa de Medicina Tropical

⁷Aluna da Graduação do Curso de Medicina da UFPE

⁸Estatística, Especialista em Epidemiologia pela FSP-USP

Endereço: Rua Marquês de Tamandaré, 162 – apto. 1402 – Poço da Panela – Recife-PE-
52061-170 – Fone: (81) 3442-9910 – (81) 9128-8887
e-mail:godoiemmanuelle@hotmail.com

*Artigo formatado conforme International Journal of STD & AIDS foi submetido para avaliação do Conselho Editorial – <http://ijsa.rsmjournals.com> (Anexo 3)



RESUMO

Introdução: O desenvolvimento de doença cardiovascular nos portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem relação com a disfunção endotelial e pode ser consequência da doença ou da terapia antirretroviral potente (TARV). A medida do complexo médio-intimal (CMI) pode ser usada como marcador de aterosclerose subclínica. O índice tornozelo-braço (ITB) tem associação significativa com o risco de mortalidade cardiovascular. O objetivo deste estudo foi comparar as medidas dos valores do ITB e do CMI das carótidas em pacientes com HIV sob uso de terapia antirretroviral (ARV) em relação ao grupo controle, levando em consideração os fatores de risco clássicos para aterosclerose e as características específicas dos infectados pelo HIV (tempo de doença, tempo de tratamento, tipo de tratamento com ARV, uso de inibidor de protease - IP).

Métodos: Foram selecionados 70 casos com HIV em uso de ARV há pelo menos cinco anos e 70 controles sem HIV, pareados por sexo e idade, que foram avaliados através da medida automática do CMI em carótidas e do ITB. Foram levados em consideração os fatores de risco clássicos de aterosclerose, as medidas antropométricas e o tratamento com IP. Foi realizada a análise de homogeneidade dos grupos. O nível de significância assumido foi de 5%.

Resultados: O ITB foi aumentado em um único paciente do grupo de casos (0,7%) e não houve alteração do ITB no grupo controle. O CMI não foi espessado em nenhum indivíduo. Não existiu diferença estatisticamente significativa entre os grupos de caso e controle com relação ao ITB e ao CMI, mesmo quando considerado o tipo de tratamento. Não houve diferença significativa entre os grupos com relação à presença de placas ateromatosas em carótidas comuns.

Conclusão: Pode-se concluir que os indivíduos infectados pelo HIV não apresentam risco mais elevado de aterosclerose do que a população controle, levando em consideração os fatores de risco clássicos da aterosclerose e as características específicas dos infectados pelo HIV.

Descritores: Aterosclerose; Complexo médio-intimal, Índice tornozelo-braço; Antirretroviral.



ABSTRACT

Introduction: The development of cardiovascular disease in people with human immune deficiency virus (HIV) is related to endothelial dysfunction, and may be a consequence of the disease or highly active antiretroviral therapy (HAART). The measurement of intima-media complex (IMC) can be used as a marker of subclinical atherosclerosis. The ankle-brachial index (ABI) has a significant association with the risk of cardiovascular mortality. This study was set out to compare the measurements of the ABI and IMC values of the carotid arteries in patients infected by HIV in relation to the control group, taking into consideration the classical risk factors for atherosclerosis and the specific characteristics of HIV-infected patients (duration of disease, length of treatment, type of ARV treatment, use of protease inhibitor - PI) .

Methods: Seventy patients infected by HIV treated with ARV more than five years and 70 controls were selected, matched by gender and age, who were assessed by the automatic measurement of IMC and of ABI in the carotids. The classical risk factors of atherosclerosis, anthropometric measurements and the treatment with PI were taken into consideration. An analysis was made of the homogeneity of the groups. The adopted level of significance was 5%.

Results: The ABI was increased in only one patient in the case group (0.7%) and there was no alteration of ABI in the control group. The IMC was not thickened in any individual. There was no statistically significant difference between the case group and control with respect to ABI and IMC, even when taking into account the type of treatment. There was no significant difference between the groups regarding the presence of atheromatous plaques in common carotid arteries.

Conclusion: It can be concluded that HIV-infected individuals do not run a higher risk of atherosclerosis than the control population, taking into consideration the classical risk factors of atherosclerosis and the specific characteristics of HIV-infected patients.

Keywords: Atherosclerosis; Intima-medial complex, Ankle-brachial Index; antiretroviral.



INTRODUÇÃO

A morbi-mortalidade dos indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) com doença avançada era muito alta até o surgimento da terapia antirretroviral potente (TARV), que produziu melhora na qualidade e aumento na expectativa de vida.¹⁻⁴ Esta terapia, porém tem sido associada a uma variedade de efeitos adversos, que incluem alterações metabólicas como: resistência à insulina, acidose láctica, alterações lipodistróficas e dislipidemia.⁵⁻⁹ Todas estas são pró-aterogênicas e suas conseqüências muitas vezes são fatais. O desenvolvimento de doença cardiovascular nos indivíduos infectados pelo HIV tem relação com a disfunção endotelial. Não há consenso se esta disfunção, que acelera a doença aterosclerótica, é conseqüência do próprio HIV, que pode ativar diretamente o endotélio ou indiretamente através da produção de citocinas ou das alterações metabólicas secundárias ao uso da TARV, ou até da associação destas.¹⁰

A mortalidade aumentada em indivíduos com HIV por eventos cardiovasculares em pacientes jovens, muitas vezes sem fatores de risco clássicos para a aterosclerose, é um motivo de preocupação e objeto de novos estudos.^{7,11-13} Alguns autores sugerem que a classe de medicação denominada de inibidores de proteases (IP) pode ser associada à aterosclerose precoce e eventos cardiovasculares.¹⁴ Não está claro, porém qual a real contribuição da TARV e do HIV no aumento do risco de doença cardiovascular.

As modificações na parede arterial ocorrem silenciosamente e precedem os eventos clínicos, que já são conseqüência da doença aterosclerótica avançada. As alterações arteriais mesmo iniciais já podem ser visualizadas pelo modo-B da ultrassografia¹⁵ e sua detecção é fundamental para prevenção de eventos cardiovasculares. A medida do complexo médio-intimal (CMI) por meio da ultrassonografia (USG) é um marcador não-invasivo e precoce da aterosclerose e pode refletir no aumento do risco cardiovascular global, sendo associada à



maior risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) e/ou de acidente vascular cerebral (AVC).¹⁶⁻

¹⁹ A medida é realizada no modo-B, podendo ser automática ou manual. Usualmente é feita na carótida comum distal, na bifurcação carotídea e na carótida interna.²⁰⁻²⁴ O CMI pode ser usado como preditor de doença aterosclerótica em artérias coronárias independente dos fatores de risco clássicos: idade, sexo, tabagismo, hipertensão arterial (HAS), dislipidemia, diabetes melitus (DM) e história familiar positiva de doença arterial coronariana (DAC). O CMI pode ser considerado como marcador para avaliação de aterosclerose subclínica.²⁵⁻²⁷ O estudo do CMI também vem sendo realizado em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids) na investigação de fatores de risco para aterosclerose, sendo este marcador precoce na avaliação de fatores específicos relacionados à infecção e à terapia antirretroviral (ARV).^{28,29}

A estrutura ultrassonográfica das lesões arteriais em pacientes com HIV parece diferir substancialmente das encontradas na aterosclerose clássica, tendo características similares com arterite.²⁸⁻³¹ Autores sugerem que a lesão aterosclerótica no paciente com HIV se desenvolva em duas fases: a primeira, caracterizada pela inflamação da parede vascular, causada por imunodeficiência, imunoreconstrução e TARV; a segunda, na qual a lesão pode evoluir para a ateromatose clássica, seria desenvolvida pelos fatores de risco tradicionais.²⁸⁻³¹

O índice tornozelo-braço (ITB) é um método simples, não-invasivo, de alto valor preditivo para doença arterial periférica e tem associação significativa com o risco de mortalidade cardiovascular. É um bom método por ser inócuo, reprodutível, custo baixo, uso ambulatorial e validado na população geral^{4,32}. A redução do ITB a valores inferiores a 0,9 está associada a um significativo aumento do risco cardiovascular, particularmente por IAM e acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI), independente de outros fatores de risco.^{33,34}

O aumento do ITB ($\geq 1,3$) deve-se mais à alteração de complacência arterial do que à estenose, que seria responsável por uma diminuição do ITB. A alta prevalência do ITB



elevado em pacientes com HIV pode ser mediada pelo envolvimento da elasticidade vascular assim como pela formação de placas de ateroma. Em meta-análise de seis trabalhos retrospectivos o ITB foi estudado em pacientes com HIV. As populações foram selecionadas com critérios variados e não houve consenso em relação aos fatores de risco responsáveis pelo ITB anormal. A prevalência de ITB aumentado foi mais alta do que na população geral. Nestas séries de estudos as populações foram selecionadas com critérios bem diferentes e não tiveram desenho prospectivo. Na população com HIV/Aids resta saber se a alta prevalência de ITB alterado está associada com maior incidência de eventos cardiovasculares.

O objetivo deste estudo foi comparar as medidas dos valores do ITB e do CMI das carótidas em pacientes com Aids sob terapia ARV em relação ao grupo controle, levando em consideração os fatores de risco clássicos para aterosclerose e as características específicas dos infectados pelo HIV (tempo de doença, tempo de tratamento com ARV, tipo de tratamento ARV, uso de IP).

MÉTODOS

Desenho do estudo

O estudo foi prospectivo, observacional, analítico, de delineamento transversal e comparativo entre os grupos. Foram selecionados 70 casos e 70 controles com base no cálculo de tamanho amostral do estudo piloto previamente realizado. Os 70 casos eram indivíduos adultos com Aids, com até 50 anos de idade, inscritos no Programa de Prevenção, Controle e Tratamento da Aids no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. A coleta foi realizada no período de agosto a outubro de 2009. Foram incluídos indivíduos com pelo menos cinco anos de tratamento com TARV, sem antecedentes de diabetes ou doenças cardiovasculares - angina do peito, IAM, AVC ou doença arterial obstrutiva periférica



(DAOP), nem internamento nos últimos dois meses. O grupo controle foi formado por 70 indivíduos, pareados por sexo e idade com os casos, que acompanhavam parentes para consultas no Hospital Agamenon Magalhães - HAM ou no Hospital das Clínicas, ambos da rede pública na cidade do Recife. Estes indivíduos não eram portadores do HIV, foram selecionados com os mesmos critérios de exclusão dos casos e eram hígidos.

Para todos os pacientes foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE e do HAM. O protocolo de coleta de dados foi composto por questionário clínico, cujas informações foram obtidas diretamente com o paciente, bem como as medidas antropométricas, que foram realizadas por pesquisadora do grupo. As informações referentes ao tratamento da Aids foram obtidas do prontuário e complementadas com o relatório da farmácia. O exame ultrassonográfico e a medida do índice tornozelo-braço foram realizados por pesquisadora “cega” em relação às informações clínicas dos pacientes estudados.

Definição de fatores de risco clássicos de aterosclerose e de medidas antropométricas

Todos os pacientes do estudo foram interrogados quanto aos fatores de risco clássicos para aterosclerose: HAS, tabagismo, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, história familiar de evento cardiovascular – IAM, angina, AVC ou DAOP. Para avaliação de obesidade foi realizado o cálculo do índice de massa corpórea (IMC) e da circunferência abdominal (CA). Indivíduos com $IMC < 25Kg/m^2$ foram considerados normais; 25-29,9Kg/m², sobrepeso e acima de 30Kg/m² obesidade. Os valores de CA definidos como alterados foram $\geq 102cm$ para homens e $\geq 88cm$, para mulheres^{35,36}. Todos os indivíduos também foram interrogados quanto o nível de escolaridade e a renda mensal.



Definição das medidas ultrassonográficas

A avaliação ultrassonográfica do complexo médio-intimal (CMI) das artérias carótidas foi realizada no modo B do equipamento Vivid *i* compacto da General Electric® (GE), sonda linear (4-10MHz). Os examinados foram estudados na posição supina com a cabeça sem elevação e virada para o lado oposto à sonda do ultrassom. As carótidas comuns foram avaliadas a uma distância de 1 a 3cm antes de suas bifurcações e as carótidas internas nos seus 2cm iniciais, ambas bilateralmente. A medida do CMI foi realizada na parede posterior do vaso estudado, em área livre de placa, e foi definida como sendo a distância entre duas linhas ecogênicas representadas pela interface lúmen-íntima e média-adventícia da parede arterial. A medida automática do CMI foi realizada nas carótidas comuns direita e esquerda, com *software* que determina as medidas média, máxima e mínima (Figura 1). Neste mesmo sítio foram realizadas três medidas manuais, sendo possível o cálculo da média aritmética da medida manual na carótida comum direita e esquerda, bem como a medida máxima e mínima (Figura 2). Nas carótidas internas direita e esquerda foi realizada uma medida manual. Foi definido como padrão-ouro^{15,37} a média da medida automática da carótida comum direita (CCD) e carótida comum esquerda (CCE). Como a população estudada tinha até 50 anos, o CMI foi considerado espessado se $> 0,8\text{mm}$.³⁸ Considerou-se a presença de placa quando demonstrado um espessamento do CMI $> 1,5\text{mm}$.^{15,39}

O índice tornozelo-braço (ITB) foi calculado após aferição da pressão nos tornozelos direito e esquerdo, que foi realizada sob visão direta das artérias. Para aferição da pressão arterial nos membros superiores (MMSS) e nos membros inferiores (MMII) foi utilizado aparelho esfigmomanômetro Becton Dickinson®, com braçadeira de 12cm de largura e comprimento variando de 29 a 40cm e aparelho de ultrassonografia Doppler colorido compacto da marca GE, modelo Vivid *i*. O paciente permaneceu em posição supina após a avaliação ultrassonográfica das carótidas, sendo então aferida a pressão nos MMSS. Foi em

seguida realizada avaliação segmentar, por ultrassonografia Doppler, das artérias tibial posterior e dorsal do pé direita e esquerda e todos os indivíduos apresentaram fluxo trifásico. Procedeu-se então à aferição das pressões nos tornozelos direito e esquerdo nas artérias tibiais posteriores. O ITB foi calculado dividindo a pressão sistólica do tornozelo pela maior pressão sistólica braquial. O valor do ITB considerado como normal foi de 0,9 a 1,3; valores >1,3 representam artérias incompressíveis e <0,9 considerado presença de DAOP.^{33,34}

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

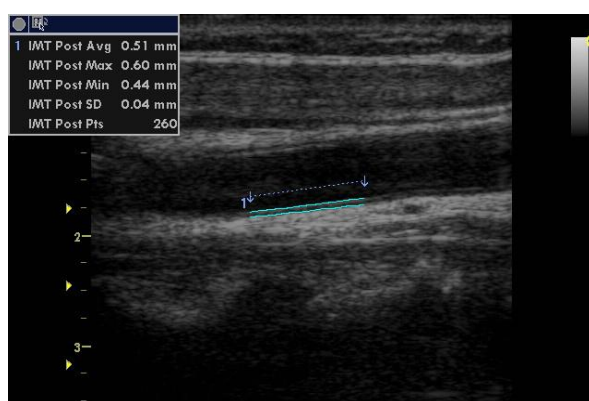


Figura 1. Medida automática do CMI em CCD

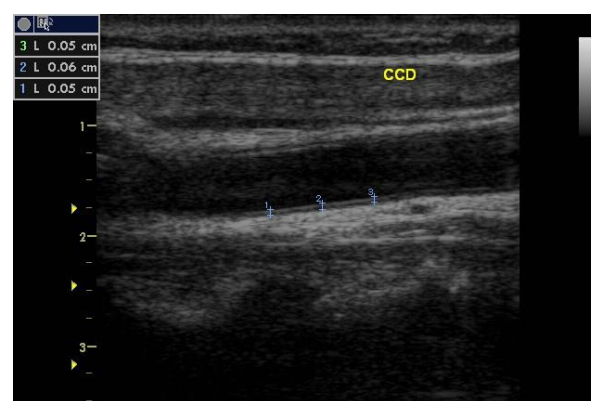


Figura 2. Medida manual do CMI em CCD

Análise estatística

As variáveis qualitativas foram expressas através de distribuição de frequências e as quantitativas como médias, medianas, desvio-padrão, mínimo e máximo. Foi realizada a análise de homogeneidade dos grupos quanto ao sexo, idade, tabagismo, HAS, colesterol elevado, triglicerídeo elevado, IMC e CA. Para as variáveis qualitativas foi aplicado o teste Qui-Quadrado de Pearson ou Exato de Fisher. O teste t-Student foi utilizado para comparação das variáveis quantitativas entre os grupos. A análise de variância (ANOVA) foi aplicada para a comparação dos valores do ITB e do CMI entre os subgrupos (HIV c/IP *versus* HIV s/IP



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

Características da amostra

A casuística foi constituída por 70 casos com Aids e 70 controles. A tabela 1 apresenta o perfil da população estudada para variáveis sócio-econômicas. Os casos foram pareados por idade e sexo com os controles, sendo 60% da população do sexo masculino, a média de idade dos casos de 40,5 anos e dos controles de 40,8 anos (Tabela 1).

A média do CD4 recente na população de infectados foi de 670,6 e a média da carga viral recente foi de 7.889,1, que foi calculada em 11 indivíduos infectados, pois os demais apresentaram carga viral indetectável (Tabela1).

**Tabela 1.** Perfil amostral da população estudada.

Variáveis	Grupos				Total	
	Caso n = 70	%	Controle n = 70	%	n	%
Idade (anos)						
Média ± DP	40,5 ± 6,0		40,8 ± 6,4		40,7 ± 6,2	
Sexo						
Masculino	42	60,0	42	60,0	84	60,0
Feminino	28	40,0	28	40,0	56	40,0
Escolaridade						
Não Alfabetizado e < 8 anos	31	44,3	12	17,1	43	30,7
Alfabetizado > 8 anos	39	55,7	58	82,9	97	69,3
Renda (Reais)						
Média ± DP	511,8 ± 224,3		645,6 ± 193,4		578,7 ± 219,2	
Raça						
Branca	33	47,1	34	48,6	67	47,9
Preta	16	22,9	9	12,9	25	17,9
Parda	21	30,0	27	38,6	48	34,3
Tabagismo	12	17,1	12	17,1	24	17,1
Se sim – Ativo	7	58,3	6	50,0	13	54,2
Inativo	5	41,7	6	50,0	11	45,8
HAS	11	15,7	13	18,6	24	17,1
Colesterol Elevado	25	35,7	3	4,3	28	20,0
Triglicerídeo Elevado	32	45,7	4	5,8	36	25,9
IMC						
Normal (< 25)	45	64,3	30	42,9	75	53,6
Sobrepeso (25 – 29.9)	20	28,6	28	40,0	48	34,3
Obesidade (>= 30)	5	7,1	12	17,1	17	12,1
CA						
Normal	60	85,7	46	65,7	106	75,7
Alterada	10	14,3	24	34,3	34	24,3
CD4* (média)	670,6	-	-	-	-	-
CV** (média)	7889,1	-	-	-	-	-
Tratamento c/IP	36	51,4	-	-	-	-
Tratamento s/IP	34	48,6	-	-	-	-

Base: 140 pacientes – sendo 70 casos e 70 controles

* em 70 casos

** em 11 casos, pois demais com CV indetectável

DP: Desvio Padrão

CA: Circunferência Abdominal

CV: Carga Viral

No grupo dos pacientes com Aids todos tinham pelo menos cinco anos de diagnóstico e de tratamento com ARV. O tempo médio de diagnóstico do HIV foi de 104,9 meses (variou de 60 a 228 meses), sendo 25 (35,7%) com tempo de 60 a 84 meses e 9 (12,9%) mais de 132 meses. O tempo médio de tratamento foi de 97,9 meses (variou de 60 a 180 meses). Quanto ao tipo de tratamento 49 (70%) fizeram ou estão em uso de ARV com a classe de IP, sendo que 47 (67,1%) fizeram uso por mais de seis meses e 36 (51,4%) estão em uso de IP atualmente.



Os indivíduos do estudo foram avaliados quanto aos fatores de risco clássicos de aterosclerose: HAS, tabagismo, obesidade, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia e também foram interrogados quanto aos antecedentes familiares de eventos cardiovasculares: IAM, angina, AVC ou DAOP.

Na avaliação dos fatores de risco clássicos, observou-se que os casos e controles apresentam semelhança com relação às variáveis idade e sexo e também com relação ao tabagismo e HAS (Tabela 2). Na análise de homogeneidade entre os grupos percebe-se que estes são homogêneos em relação a estas quatro variáveis. O colesterol e triglicérideo foi mais elevado nos casos, mas o IMC e a CA tiveram um maior percentual de normalidade neste grupo (64,3% e 85,7%, respectivamente) (Tabela 2).

Tabela 2. Comparação dos grupos – Análise de Homogeneidade.

Variáveis	Grupos				p-valor
	Caso		Controle		
	n	%	n	%	
Idade (anos) – Média ± DP	40,5 ± 6,0		40,8 ± 6,4		0,838
Sexo Masculino	42	60,0	42	60,0	> 0,999
Tabagismo	12	17,1	12	17,1	> 0,999
HAS	11	15,7	13	18,6	0,654
Colesterol Elevado	25	35,7	3	4,3	< 0,001*
Triglicerídeo Elevado	32	45,7	4	5,8	< 0,001*
IMC					
Normal (< 25)	45	64,3	30	42,9	0,027*
Sobrepeso (25 – 29.9)	20	28,6	28	40,0	
Obesidade (>= 30)	5	7,1	12	17,1	
CA					
Normal	60	85,7	46	65,7	0,006*
Alterada	10	14,3	24	34,3	

* estatisticamente significante



Com relação ao número de fatores de risco 51 (72,9%) dos casos e 54 (77,1%) dos controles tinham um ou mais fatores de risco clássicos para aterosclerose e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de caso e controle ($p=0,707$ Qui-quadrado de Pearson). Na avaliação de antecedente cardiovasculares 29 (41,4%) dos casos e 27 (38,6%) dos controles evidenciaram antecedente cardiovascular familiar e não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,730$ Qui-quadrado de Pearson).

RESULTADOS

Na população de 140 indivíduos estudados, 70 possuem Aids e estão sob terapia ARV por pelo menos cinco anos e 70 são do grupo controle.

O ITB foi aumentado em um único paciente do grupo de casos (0,7%) e a alteração foi bilateral. Não houve alteração do ITB no grupo controle. A média do ITB no membro inferior direito (MID) foi de 1,082 (DP: 0,076) e no membro inferior esquerdo foi de 1,077 (DP: 0,072) (Tabela 3).

O complexo médio-intimal não foi espessado em nenhum indivíduo estudado. A média do CMI na carótida comum direita foi de 0,51mm (DP: 0,08) e na carótida comum esquerda foi de 0,53mm (DP: 0,09) (Tabela 3).

Tabela 3. Estatísticas descritivas das medidas do CMI e do ITB na forma quantitativa.

Medidas	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
CMI CCD média automática	0,51	0,49	0,08	0,35	0,78
CMI CCE média automática	0,53	0,52	0,09	0,35	0,75
ITB D	1,082	1,080	0,076	0,910	1,330
ITB E	1,077	1,070	0,072	0,910	1,330

Base: 140 pacientes



Não existiu diferença estatisticamente significativa entre os grupos de caso e controle com relação ao ITB e ao CMI (Tabela 4). Quando analisado separadamente no grupo de casos, os pacientes sob tratamento com ARV contendo IP (teoricamente os mais envolvidos na gênese da aterosclerose) e os pacientes com esquema sem IP versus os controles com relação ao ITB e ao CMI, não houve diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos (Tabela 5). Como não houve diferença significativa entre os grupos para o ITB e para a medida do CMI, não foi necessário fazer o controle dos fatores de risco, que não haviam sido homogêneos entre os grupos.

Tabela 4. Comparação dos pacientes com Aids e indivíduos sem HIV/Aids com relação às medidas da média automática do CMI em CCD e CCE e do ITB.

	Grupos	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	p-valor
CMI CCD média automática	Caso	0,51	0,50	0,08	0,35	0,78	0,782
	Controle	0,51	0,48	0,08	0,41	0,75	
CMI CCE média automática	Caso	0,52	0,52	0,09	0,35	0,73	0,181
	Controle	0,54	0,53	0,08	0,40	0,75	
ITB D	Caso	1,082	1,070	0,089	0,91	1,33	0,916
	Controle	1,083	1,080	0,061	1,00	1,20	
ITB E	Caso	1,080	1,070	0,082	0,91	1,33	0,663
	Controle	1,075	1,070	0,061	1,00	1,23	

t-Student

Tabela 5. Comparação dos subgrupos de pacientes com Aids sob terapia ARV com inibidores de protease (HIV com IP), sem inibidores de protease (HIV sem IP) e sem Aids (controle) com relação às medidas da média automática do CMI em CCD e CCE e do ITB.

	Subgrupo	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	p-valor
CMI CCD média automática	HIV c/ IP	0,51	0,51	0,07	0,35	0,67	0,954
	HIV s/ IP	0,51	0,49	0,09	0,36	0,78	
	Controle	0,51	0,48	0,08	0,41	0,75	
CMI CCE média automática	HIV c/ IP	0,51	0,51	0,08	0,35	0,73	0,270
	HIV s/ IP	0,53	0,52	0,09	0,36	0,72	
	Controle	0,54	0,53	0,08	0,40	0,75	
ITB D	HIV c/ IP	1,076	1,070	0,088	0,91	1,33	0,834
	HIV s/ IP	1,087	1,075	0,091	0,91	1,25	
	Controle	1,083	1,080	0,061	1,00	1,20	
ITB E	HIV c/ IP	1,075	1,070	0,083	0,91	1,33	0,756
	HIV s/ IP	1,085	1,070	0,083	1,00	1,25	
	Controle	1,075	1,070	0,061	1,00	1,23	

Anova

*IP: Inibidores de Protease



Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de caso e de controle com relação à presença de placas ateromatosas em carótidas comuns (Tabela 6).

Tabela 6. Comparação dos grupos com relação às placas em CCD e CCE.

Placas	Grupos				Total	
	Caso		Controle			
	n	%	n	%	N	%
CCD						
Sim	2	2,9	4	5,7	6	4,3
Não	68	97,1	66	94,3	134	95,7
Total	70	100,0	70	100,0	140	100,0
CCE						
Sim	0	0	2	2,9	2	1,4
Não	70	100,0	68	97,1	138	98,6
Total	70	100,0	70	100,0	140	100,0

CCD p-valor= 0,681

CCE p-valor= 0,496

teste Exato de Fisher

A comparação entre dois observadores com relação as medidas automáticas do CMI em CCD e CCE não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os resultados. A média automática do pesquisador 1 em CCD foi de 0,49mm e do pesquisador 2 foi de 0,5mm. A média automática do pesquisador 1 em CCE foi de 0,5mm e do pesquisador 2 foi de 0,5mm neste grupo de 20 pacientes, sendo 10 casos e 10 controles (p=0,780 em CCD e p=0,112 em CCE), o que demonstra a reprodutibilidade e confiabilidade do método de investigação.

DISCUSSÃO

A medida do CMI é um marcador não-invasivo e precoce de aterosclerose.¹⁹ No presente estudo a medida automática do CMI das carótidas comuns direita e esquerda, estudada por ultrassonografia Doppler (padrão-ouro), não demonstrou espessamento do complexo nos casos nem nos controles.

Autores estudaram 61 pacientes infectados com o HIV e 47 indivíduos não infectados (37 com aterosclerose e 10 com arterite). Observaram que os infectados, quando



comparados aos sem HIV e com aterosclerose, apresentaram significativo predomínio de lesões iso-hipoecóicas (81.8% *versus* 29%) ($p = 0,001$). Não existiu diferença estatisticamente significativa quando comparados os infectados com os pacientes de arterite. Estes autores têm vários estudos avaliando o CMI em pacientes com HIV. Defendem a hipótese de que o CMI é mais espessado no grupo portador do HIV, que o uso de IP é a causa deste espessamento e que as lesões encontradas nestes pacientes são similares à arterite e substancialmente diferentes das placas de aterosclerose.^{26,28-31}

O presente estudo não confirma esta hipótese de espessamento do CMI nos infectados com HIV. Nos 70 pacientes estudados não houve espessamento nas carótidas comuns, apesar dos mesmos apresentarem também fatores de risco clássicos para aterosclerose, tendo inclusive mais hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia do que o grupo controle. Com relação ao número de fatores de risco 51 (72,9%) dos casos e 54 (77,1%) dos controles apresentaram pelo menos um fator de risco clássico para aterosclerose. Uma possível justificativa para a ausência de espessamento do CMI e de alterações no ITB nesta população é o fato dela ser jovem (média de 40,5 anos) e ter menos fatores de risco para aterosclerose. O estudo atual também não confirma os achados ultrassonográficos de alterações parietais compatíveis com arterite, uma vez que em nenhum dos 70 pacientes estudados foi evidenciada lesão compatível com este diagnóstico.

Alguns autores defendem a hipótese de que a TARV induz a ativação da função endotelial. Desta forma tanto o próprio HIV, como a resposta imune do organismo de reconstituição e a TARV podem promover ativação prematura do endotélio^{31,40,41}. Por não ter sido encontrado espessamento do CMI no grupo de casos ficou também demonstrado que não existe uma associação do espessamento do complexo com o tempo de tratamento ARV ou com o tipo de tratamento ou a presença do HIV. Todos os pacientes tinham diagnóstico de Aids e tratamento medicamentoso há pelo menos cinco anos. Quanto ao uso de IP no



tratamento 47 (67,1%) já fizeram uso por mais de seis meses e 36 (51,4%) estão em uso de IP atualmente, mas não foi identificado espessamento do CMI neste grupo. Assim, a hipótese de que o IP provoca espessamento precoce do complexo não foi confirmada no presente estudo. Vale salientar que esta população vem em tratamento há muito tempo (média 97,9 meses) e que 59 (84,0%) apresentam CV atual indetectável com média de CD4 atual de 670,6, o que demonstra que estes pacientes encontram-se em sua maioria clinicamente estáveis. Desta forma o endotélio é menos agredido e esta é uma possível justificativa para o CMI não apresentar-se espessado.

Esta falta de associação significativa entre o espessamento do CMI nos pacientes com HIV em uso de IP, quando comparados com controles sem uso de IP ou com indivíduos sem HIV já foi identificada em algumas coortes.⁴²⁻⁴⁴ Currier *et al*⁴⁴. sugerem inclusive que o espessamento do CMI identificado por ultrassonografia é consequência dos fatores de risco tradicionais de aterosclerose e estes são mais importantes do que o impacto do uso de IP para o espessamento do complexo. Mercié *et al*⁴². em uma coorte prospectiva e multicêntrica de 423 pacientes com HIV, que tiveram o CMI estudados por ultrassonografia concluíram que apenas os fatores de risco cardiovasculares convencionais tiveram uma associação independente com o aumento do CMI em pacientes infectados pelo HIV. Na análise multivariada o efeito da lipodistrofia e da TARV desapareceram após o ajuste para os outros fatores de risco cardiovasculares. Nesse estudo foram levados em consideração lipodistrofia, idade, gênero, IMC, tabagismo, uso de bebida alcoólica, HAS, estágio de Aids, tipo e duração da TARV, CD4, insulina, colesterol total e homocisteinemia. A média do CMI nas carótidas nessa coorte foi de 0,54 mm (variando de 0,50-0,60).

Na população do presente estudo a média do CMI foi de 0,51mm na CCD e 0,53 mm na CCE, separando em casos e controles a média na CCD foi de 0,51mm nos dois grupos e na CCE foi de 0,52mm nos casos e 0,54mm nos controles. Estas medidas foram semelhantes às



da coorte de Mercié *et al*⁴². e os fatores de risco também foram semelhantes. Em outro estudo de Mercié *et al*⁴³. foram avaliados o CMI de 346 pacientes infectados pelo HIV e seguidos por 12 meses, concluindo-se que os fatores de risco cardiovasculares convencionais são os maiores determinantes da evolução do CMI. A ligação entre o *status* imunológico e o CMI das carótidas necessita de novos estudos.

O ITB foi aumentado em apenas um caso (0,7%) do presente estudo com tendência à incompressibilidade e outros autores também encontraram ITB alterado em pacientes com HIV.^{4,45-51}

Sharma *et al*⁴⁶. e Palacios *et al*⁴⁹. compararam a prevalência do ITB alterado em pacientes com e sem HIV. Sharma *et al*⁴⁶. estudaram mulheres infectadas com uma média de idade de 39,6 anos e mulheres não infectadas com média de idade de 36,4 anos (grupos diferentes estatisticamente com relação à idade $p=0,002$). As mulheres infectadas apresentaram dosagens de HDL colesterol mais baixas e dosagens de triglicerídeos mais altas do que as do grupo controle (26,2% *versus* 5,2% $p<0,001$). Apesar da diferença da idade e do perfil lipídico entre os grupos serem significantes, a prevalência de ITB elevado foi similar (7,2% entre os infectadas pelo HIV e 6,3% entre os não- infectadas). A prevalência de ITB baixo foi de 0,9%. Estes autores estabeleceram que tabagismo, IMC<18,5 e sobrepeso estavam associados com aumento do ITB. No estudo atual também foram analisados casos infectados e controles não infectados, mas estes grupos foram homogêneos em relação à idade. Apesar do grupo dos casos ter dosagens de colesterol e triglicerídeos mais elevados que o controle, o único caso de ITB elevado não apresentava fatores de risco cardiovasculares e as dosagens de colesterol e triglicerídeos eram normais.

Palacios *et al*⁴⁹. estudaram população predominantemente masculina (82,8%), sendo que no grupo HIV negativo existiu uma proporção significativamente maior de fumantes (30,3% *versus* 46,5%, $p=0,02$) e também um maior IMC (24,8Kg/m² *versus* 27,7Kg/m²,



$p=0,0001$), enquanto o grupo de HIV positivo apresentou mais alta proporção de hiperlipidemia (69,4% *versus* 36,7%, $p=0,0001$), diabetes (31,3% *versus* 12,2%, $p=0,002$) e risco cardiovascular $>20\%$ calculado pela equação de Framingham (29,5% *versus* 13,4%, $p=0,008$). A prevalência de ITB $<0,9$ foi significativamente maior entre os pacientes HIV positivo do que nos não-infectados (10,2% *versus* 1%, $p=0,01$). Ficou claro, porém que os grupos eram heterogêneos em relação aos fatores de risco. No presente estudo os grupos de casos e controles foram homogêneos em relação ao tabagismo, HAS, idade e sexo. Diabetes melitus foi critério de exclusão e não houve ITB $<0,9$.

Gutiérrez *et al*⁵¹. estudaram associação entre ITB anormal e a medida do CMI. Os autores encontraram que ITB $<0,9$ foi associado com aumento do CMI, mas o mesmo não foi encontrado para ITB $>1,4$. Periard *et al*⁴⁸. acharam que os fatores preditivos para baixo ITB foram idade, tabagismo, diabetes e CD4 abaixo de 200 células/ μ l. Palacios *et al*⁴⁹. e Bernal *et al*⁵⁰. não encontraram associação significativa com baixo ITB. Na análise univariada de Gutiérrez *et al*. existiu diferença significativa para baixo ITB quando se tinha quatro fatores de risco cardiovasculares clássicos *versus* dois ($p=0,015$) e baixa contagem de CD4.⁵¹ Na análise multivariada de Ollala *et al*⁴. o IP, a dislipidemia e CD4 baixo foram relacionados ao ITB anormal. Na metanálise os autores concluem que a prevalência de ITB anormal é mais alta nos pacientes infectados pelo HIV, que o uso de IP pode estar relacionado a este achado e a utilização do ITB pode ser uma forma de identificar os pacientes com alto risco cardiovascular.⁵² Na amostra do estudo atual o único paciente que tinha ITB alterado fazia uso de IP. Seria necessária uma maior casuística com ITB alterado para testar associação com o uso de IP.



CONCLUSÃO

O ITB encontra-se aumentado em apenas um caso com tendência a incompressibilidade e não se encontrou alterado em nenhum controle. O CMI não estava espessado em nenhum indivíduo do estudo. Estes achados permitem concluir que os indivíduos infectados pelo HIV não apresentam risco mais elevado de aterosclerose do que a população controle, levando em consideração os fatores de risco clássicos da aterosclerose e as características específicas dos infectados pelo HIV na população estudada.

AGRADECIMENTOS

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

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

REFERÊNCIAS

- 01 Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatients Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;**338**:853-60.
- 02 Lewden C, Chene G, Morlat P, *et al.* HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antirretroviral therapy reach same mortality rates as the general popul. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;**46**:72-7.



- 03 Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, *et al.* Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antirretroviral therapy. *AIDS* 2007;**21**:685-92.
- 04 Olalla J, Salas D, de la Torre J, *et al.* Ankle-brachial index in HIV infection. *AIDS Res Ther* 2009;**6**:6.
- 05 Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, *et al.* Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;**23**:35-43.
- 06 Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem* 2000;**275**:20251-4.
- 07 Grover SA, Coupal L, Gilmore N, Mukherjee J. Impact of dyslipidemia associated with Highly Active Antirretroviral Therapy (HAART) on cardiovascular risk and life expectancy. *Am J Cardiol* 2005;**95**:586-91.
- 08 Bernal E, Masiá M, Padilla S, Gutiérrez F. High-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients: evidence for an association with HIV-1 viral load, antirretroviral therapy status, and regimen composition. *AIDS Patient Care STDS* 2008;**22**:569-75.
- 09 Hsue PY, Hunt PW, Wu Y, *et al.* Association of abacavir and HIV disease factors with endothelial function in patients on long-term suppressive ART. In: *Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; February 8-11, 2009; Montreal. Abstract 723.
- 10 Hürlimann D, Weber R, Enseleit F, Lüscher TF. HIV infection, antirretroviral therapy, and endothelium. *Herz* 2005;**30**:472-80.
- 11 Depairon M, Chessex S, Sudre P, *et al.* Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals-focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001;**15**:329-34.



- 12 Friis-Moler N, Weber R, Reiss P, *et al.* Cardiovascular risk factors in HIV patients-association with antirretroviral therapy. Results from DAD study. *AIDS* 2003;**17**:1179-93.
- 13 Bozkurt B. Cardiovascular toxicity with highly active antirretroviral therapy: review of clinical studies. *Cardiovasc Toxicol* 2004;**4**:243-60.
- 14 Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, *et al.* Class of antirretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;**356**:1723-35.
- 15 Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, *et al.* Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). *Cerebrovasc Dis* 2007;**23**:75-80.
- 16 Simon A, Gariepy J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;**20**:159-69.
- 17 Bots ML, Evans GW, Riley WA, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies design options, progression rates, and sample Size considerations: a point of view. *Stroke* 2003;**34**:2985-94.
- 18 de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, *et al.* Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;**109**:III33-8.
- 19 Barros FS, Pontes SM. Doença carotídea aterosclerótica. In: Engeelhorn CA, Morais Filho D, Barros FS, editores. Guia prático de ultra-sonografia vascular. 1ª ed. Rio de Janeiro: Dilivros; 2007. p.17-37.
- 20 Mackinnon AD, Jerrard-Dunne P, Sitzer M, *et al.* Rates and determinants of site-specific progression of carotid artery intima-media thickness: the carotid atherosclerosis progression study. *Stroke* 2004;**35**:2150-4.
- 21 Stein JH, Fraizer MC, Aeschlimann SE, *et al.* Vascular age: integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. *Clin Cardiol* 2004;**27**:388-92.



- 22 Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engström G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med* 2005;**257**:430-7.
- 23 Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, *et al.* Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;**21**:93-111.
- 24 Freire CMV, Ribeiro AL, Barbosa FB, *et al.* Comparison between automated and manual measurements of carotid intima-media thickness in clinical practice. *Vasc Health Risk Manag* 2009;**5**:811-7.
- 25 Lekakis JP, Papamichael CM, Cimponeriu AT, *et al.* Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2000;**85**:949-52.
- 26 Maggi P, Lillo A, Perilli F, Maserati R, Chirianni A. Colour-Doppler ultrasonography of carotid vessels in patients treated with antirretroviral therapy: a comparative study. *AIDS* 2004;**18**:1023-8.
- 27 Allison MA, Tiefenbrun J, Langer RD, Wright CM. Atherosclerotic calcification and intimal medial thickness of the carotid arteries. *Int J Cardiol* 2005;**103**:98-104.
- 28 Maggi P, Perilli F, Lillo A, *et al.* An ultrasound-based comparative study on carotid plaques in HIV-positive patients vs. atherosclerotic and arteritis patients: atherosclerotic or inflammatory lesions? *Coron Artery Dis* 2007;**18**:23-9.
- 29 Maggi P, Perilli F, Lillo A, *et al.* Rapid progression of carotid lesions in HAART-treated HIV-1 patients. *Atherosclerosis* 2007;**192**:407-12.
- 30 Maggi P, Serio G, Epifani G, *et al.* Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 2000;**14**:F123-8.



- 31 Maggi P, Maserati R, Antonelli G. Atherosclerosis in HIV patients: a new face for an old disease? *Aids Rev* 2006;**8**:204-9.
- 32 Godoi ETAM, Barbosa AD, Godoi JTAM, *et al.* Estudo da macrovasculatura por ultrasonografia Doppler na esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol* 2008;**48**:86-93.
- 33 Leger P, Boccalon H. Bilan d'un artériopathie des membres inférieurs (AMI). In: Boccalon H, editor. *Guide Pratique des Maladies Vasculaires*, 2^a ed. France: Masson; 2001. p.13-18.
- 34 Spácil J, Spácabilová J. The ankle-brachial blood pressure index as a risk indicator of generalized atherosclerosis. *Semin Vasc Med* 2002;**2**:441-5.
- 35 Sarno F, Monteiro CA. Importância relativa do Índice de Massa Corporal e da Circunferência Abdominal na predição da hipertensão Arterial. *Rev Saude Pública* 2007;**41**:788-96.
- 36 Guimarães ICB, de Almeida AM, Santos AS, *et al.* Pressão arterial: Efeito do Índice de Massa Corporal e da Circunferência Abdominal em Adolescentes. *Ar Bras Cardiol* 2008; **90**:426-32.
- 37 Touboul PJ, Vicaud E, Labreuche J, *et al.* Correlation between the Framingham risk score and intima media thickness: the Paroi Artérielle et Risque Cardio-vasculaire (PARC) study. *Atherosclerosis* 2007;**192**:363-9.
- 38 Engelhorn CA, Engelhorn AL, Cassou MF, *et al.* Espessamento médio-intimal na origem da artéria subclávia direita como marcador precoce de risco cardiovascular. *Arq Bras de Cardiol.* 2006; **87**:609-14.
- 39 Labropoulos N, Ashraf Mansour M, Kang SS, *et al.* Viscoelastic properties of normal and atherosclerotic carotid arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;**19**:221-5.
- 40 Wilkie S, Chang R, Lees R, Sullivan D, Grispoon S. Increased intima-media thickness in women with HIV lypodistrophy. *Antiviral Ther* 2001;**6**:82-3.



- 41 Hsue PY, Lo JC, Franklin A, *et al.* Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004;**109**:1603-8.
- 42 Mercié P, Thiébaud R, Lavignolle V, *et al.* Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Ann Med* 2002;**34**:55-63.
- 43 Mercié P, Thiébaud R, Aurillac-Lavignolle V, *et al.* Carotid intima-media thickness is slightly increased over time in HIV-1-infected patients. *HIV Med* 2005;**6**:380-7.
- 44 Currier JS, Kendall MA, Zackin R, *et al.* Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS* 2005;**19**:927-33.
- 45 Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, *et al.* ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;**113**:e463-654.
- 46 Sharma A, Holman S, Pitts R, *et al.* Peripheral arterial disease in HIV-infected and uninfected women. *HIV Med* 2007;**8**:555-60.



- 47 Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, *et al.* Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;**300**:197-208.
- 48 Periard D, Cavassini M, Taffé P, *et al.* High prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:761-7.
- 49 Palacios R, Alonso I, Hidalgo A, *et al.* Peripheral arterial disease in HIV patients older than 50 years of age. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;**24**:1043-6.
- 50 Bernal E, Masiá M, Padilla S, Hernández I, Gutiérrez F. Low prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected patients with multiple cardiovascular risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;**47**:126-7.
- 51 Gutiérrez F, Bernal E, Padilla S, Hernández I, Masiá M. Relationship between ankle-brachial index and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients. *AIDS* 2008;**22**:1369-71.
- 52 Kannel WB, Giordano M. Long-term cardiovascular risk with protease inhibitors and management of the dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2004;**94**:901-6.

Artigo Original 2



Avaliação do complexo médio-intimal nas artérias carótidas, femorais e subclávia direita para investigação precoce de aterosclerose em pacientes infectados pelo HIV*

Carotids, femoral and right subclavian arteries intima-media complex evaluation for investigating the early atherosclerosis in patients infected by HIV

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

¹Doutoranda em Cirurgia, CCS-UFPE, Especialista em Angiologia pela Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular, Especialista em USG Doppler pelo Colégio Brasileiro de Radiologia e pela Universidade Paul Sabatier-Toulouse – França.

²Prof. Titular de Cirurgia Pediátrica do Departamento de Cirurgia do CCS, UFPE.

³Profa. Associada do Departamento de Medicina Clínica do CCS, UFPE.

⁴Profa. Adjunta do Departamento de Medicina Clínica do CCS, UFPE.

⁵Prof. Assistente da UPE, Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

⁶Cardiologista, Especialista em Epidemiologia pela FioCruz. Doutoranda do Programa de Medicina Tropical

⁷Aluna da Graduação do Curso de Medicina da UFPE

Endereço: Rua Marquês de Tamandaré, 162 – apto. 1402 – Poço da Panela – Recife-PE-
52061-170 – Fone: (81) 3442-9910 – (81) 9128-8887
e-mail:godoiemmanuelle@hotmail.com

*Artigo formatado conforme *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* foi submetido para avaliação do Conselho Editorial – <http://jaids-epidemiology.edmgr.com> (Anexo 4)



RESUMO

Introdução: As alterações na parede arterial ocorrem silenciosamente e precedem os eventos clínicos, mas já podem ser visualizadas através da medida do complexo médio-intimal (CMI), que pode ser automática ou manual. As artérias femorais e subclávia direita vêm sendo estudadas como novos sítios para medição do CMI e a origem da subclávia direita sugere ser um marcador mais precoce. O objetivo deste estudo foi comparar as medidas do CMI automática e manual em carótidas comuns, assim como nas carótidas com femorais comuns e subclávia direita em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) em relação ao grupo controle, levando em consideração os fatores de risco clássicos para aterosclerose.

Métodos: Foram selecionados 70 casos infectados com o HIV e 70 controles sem HIV, pareados por sexo e idade. Realizou-se medidas automática (padrão-ouro) e manual do CMI em carótidas. Medidas manuais também foram realizadas nas femorais comuns e na subclávia direita (origem e segmento médio). A comparação das medidas automática e manual em carótidas foi realizada através dos gráficos de Bland-Altman. O nível de significância assumido foi de 5%.

Resultados: O CMI não se encontrou espessado em nenhum indivíduo, considerando como padrão-ouro a média da medida automática do CMI em carótida comum direita (CCD). Comparando a média automática da CCD com as medidas manuais (média, máxima e mínima) não houve variação clinicamente significativa (menos de 0,1mm). Comparando a média automática da CCD com outros sítios (subclávia origem, segmento médio e femoral comum) a diferença foi estatisticamente e clinicamente significativa na origem da subclávia direita (média automática em CCD 0,51mm vs 0,91mm) ($p < 0,001$).

Conclusões: Pode-se concluir que os indivíduos infectados pelo HIV não apresentam risco mais elevado de aterosclerose do que a população controle, levando em consideração os fatores de risco clássicos. Comparando a média automática da CCD com as manuais não houve variação clinicamente significativa. Comparando a média automática da CCD com outros sítios (origem e segmento médio da subclávia direita e femoral comum) a diferença foi estatisticamente e clinicamente significativa na origem da subclávia direita.

Palavras-chave: Aterosclerose; Complexo médio-intimal; Automática; Subclávia; Femoral.



ABSTRACT

Introduction: Alterations in the arterial wall occur silently and precede clinical events, but they can be visualized by means of measuring the intima-media complex (IMC), which can be automatic or manual. The femoral and right subclavian arteries have been studied as new sites for measuring IMC and the origin of the right subclavian suggests that it is a more precocious marker. The objective of this study was to compare the automatic and manual IMC measurements in the common carotids, as well as in the carotids with common femoral arteries and the right subclavian artery in patients infected by human immunodeficiency virus (HIV) in relation to the control group, taking into consideration the classical factors for atherosclerosis.

Methods: Seventy cases infected by HIV and 70 controls without HIV were selected, and matched by gender and age. They were assessed by means of the automatic (gold standard) and manual measurement of the IMC in carotids. The manual mean measurements were also taken in the common femorals and the right subclavian (origin and middle segment). The comparison of the automatic and manual measurements in carotid arteries was performed using Bland-Altman graphics. The adopted level of significance was 5%.

Results: The IMC was not thickened in any individual, taking the mean of the automatic IMC measurement in the right common carotid (RCC) as the gold standard. When the mean automatic RCC with manual measurements (mean, maximum and minimum) was compared, there was no clinically significant change (less than 0.1mm). When comparing the mean automatic RCC with other sites (subclavian origin, the middle segment and common femoral), the difference was statistically and clinically significant at the origin of right subclavian artery (automatic mean RCC 0.51mm vs. 0.91mm) ($p < 0.001$).

Conclusions: It can be concluded that HIV-infected individuals do not run a higher risk of atherosclerosis than the control population, taking into consideration the classical risk factors of atherosclerosis. When comparing the mean automatic RCC with manual ones, there was no clinically significant alteration. When comparing the mean automatic RCC with other sites (subclavian origin, the middle segment and common femoral) the difference was statistically and clinically significant at the origin of the right subclavian.

Keywords: Atherosclerosis; Intima-medial complex; Automatic; Subclavia; Femoral.



INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma desordem sistêmica caracterizada pela formação de placas de colesterol, sobretudo ao nível da camada íntima da parede arterial. Todas as artérias podem ser acometidas, mas as consequências clínicas são mais importantes ao nível das coronárias, carótidas e artérias dos membros inferiores (MMII).¹ A aterosclerose representa uma das maiores causas de morbimortalidade no mundo e a baixa expectativa de vida deve-se, sobretudo ao ataque cardíaco e ao acidente vascular cerebral (AVC)^{2,3}. Novas tecnologias permitem a identificação das alterações na parede arterial, progressão da doença e avaliação da resposta ao tratamento.⁴

As modificações na parede arterial ocorrem silenciosamente e precedem os eventos clínicos, que são consequência da doença aterosclerótica avançada. As alterações arteriais mesmo iniciais podem ser visualizadas no modo-B da ultrassonografia, através da avaliação e da medida do complexo médio-intimal (CMI).^{5,6} A medida do CMI é usada em estudos epidemiológicos e de estratificação de risco cardiovascular, como marcador subclínico de aterosclerose. Pode funcionar como importante preditor de eventos morbidos, tendo na reprodutibilidade do método um aspecto muito importante para a investigação.^{4,7,8}

A mortalidade aumentada em indivíduos com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) por eventos cardiovasculares em pacientes jovens, muitas vezes sem fatores de risco clássicos para a aterosclerose, é motivo de preocupação e objeto de novos estudos.^{9,10} A terapia antirretroviral potente (TARV) está associada à anormalidades metabólicas pró-aterogênicas como síndrome metabólica, DM tipo II, distribuição anormal de gordura corporal, condições estas também associadas à doença arterial coronariana.^{11,12}

Alguns autores sugerem que a classe de medicação denominada de inibidores de proteases (IP) pode estar associada à aterosclerose precoce e eventos cardíaco-vasculares¹³. Não



está claro, porém qual a real contribuição da TARV e do HIV no aumento do risco de doença cardiovascular.

A medida do CMI por meio da ultrassonografia (USG) é um marcador não-invasivo e precoce da aterosclerose e pode refletir no aumento do risco cardiovascular global, sendo associada à maior risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) e/ou de AVC.¹⁴⁻¹⁷ A medida é realizada no modo-B e pode ser automática ou manual, sendo usualmente feita nas carótidas comum distal, na bifurcação carotídea e na carótida interna.^{4,6,18-20} O CMI pode ser usado como preditor de doença aterosclerótica em artérias coronárias independente dos fatores de risco clássicos: idade, sexo, tabagismo, hipertensão arterial (HAS), dislipidemia, diabetes melitus (DM) e história familiar positiva de doença arterial coronariana (DAC).^{5,21-23} O estudo do CMI também vem sendo realizado em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids) na investigação de fatores de risco para aterosclerose como marcador precoce na tentativa de avaliar fatores específicos relacionados à infecção e à terapia ARV.²⁴⁻²⁷

Recentemente, as artérias femoral comum e a subclávia direita também vêm sendo estudadas como sítios para a medida do CMI e a origem da subclávia direita sugere ser um marcador mais precoce.²⁸⁻³² O CMI pode ser considerado na avaliação de aterosclerose subclínica.^{5,21-23} O estudo do CMI também vem sendo realizado em pacientes com HIV/Aids na investigação de fatores de risco para aterosclerose como um marcador precoce, mas poucos são os estudos prospectivos.^{26,27} Os trabalhos da literatura utilizam a medida do CMI nas carótidas⁴⁻⁶, mas na população de HIV/Aids ainda não foram descritos estudos com medição em outros sítios como nas artérias femorais e subclávia direita.

A medida manual do CMI é a técnica mais comumente utilizada na prática clínica, entretanto exige mais tempo para a medição do que a medida automática e pode apresentar variações dependentes da experiência do observador e do julgamento subjetivo. Mesmo



quando as mesmas imagens são medidas duas vezes, com 12 meses de intervalo, uma terceira variação na medida pode ser esperada na medição manual e por isso a medida automática representa vantagem.^{4,33-35}

O objetivo deste estudo foi comparar as medidas do CMI automática e manual em carótidas comuns e comparar a medida das carótidas com a das femorais e subclávia direita em pacientes com Aids em relação ao grupo controle, levando em consideração os fatores de risco clássicos para aterosclerose nas duas populações.

MÉTODOS

Desenho do estudo

O estudo foi prospectivo, observacional, analítico, de delineamento transversal e comparativo entre os grupos. Foram selecionados 70 casos e 70 controles com base no cálculo de tamanho amostral do estudo piloto previamente realizado. Os 70 casos eram indivíduos adultos com Aids, com até 50 anos de idade, inscritos no Programa de Prevenção, Controle e Tratamento da Aids do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. A coleta foi realizada no período de agosto a outubro de 2009. Foram incluídos indivíduos com pelo menos cinco anos de tratamento com TARV, sem antecedentes de diabetes ou doenças cardiovasculares- angina do peito, IAM, AVC, ou doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), nem internamento nos últimos dois meses. O grupo controle foi formado por 70 indivíduos, pareados por sexo e idade com os casos, que acompanhavam parentes para consultas no Hospital Agamenon Magalhães - HAM ou no Hospital das Clínicas, ambos da rede pública na cidade do Recife. Os indivíduos do grupo controle não eram portadores do HIV, foram selecionados com os mesmos critérios de exclusão dos casos e eram hígidos.

Para todos os pacientes foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do



Centro de Ciências da Saúde da UFPE e do HAM. O Protocolo de Coleta de Dados foi composto de um questionário clínico, cujas informações foram obtidas diretamente com o paciente, bem como as medidas antropométricas, que foram realizadas por uma pesquisadora do grupo. As informações referentes ao tratamento da Aids foram obtidas no prontuário e complementadas com o relatório da farmácia. O exame ultrassonográfico das carótidas foi realizado por pesquisadora “cega” em relação às informações clínicas dos pacientes estudados.

Definição de fatores de risco clássicos de aterosclerose e de medidas antropométricas

Todos os pacientes do estudo foram interrogados quanto aos fatores de risco clássicos para aterosclerose: HAS, tabagismo, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, história familiar de evento cardiovascular – IAM, angina, AVC ou DAOP. Para avaliação de obesidade foi realizado o cálculo do índice de massa corpórea (IMC) e da circunferência abdominal (CA). Indivíduos com $IMC < 25Kg/m^2$ foram considerados normais; 25-29,9Kg/m², sobrepeso e acima de 30Kg/m² obesidade³⁶. Os valores de CA definidos como alterados foram $\geq 102cm$ para homens e $\geq 88cm$, para mulheres^{36,37}. Todos os indivíduos também foram interrogados quanto o nível de escolaridades e a renda mensal.

Definição das medidas ultrassonográficas

A avaliação ultrassonográfica do complexo médio-intimal (CMI) foi realizada nas artérias carótidas comuns, internas, femorais comuns e subclávia direita em origem e segmento médio. Esta medida foi realizada no modo B do equipamento Vivid i compacto da General Electric® (GE), sonda linear (4-10MHz). Os examinados foram estudados na posição supina com a cabeça sem elevação e virada para o lado oposto à sonda do ultrassom. As



carótidas comuns foram avaliadas a uma distância de 1 a 3 cm antes de suas bifurcações e as carótidas internas nos seus 2cm iniciais, ambas bilateralmente. A medida do CMI foi realizada na parede posterior do vaso estudado, em área livre de placa, e foi definida como sendo a distância entre duas linhas ecogênicas representadas pela interface lúmen-íntima e média-adventícia da parede arterial. Também foram realizadas medidas nas artérias femorais comuns direita e esquerda e na subclávia direita em sua origem e segmento médio. A medida automática do CMI foi realizada nas carótidas comuns direita e esquerda, com *software* que determina as medidas média, máxima e mínima (Figura 1A). Neste mesmo sítio foram realizadas três medidas manuais, sendo possível o cálculo da média aritmética da medida manual na carótida comum direita e esquerda, bem como a medida máxima e mínima (Figura 1B). Nas carótidas internas direita e esquerda, artéria femoral comum direita (AFCD), artéria femoral comum esquerda (AFCE), na origem (Figura 1C) e segmento médio da subclávia direita foi realizada uma medida manual. Foi definido como padrão-ouro⁵ a média da medida automática da carótida comum direita (CCD) e da carótida comum esquerda (CCE). Como a população estudada tinha até 50 anos, o CMI foi considerado espessado se $>0,8\text{mm}$.³² Considerou-se a presença de placa quando demonstrado um espessamento do CMI $>1,5\text{mm}$.^{5,38}

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

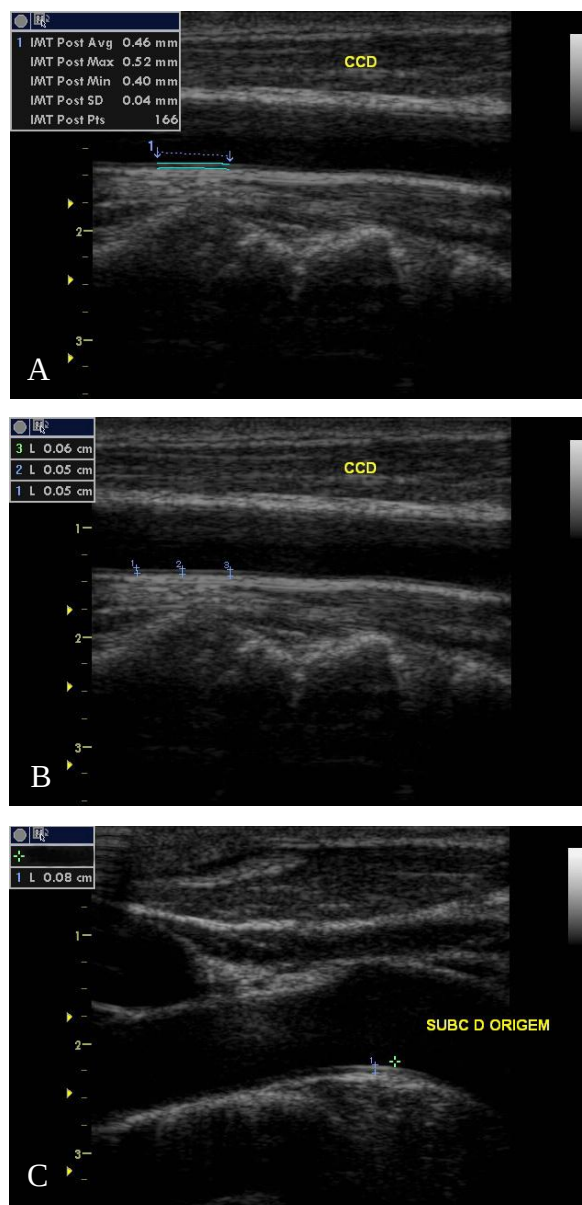


Figura 1. A) Medida automática do CMI em CCD; B) Medida manual do CMI em CCD e C) Medida manual do CMI na subclávia direita (origem)



Análise estatística

As variáveis qualitativas foram expressas através de distribuição de frequências e as quantitativas como médias, medianas, desvio-padrão, mínimo e máximo. Foi realizada a análise de homogeneidade dos grupos quanto ao sexo, idade, tabagismo, HAS, colesterol elevado, triglicerídeo elevado, IMC e CA. Para as variáveis qualitativas foi aplicado o teste Qui-Quadrado de Pearson ou Exato de Fisher. O teste t-Student foi utilizado para a comparação das variáveis quantitativas entre os grupos (caso *versus* controle). A ANOVA foi aplicada para a comparação dos valores do CMI entre os subgrupos (HIV c/IP *versus* HIV s/IP *versus* Controle). Para a comparação da média da medida automática do CMI em CCD (padrão ouro) com as medidas manuais em CCD (média, máxima e mínima), em subclavia D (origem e segmento médio) e em AFCD, foi aplicado o teste t-pareado, sendo que a mesma análise foi realizada para os valores do CMI da CCE. A análise de concordância entre o padrão-ouro e as demais medidas foi realizada através do Método de Bland & Altman³⁹ e pelo coeficiente de correlação de concordância (coeficiente de Lin). O coeficiente de correlação de concordância (CCC) mede a coincidência da linha de regressão dos dados com a linha de concordância perfeita (45 graus) e combina um componente de precisão (o coeficiente de correlação de Pearson) e um de acurácia. Quando o valor do coeficiente de Lin é igual a um, significa que a reta de regressão está exatamente sobre a reta de concordância perfeita. A estratégia de Bland & Altman inclui a construção de um gráfico de concordância (média *versus* diferença) e o cálculo do limite de concordância. Mediante esta técnica é possível avaliar visualmente a concordância e a magnitude das diferenças com o intervalo de confiança de 95,0% para as observações. Também foi aplicado o teste t-pareado para a comparação entre essas medidas. Valores do *p* abaixo de 0,05, considerou-se que as médias são estatisticamente diferentes.



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

Características da amostra

A casuística foi constituída por 70 casos com Aids e 70 controles. Os casos foram pareados por idade e sexo com os controles, sendo 60% da população do sexo masculino, a média de idade dos casos de 40,5 anos e dos controles de 40,8 anos. No grupo dos pacientes com Aids todos tinham pelo menos cinco anos de diagnóstico e de tratamento com antirretroviral (ARV). O tempo médio de diagnóstico do HIV foi de 104,9 meses (variou de 60 a 228 meses). O tempo médio de tratamento foi de 97,9 meses (variou de 60 a 180 meses). Quanto ao tipo de tratamento 47(67,1%) fizeram uso por mais de seis meses e 36(51,4%) estão em uso de IP atualmente.

Os indivíduos do estudo foram interrogados e avaliados quanto os fatores de risco clássicos de aterosclerose: HAS, tabagismo, obesidade, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia e também foram interrogados quanto aos antecedentes familiares de eventos cardiovasculares: IAM, angina, AVC ou DAOP. Na avaliação dos fatores de risco clássicos, observou-se que os casos e controles apresentam semelhança com relação ao tabagismo e HAS (Tabela 1). Na análise de homogeneidade entre os grupos percebe-se que estes são homogêneos em relação a idade, sexo, tabagismo e HAS (Tabela 1). As dosagens do colesterol e triglicerídeo foram mais elevadas nos casos, mas o IMC e a CA tiveram um maior percentual de normalidade neste grupo (64,3% e 85,7%, respectivamente) (Tabela 1).

**Tabela 1.** Perfil amostral da população estudada segundo os fatores de risco de aterosclerose e Análise de Homogeneidade.

Variáveis	Grupos					
	Caso		Controle		Total	
	n	%	n	%	n	%
Tabagismo	12	17,1	12	17,1	24	17,1
HAS	11	15,7	13	18,6	24	17,1
Colesterol Elevado	25	35,7	3	4,3	28	20,0
Triglicerídeo Elevado	32	45,7	4	5,8	36	25,9
IMC						
Normal (< 25)	45	64,3	30	42,9	75	53,6
Sobrepeso (25 – 29.9)	20	28,6	28	40,0	48	34,3
Obesidade (>= 30)	5	7,1	12	17,1	17	12,1
CA						
Normal	60	85,7	46	65,7	106	75,7
Alterado	10	14,3	24	34,3	34	24,3
Idade (anos) - Média ± DP	40,5 ± 6,0		40,8 ± 6,4		p=0,838	
Sexo Masculino	42	60,0	42	60,0	p> 0,999	
Tabagismo	12	17,1	12	17,1	p> 0,999	
HAS	11	15,7	13	18,6	p=0,654	
Colesterol Elevado	25	35,7	3	4,3	P< 0,001*	
Triglicerídeo Elevado	32	45,7	4	5,8	P< 0,001*	
IMC Elevado	25	35,7	40	57,1	P=0,027*	
CA Elavada	10	14,3	24	34,3	P=0,006*	

* estatisticamente significante

DP: Desvio Padrão

CA : Circunferência Abdominal

Na avaliação de antecedentes cardiovasculares 29 (41,4%) dos casos e 27 (38,6%) dos controles evidenciaram antecedentes cardiovasculares nos familiares, mas não houve diferença significativa entre os grupos (p=0,730 Qui-quadrado de Pearson).

A média do CD4 recente na população de infectados foi de 670,6 e a média da carga viral recente foi de 7.889,1, que foi calculada em 11 indivíduos infectados, pois os demais apresentaram carga viral indetectável.

RESULTADOS

Na população de 140 indivíduos estudados, 70 são portadores de Aids e 70 são do grupo controle.

O complexo médio-intimal não se encontrou espessado em nenhum indivíduo estudado, quando usado como referência a média da medida automática do CMI em CCD



(padrão-ouro). A média do CMI na carótida comum direita foi de 0,51mm (DP: 0,08) e na carótida comum esquerda foi de 0,53mm (DP: 0,09) (Tabela 2).

Tabela 2. Comparação dos grupos com relação às medidas do CMI em CCD e CCE (média automática)

	Grupo	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	p-valor
CMI CCD média automática	Caso	0,51	0,50	0,08	0,35	0,78	0,782
	Controle	0,51	0,48	0,08	0,41	0,75	
CMI CCE média automática	Caso	0,52	0,52	0,09	0,35	0,73	0,181
	Controle	0,54	0,53	0,08	0,40	0,75	

Base: 140 pacientes

A comparação entre dois observadores com relação às medidas automáticas e manuais do CMI em CCD não mostrou diferença estatisticamente significativa. A média automática do pesquisador 1 em CCD foi de 0,49mm e do pesquisador 2 foi de 0,50mm. A média automática do pesquisador 1 em CCE foi de 0,50mm e do pesquisador 2 foi de 0,51mm neste grupo de 20 pacientes, sendo 10 casos e 10 controle ($p=0,780$ em CCD e $p=0,112$ em CCE), o que demonstra a reprodutibilidade e confiabilidade do método de investigação para dois observadores tecnicamente habilitados.

A comparação da medida do CMI média automática (padrão-ouro) em CCD foi realizada com a medida manual do CMI em CCD (média, máxima e mínima), com a medida do CMI na origem e segmento médio da subclávia direita e na AFCD. Na tabela 3, a comparação foi realizada nos casos e houve diferença estatisticamente significativa entre quase todas as comparações, exceto quando comparada a média automática de CCD com a medida manual mínima no mesmo local. Apesar de existir diferença estatisticamente significativa, do ponto de vista da avaliação clínica não existe variação significativa, pois esta foi menor que 0,10mm. A única variação de medida que tem significado clínico foi a observada na origem da subclávia direita (média automática em CCD 0,51mm *versus* 0,91mm) ($p<0,001$).



A comparação da medida do CMI média automática (padão-ouro) em CCE foi realizada com a medida manual do CMI em CCE (média, máxima e mínima) e com a medida do CMI em AFCE. Na tabela 3, a comparação foi realizada nos casos e houve diferença estatisticamente significativa entre quase todas as comparações, exceto quando comparada a média automática de CCE com a medida manual mínima no mesmo local.

Tabela 3 - Comparação dos valores do CMI usando a técnica de Bland-Altman, % das diferenças < 0,10 mm, coeficiente de correlação de concordância (CCC) – GRUPO CASO

	Média (DP)	Diferença média (I.C.95%)	Diferença < 0,10 mm (%)	CCC (I.C.95%)	p-valor
CCD média automática	0,51 (0,08)	-0,030	80,0%	0,581	0,010*
CCD média manual	0,53 (0,10)	[-0,18 ; 0,13]		(0,418 ; 0,708)	
CCD média automática	0,51 (0,08)	-0,072	65,7%	0,489	< 0,001*
CCD máxima manual	0,58 (0,09)	[-0,20 ; -0,06]		(0,346 ; 0,609)	
CCD média automática	0,51 (0,08)	0,008	87,1%	0,676	0,313
CCD mínima manual	0,50 (0,09)	[-0,12 ; 0,14]		(0,529 ; 0,784)	
CCD média automática	0,51 (0,08)	-0,400	7,1%	0,019	< 0,001*
Subclávia D origem	0,91 (0,18)	[-0,75 ; -0,04]		(0,002 ; 0,053)	
CCD média automática	0,51 (0,08)	-0,050	60,0%	0,334	< 0,001*
Subclávia D média	0,56 (0,13)	[-0,28 ; 0,19]		(0,158 ; 0,489)	
CCD média automática	0,51 (0,08)	-0,040	58,6%	0,215	0,019*
AFCD	0,55 (0,12)	[-0,28 ; 0,21]		(0,015 ; 0,398)	
CCE média automática	0,52 (0,09)	-0,044	80,0%	0,675	< 0,001*
CCE média manual	0,57 (0,08)	[-0,16 ; 0,07]		(0,545 ; 0,774)	
CCE média automática	0,52 (0,09)	-0,089	52,9%	0,518	< 0,001*
CCE máxima manual	0,61 (0,09)	[-0,21 ; 0,03]		(0,391 ; 0,626)	
CCE média automática	0,52 (0,09)	-0,002	85,7%	0,712	0,787
CCE mínima manual	0,52 (0,09)	[-0,13 ; 0,12]		(0,574 ; 0,810)	
CCE média automática	0,52 (0,09)	-0,040	58,6%	0,207	0,002*
AFCE	0,57 (0,10)	[-0,28 ; 0,19]		(0,001 ; 0,398)	

Base: 70 casos - * estatisticamente significativa

DP – Desvio Padrão; I.C.95% - Intervalo de confiança de 95%

No gráfico 1 pode-se observar que existe uma concentração das medidas automáticas e manuais de CCD ao redor da média, sem muita dispersão, o que demonstra que não existe variação significativa entre as duas medidas; existe concordância entre elas.

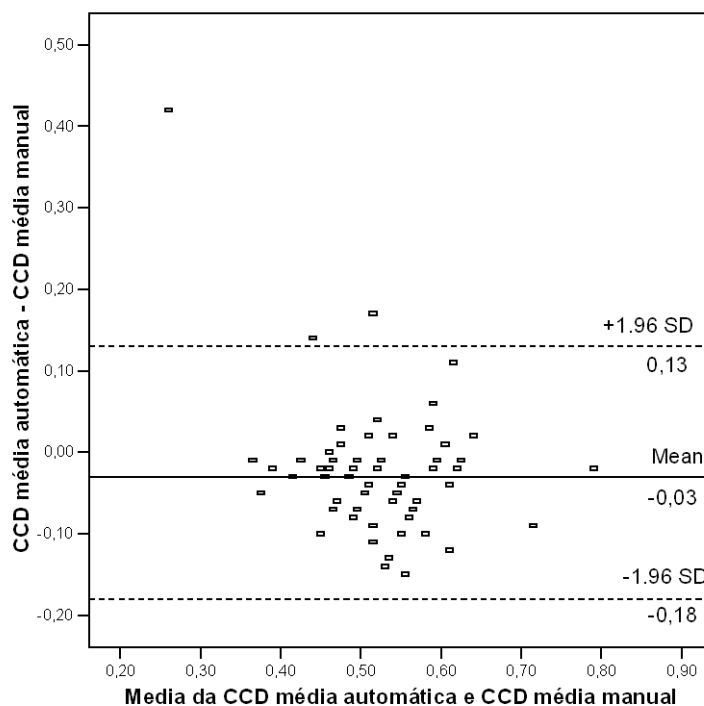


Gráfico1: Gráfico de Bland e Altman com suas respectivas diferenças médias (DM) e limites de concordância de 95% (LC), utilizando a medida do CMI em CCD média automática e média manual – Grupo CASO

A maior diferença encontrada nas comparações com o padrão-ouro foi com o valor do CMI medido na origem da subclávia e as demais medidas são semelhantes (Gráfico 2).

A máxima medida manual do CMI na CCE foi a que apresentou maior diferença quando comparada ao padrão-ouro, sendo visualizada no gráfico 3.

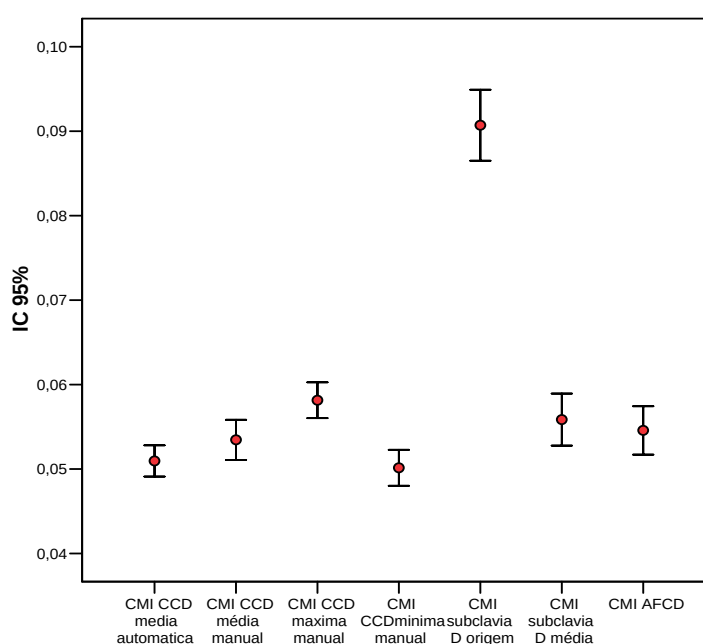


Gráfico 2 – Intervalo de Confiança de 95% para as médias dos valores do CMI medido em CCD média automática, CCD média manual, CCD máxima manual, CCD mínima manual, Subclávia D origem, Subclávia D média e AFCD – Grupo CASO

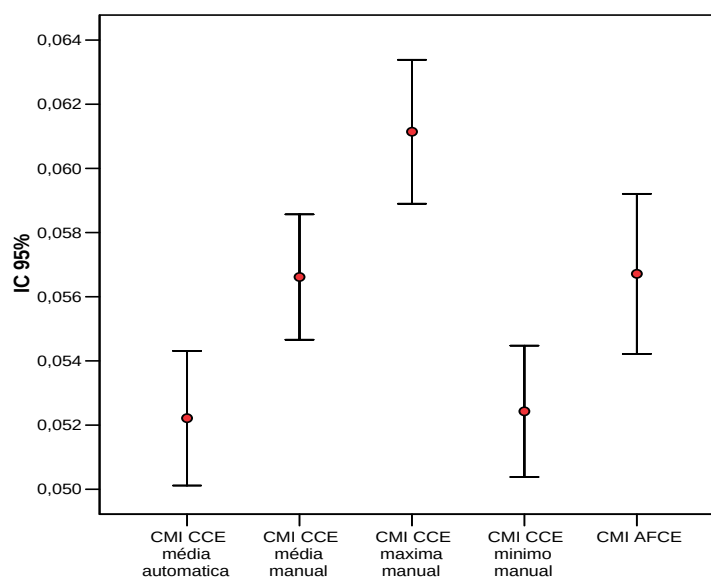


Gráfico 3 – Intervalo de Confiança de 95% para as médias dos valores do CMI medido em CCE média automática, CCE média manual, CCE máxima manual, CCE mínima manual e AFCE – Grupo CASO



Analisando na tabela 4, com os resultados do grupo controle, conclui-se que existe diferença estatisticamente significativa entre os valores obtidos do CMI medido na CCD pela média automática com relação a todas às outras medidas do CMI (CCD média, máxima e mínima manual, origem da subclávia D, segmento médio da subclávia D e AFCD).

A tabela 4 apresenta também os resultados do grupo controle, onde conclui-se que existe diferença estatisticamente significativa entre os valores obtidos do CMI medido na CCE pela média automática com relação às outras medidas manuais do CMI em CCE (média e máxima) e em AFCE, com exceção da medida manual mínima na CCE, onde a diferença não foi relevante.

Tabela 4 - Comparação dos valores do CMI usando a técnica de Bland-Altman, % das diferenças < 0,10 mm, coeficiente de correlação de concordância (CCC) – GRUPO CONTROLE

	Média (DP)	Diferença média (I.C.95%)	Diferença < 0,10 mm (%)	CCC (I.C.95%)	p-valor
CCD média automática	0,51 (0,08)	-0,048	78,6%	0,732	< 0,001*
CCD média manual	0,56 (0,10)	[-0,15 ; 0,05]		(0,632 ; 0,814)	
CCD média automática	0,51 (0,08)	-0,088	54,3%	0,566	< 0,001*
CCD máxima manual	0,60 (0,11)	[-0,21 ; 0,03]		(0,452 ; 0,662)	
CCD média automática	0,51 (0,08)	-0,017	91,4%	0,782	0,017*
CCD mínima manual	0,53 (0,10)	[-0,13 ; 0,09]		(0,678 ; 0,855)	
CCD média automática	0,51 (0,08)	-0,460	0,0%	0,038	< 0,001*
Subclávia D origem	0,97 (0,18)	[-0,79 ; -0,13]		(0,009 ; 0,066)	
CCD média automática	0,51 (0,08)	-0,070	58,6%	0,298	< 0,001*
Subclávia D média	0,58 (0,11)	[-0,27 ; 0,14]		(0,121 ; 0,457)	
CCD média automática	0,51 (0,08)	-0,070	48,6%	0,188	< 0,001*
AFCD	0,58 (0,13)	[-0,33 ; 0,19]		(0,012 ; 0,352)	
CCE média automática	0,54 (0,08)	-0,044	84,3%	0,770	< 0,001*
CCE média manual	0,59 (0,09)	[-0,13 ; 0,04]		(0,674 ; 0,841)	
CCE média automática	0,54 (0,08)	-0,084	54,3%	0,582	< 0,001*
CCE máxima manual	0,63 (0,10)	[-0,19 ; 0,02]		(0,466 ; 0,678)	
CCE média automática	0,54 (0,08)	-0,007	90,0%	0,801	0,296
CCE mínima manual	0,55 (0,09)	[-0,12 ; 0,10]		(0,702 ; 0,869)	
CCE média automática	0,54 (0,08)	-0,040	67,1%	0,454	< 0,001*
AFCE	0,58 (0,11)	[-0,22 ; 0,15]		(0,268 ; 0,607)	

Base: 70 controles - * estatisticamente significativa

DP – Desvio Padrão; I.C.95% - Intervalo de confiança de 95%

O gráfico 4 demonstra que no grupo controle não existe variação significativa entre as medidas automáticas e manuais em CCD; existe concordância entre elas.

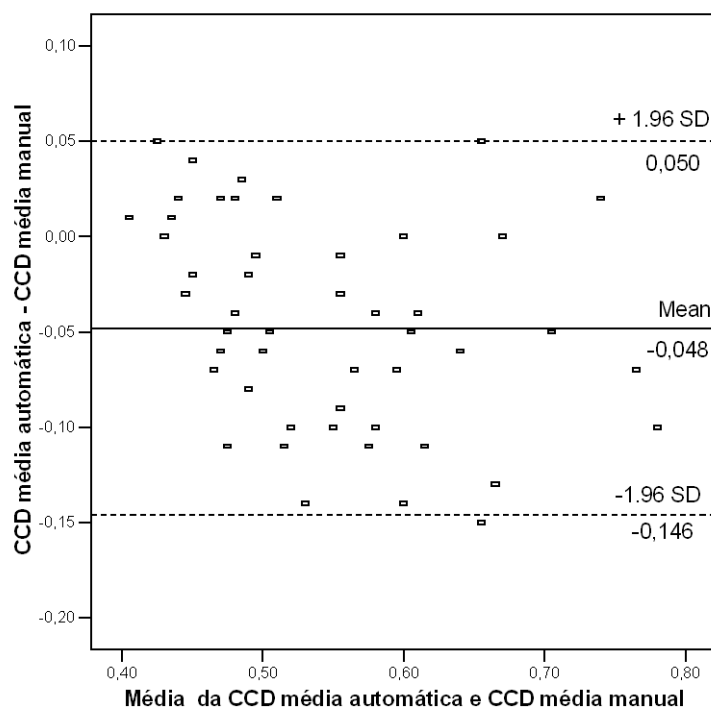


Gráfico 4: Gráfico de Bland e Altman com suas respectivas diferenças médias (DM) e limites de concordância de 95% (LC), utilizando a medida do CMI em CCD média automática e média manual – Grupo CONTROLE

Diferença estatisticamente e clinicamente significativa foi encontrada apenas com o valor do CMI medido na origem da subclávia direita em relação às outras medidas. Esses resultados são visualizados no gráfico 5.

A máxima medida manual do CMI na CCE foi a que apresentou maior diferença quando comparada ao padrão-ouro, sendo visualizada no gráfico 6.

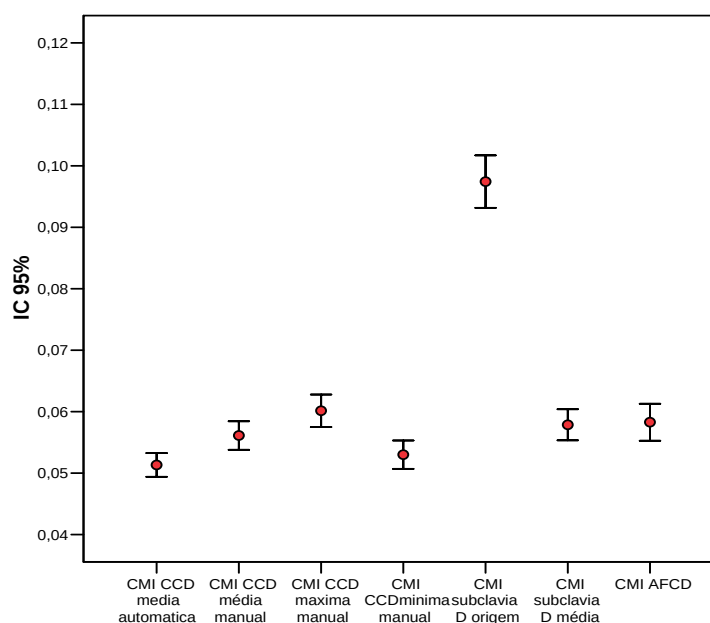


Gráfico 5 – Intervalo de Confiança de 95% para as médias dos valores do CMI medido em CCD média automática, CCD média manual, CCD máxima manual, CCD mínima manual, Subclávia D origem, Subclávia D média e AFCD – Grupo CONTROLE

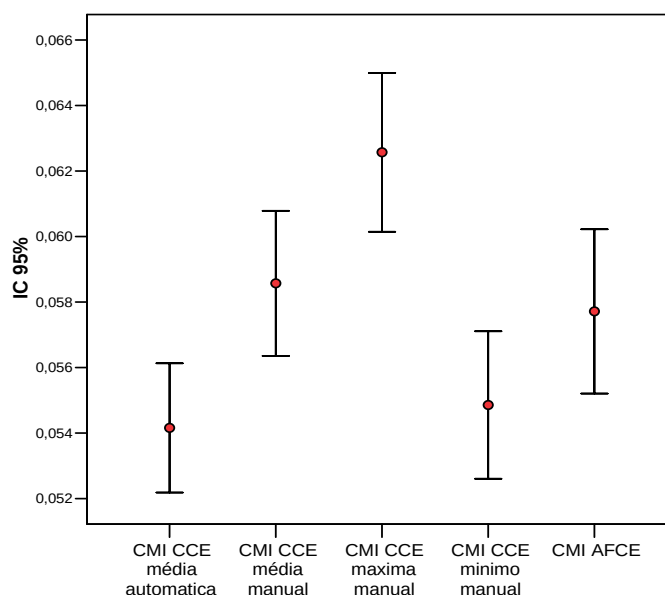


Gráfico 6 – Intervalo de Confiança de 95% para as médias dos valores do CMI medido em CCE média automática, CCE média manual, CCE máxima manual, CCE mínima manual e AFCE – Grupo CONTROLE



DISCUSSÃO

A identificação de alterações parietais nas artérias de indivíduos assintomáticos pode proporcionar um controle mais rigoroso dos fatores de risco cardiovasculares, com o objetivo de prevenir evento coronariano futuro³². No presente estudo a medida automática do CMI das carótidas comuns direita e esquerda, estudada por ultrassonografia Doppler (padrão-ouro), não demonstrou espessamento do complexo nem nos casos nem nos controles.

Maggi *et al.* avaliaram pacientes com HIV e defendem a hipótese de que o CMI é mais espessado no grupo portador do HIV, que o uso do IP é a causa deste espessamento e que as lesões encontradas nestes pacientes são similares à arterite e substancialmente diferentes das placas de aterosclerose.^{11,22,26,27,40} O presente estudo não confirma esta hipótese de espessamento nos pacientes com HIV. Nos 70 pacientes estudados não foi encontrado espessamento nas carótidas comuns, apesar dos mesmos apresentarem também fatores de risco clássicos para aterosclerose, tendo inclusive mais hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia do que o grupo controle. Uma possível justificativa para não encontrar a falta de espessamento do CMI nesta população é o fato dela ser jovem (média de 40,5 anos), ter longo tempo de tratamento (média 97,9 meses), ter menos fatores de risco para aterosclerose que em outros estudos e encontrar-se clinicamente estável (84% apresentam CV atual indetectável com média de CD4 atual de 670,6) com menor agressão do endotélio.

O estudo atual também não confirma os achados ultrassonográficos de alterações parietais compatíveis com arterite, uma vez que em nenhum dos 70 pacientes estudados foi evidenciada lesão compatível com este diagnóstico.

Autores estudaram por ultrassonografia o CMI em coorte prospectiva e multicêntrica de 423 pacientes com HIV e concluíram que apenas os fatores de risco cardiovasculares convencionais tinham associação independente com o aumento do complexo. A média do CMI nas carótidas nesta coorte foi de 0,54 mm (variando de 0,50-0,60)⁴¹. Na população do



presente estudo a média do CMI foi de 0,51mm na CCD e 0,53 mm na CCE, separando em casos e controles a média na CCD foi de 0,51mm nos dois grupos e na CCE foi de 0,52mm nos casos e 0,54mm nos controles. Estes achados foram semelhantes aos da coorte de Mercié *et al.* e os fatores de risco também foram semelhantes.⁴¹

Freire *et al.* Observaram que o tempo médio para a medida do CMI manual foi significativamente maior do que o tempo para medida automática (57,30s *versus* 2,52s) ($p < 0,05$). Não houve erro sistemático entre os métodos. Apesar das medidas automáticas e manuais serem métodos seguros e reprodutíveis, a técnica automática é mais rápida, com menos variação e menos subjetividade entre os observadores. O coeficiente de variação foi de 9,68% para a média da medida em carótida interna, 6,34% para a média da medida em carótida comum e 6,10% para a média da medida na bifurcação carotídea. Mais do que 85% da diferença absoluta entre as medida automática e manual foram abaixo de 0,1mm e em torno de 70% abaixo de 0,05mm. Houve concordância interobservador sem erro sistemático. A população do estudo foi de 43 mulheres, participantes de um estudo clínico sobre o efeito do diabetes gestacional na aterosclerose subclínica.⁴

No estudo atual não houve contagem do tempo da medida automática *versus* manual, mas o tempo para a medida manual foi consideravelmente maior. Quando comparada, a medida da média automática na CCD com a média, máxima e mínima manual no mesmo sítio, houve diferença estatisticamente significativa, exceto na comparação com a mínima manual. Apesar da diferença existir, do ponto de vista da avaliação clínica, não há variação significativa, pois esta ocorre na terceira casa decimal, o que não deve ser valorizada.^{42,43} A média da medida automática em CCD no grupo de casos foi de 0,51mm e manual foi 0,53mm, não havendo relevância clínica nesta diferença. A média automática da CCD também mostrou diferença estatística em relação a outros sítios de medição (origem e segmento médio da subclávia direita e AFCD), sendo clinicamente significativa apenas a



diferença em relação a origem da subclávia direita (0,51mm *versus* 0,91mm) ($p < 0,001$). A média automática da CCD no grupo controle também mostrou diferença estatisticamente significativa em relação às medidas de comparação, mas a única diferença com significado clínico ocorreu com relação ao segmento de origem da subclávia direita. Nos gráficos 2 e 5 é possível observar que todas as medidas ficam agrupadas em um mesmo nível, exceto a medida na origem da subclávia direita. Adotando-se como referência para limite clínico de aceitação de concordância uma variação de menos que 0,1mm,³⁹ observa-se no presente estudo, que a única diferença com relevância clínica, foi a medida da subclávia direita na origem. Para este resultado foram consideradas todas as comparações automáticas *versus* manuais em casos e controles, adotando como padrão a média da medida automática em CCD. Oitenta por cento da diferença absoluta entre as medidas automática e manual foi abaixo de 0,10mm quando comparada a média automática em CCD com a manual no mesmo sítio no grupo de casos; o mesmo ocorreu em CCE (automática *versus* manual). Oitenta por cento da diferença absoluta foi $< 0,10$ mm quando comparada a média automática e a média manual em CCD e CCE, mostrando que não houve diferença significativa entre as técnicas (tabela 3).

Nas comparações das medidas em CCE no grupo de casos e de controles, analisando-se os gráficos 3 e 6, observa-se que a média automática ficou mais próxima da mínima manual e mais distante da máxima manual, mas considerando que houve uma variação de menos de 0,1mm³⁹ não houve relevância clínica nesta variação no presente estudo.

Em estudo de 106 pacientes Engelhorn *et al.* testaram a associação da medida do CMI na carótida e na origem da subclávia direita. Sugerem que o CMI em origem de subclávia direita pode ser um marcador mais precoce de espessamento. O ponto de corte, pela curva ROC para o CMI na origem da subclávia direita que melhor classifica o espessamento foi de 0,7mm. Comparando este com o padrão de referência (0,8mm) nas carótidas observou-se sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, negativo e acurácia de 91%, 27%,



66%, 65% e 66%, respectivamente³². No estudo atual a medida na origem da subclávia demonstrou espessamento estatisticamente e clinicamente significativo em relação ao padrão-ouro e com relação aos outros sítios, mas este achado ocorreu no grupo de casos e de controles. A importância clínica deste achado ainda necessita de estudos complementares para que se possa afirmar que a medida na origem da subclávia é um marcador mais precoce. A possível explicação para este espessamento seria a presença de maior angulação deste vaso em relação à carótida e assim a maior velocidade aumenta a força de cisalhamento e por consequência provoca espessamento.⁴⁴ É necessário estudo anátomo-patológico comparativo do segmento de subclávia com a carótida. Seria importante também a correlação destes achados com os fatores de risco de aterosclerose e com o risco efetivo de evento cardiovascular, pois a real finalidade do estudo do CMI é ser preditor de evento cardíaco futuro. O coeficiente de correlação entre o CMI em subclávia e carótida no estudo de Engelhorn *et al.* foi de 0,31, sendo este baixo, assim como a especificidade de 27%, o VPP de 66%, o VPN de 65% e a acurácia de 66%³². Estudos complementares são necessários.

CONCLUSÃO

Comparando a medida da média automática da CCD com as medidas manuais não houve variação clinicamente significativa (menos de 0,1mm). Comparando a medida da média automática da CCD com outros sítios (origem e segmento médio da subclávia e femoral comum) a diferença foi estatisticamente e clinicamente significativa apenas na origem da subclávia direita.

Como o espessamento do CMI na origem de subclávia direita ocorreu em casos e controles estudos complementares são necessários para confirmar se este é realmente um sítio de detecção mais precoce em relação à carótida.



Enfim, a avaliação do CMI da carótida por medida automática ou manual e também nos outros sítios, como em segmento médio da subclávia e em femoral comum, revelam resultados similares em pacientes com Aids sob TARV e em indivíduos sem a infecção.

AGRADECIMENTOS

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

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

REFERÊNCIAS

1. Dedola M, Godoi E, Coppé G, et al. Risk factors management in 5708 ambulatory patients suffering from peripheral vascular disease followed in urban practice. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2005;98:1177–1188.
2. Kung HC, Hoyert DL, Xu J, et al. Deaths: final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep*. 2008;56:1–120.
3. Ministério da Saúde. Estatísticas Vitais. 2006. Brasília. [citado 2009 mai 02]. Disponível em: <http://www.w3.datasus.gov.br/>.
4. Freire CMV, Ribeiro AL, Barbosa FB, et al. Comparison between automated and manual measurements of carotid intima-media thickness in clinical practice. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:811–817.
5. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:75–80.



6. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:93–111.
7. Kanter SD, Algra A, Van Leeuwen MS, et al. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke.* 1997;28: 665–671.
8. Godoi ETAM, Barbosa AD, Godoi JTAM, et al. Envolvimento macrovascular e esclerose sistêmica. *J Vasc Bras.* 2009;8:65–75.
9. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Results from DAD study. *AIDS.* 2003;17:1179–1193.
10. Grover SA, Coupal L, Gilmore N, et al. Impact of dyslipidemia associated with Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) on cardiovascular risk and life expectancy. *Am J Cardiol.* 2005;95:586–91.
11. Depairon M, Chessex S, Sudre P, et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals-focus on protease inhibitor therapy. *AIDS.* 2001;15:329–334.
12. Maggi P, Serio G, Epifani G, et al. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS.* 2000;14:F123–F128.
13. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2007;356:1723–1735.
14. Simon A, Gariepy J, Chironi G, et al. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2002;20:159–169.



15. Bots ML, Evans GW, Riley WA, et al. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies design options, progression rates, and sample Size considerations: a point of view. *Stroke*. 2003;34:2985–2994.
16. de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:III33-8.
17. Barros FS, Pontes SM. Doença carotídea aterosclerótica. In: Engelhorn CA, Morais Filho D, Barros FS, editores. Guia prático de ultra-sonografia vascular. 1ª ed. Rio de Janeiro: Dilivros; 2007. p.17-37.
18. Mackinnon AD, Jerrard-Dunne P, Sitzler M, et al. Rates and determinants of site-specific progression of carotid artery intima-media thickness: the carotid atherosclerosis progression study. *Stroke*. 2004; 35:2150–2154.
19. Stein JH, Fraizer MC, Aeschlimann SE, et al. Vascular age: integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. *Clin Cardiol*. 2004;27:388–392.
20. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, et al. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med*. 2005;257:430–437.
21. Lekakis JP, Papamichael CM, Cimponeriu AT, et al. Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2000; 85:949–952.
22. Maggi P, Lillo A, Perilli F, et al. Colour-Doppler ultrasonography of carotid vessels in patients treated with antirretroviral therapy: a comparative study. *AIDS*. 2004;18:1023–1028.
23. Allison MA, Tiefenbrun J, Langer RD, et al. Atherosclerotic calcification and intimal medial thickness of the carotid arteries. *Int J Cardiol*. 2005;103:98–104.



24. Currier JS, Kendall MA, Zackin R, et al. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS*. 2005;19:927–933.
25. Mercié P, Thiébaud R, Aurillac-Lavignolle V, et al. Carotid intima-media thickness is slightly increased over time in HIV-1-infected patients. *HIV Med*. 2005;6:380–387.
26. Maggi P, Perilli F, Lillo A, et al. An ultrasound-based comparative study on carotid plaques in HIV-positive patients vs. atherosclerotic and arteritis patients: atherosclerotic or inflammatory lesions? *Coron Artery Dis*. 2007;18:23–29.
27. Maggi P, Perilli F, Lillo A, et al. Rapid progression of carotid lesions in HAART-treated HIV-1 patients. *Atherosclerosis*. 2007;192:407–412.
28. Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E, et al. For the Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation*. 1995; 92: 1758–1764.
29. De Groot E, Jukema JW, Swijndregt ADMV, et al. B-Mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings: A Report of regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1561–1567.
30. de Groot E, Zwinderman AH, van der Steen AF, et al. Variance components analysis of carotid and femoral intima-media thickness measurements. *Ultrasound Med Biol*. 1998;24:825–832.
31. Held C, Hjerdahl P, Eriksson SV, et al. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 2001;22:62–72.



32. Engelhorn CA, Engelhorn AL, Cassou MF, et al. Espessamento médio-intimal na origem da artéria subclávia direita como marcador precoce de risco cardiovascular. *Arq Bras de Cardiol.* 2006; 87:609–614.
33. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986;74:1399–1406.
34. Touboul PJ, Prati P, Adrai V, et al. Use of monitoring software to improve the measurement of carotid wall thickness by B-mode imaging. *J Hypertens Suppl.* 1992;10:S37–41.
35. Touboul PJ, Vicaud E, Labreuch J, et al. Design, baseline characteristics and carotid intima-media thickness reproducibility in PARC study. *Cerebrovascular Dis.* 2005; 19: 57–63.
36. Sarno F, Monteiro CA. Importância relativa do índice de massa corporal e da circunferência abdominal na predição da hipertensão arterial. *Rev Saude Pública.* 2007;41:788–796.
37. Guimarães ICB, de Almeida AM, Santos AS, et al. Pressão arterial: efeito do Índice de massa corporal e da circunferência abdominal em adolescentes. *Ar Bras Cardiol.* 2008; 90:426–432.
38. Labropoulos N, Ashraf Mansour M, Kang SS, et al. Viscoelastic properties of normal and atherosclerotic carotid arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000;19:221–225.
39. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement; *Lancet.* 1986;1:307–310.
40. Maggi P, Maserati R, Antonelli G. Atherosclerosis in HIV patients: a new face for an old disease? *Aids Rev.* 2006;8:204–249.



41. Mercié P, Thiébaud R, Lavignolle V, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Ann Med*. 2002;34:55–63.
42. Persson J, Stavenow L, Wikstrand J, et al. Noninvasive quantification of atherosclerotic lesions. Reproducibility of ultrasonographic measurement of arterial wall thickness and plaque size. *Arterioscler Thromb*. 1992;12:261–266.
43. Puchner S, Reiter M, Baros C, et al. Assessment of intima-media thickness of carotid arteries: evaluation of an automated computer software. *Neuroradiology*. 2008;50:849–853.
44. Lopes OU. Estudo das doenças vasculares periféricas a partir da dinâmica dos fluidos. In: Maffei FHA, Lastória S, Yoshida WB, et al, eds. *Doenças vasculares periféricas*. 3ª ed., Rio de Janeiro: Medsi; 2002. p.217–231.

Artigo Original 3



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

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

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

¹Doutoranda em Cirurgia, CCS-UFPE, Especialista em Angiologia pela Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular, Especialista em USG Doppler pelo Colégio Brasileiro de Radiologia e pela Universidade Paul Sabatier-Toulouse – França.

²Prof. Titular de Cirurgia Pediátrica do Departamento de Cirurgia do CCS, UFPE.

³Profa. Associada do Departamento de Medicina Clínica do CCS, UFPE.

⁴Profa. Adjunta do Departamento de Medicina Clínica do CCS, UFPE.

⁵Prof. Assistente da UPE, Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

⁶Cardiologista, Especialista em Epidemiologia pela FioCruz. Doutoranda do Programa de Medicina Tropical

⁷Aluna da Graduação do Curso de Medicina da UFPE

⁸Estatística, Especialista em Epidemiologia pela FSP-USP

Endereço: Rua Marquês de Tamandaré, 162 – apto. 1402 – Poço da Panela – Recife-PE-
52061-170 – Fone: (81) 3442-9910 – (81) 9128-8887
e-mail:godoiemmanuelle@hotmail.com

[†] Artigo formatado conforme Jornal Vascular Brasileiro foi submetido para avaliação do Conselho Editorial – <http://jvascbr@terra.com.br> (Anexo 5)



RESUMO

Introdução: Considerando que a detecção precoce de aterosclerose nos indivíduos com vírus da imunodeficiência humana (HIV) possibilitaria tratar previamente pacientes com maior risco de desenvolver eventos cardiovasculares, o estudo ora proposto visa identificar precocemente a prevalência de aterosclerose através do espessamento do complexo médio-intimal (CMI) das carótidas comuns e do índice tornozelo-braço (ITB). Estas medidas foram relacionadas com os fatores de risco clássicos de aterosclerose e os fatores específicos dos infectados pelo HIV (tempo de doença, tempo de tratamento, tipo de tratamento, tipo de terapia antirretroviral utilizada, CD4 e carga viral-CV).

Métodos: : Setenta casos infectados com o HIV foram avaliados através da medida automática do CMI nas carótidas e do ITB. Considerou-se os fatores de risco clássicos de aterosclerose (idade, sexo, HAS, tabagismo, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, obesidade e história familiar de evento cardiovascular), as medidas antropométricas e as variáveis relacionadas ao HIV. O nível de significância assumido foi de 5%.

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

Conclusão: Indivíduos jovens, sob uso de terapia antirretroviral por cinco anos ou mais não apresentaram espessamento do CMI ou aumento do ITB e não houve diferença do espessamento do CMI associada ao tipo de esquema antirretroviral utilizado ou nível de carga viral.

Descritores: Aterosclerose; Complexo médio-intimal; Índice tornozelo-braço; antirretroviral.



ABSTRACT

Introduction: If one consider that early detection of atherosclerosis in individuals with human immune deficiency virus (HIV) would enable the earlier treatment of patients at greater risk from cardiovascular events, this study was set out to identify precociously the prevalence of atherosclerosis caused by thickening of the intima-media complex - (IMC), of the common carotid arteries and of the ankle-brachial index (ABI). These measurements were associated with the classical risk factors of atherosclerosis and the specific factors of those infected by HIV (duration of disease, length of treatment, type of treatment, type of antiretroviral therapy used, CD4 and viral load -CV).

Methods: Seventy cases infected by HIV were selected and assessed by automatic measurement of the IMC in the carotids and of the ABI. The classical risk factors of atherosclerosis (age, gender, HAS, smoking, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, obesity and family history of cardiovascular events), anthropometric measurements and the variables related to HIV were taken into consideration. The adopted level of significance was 5%.

Results: The mean time of HIV diagnosis was 104.9 months, mean duration of treatment was 97.9 months. As regard to the type of treatment 47 (67.1%) made use of the protease inhibitor (PI) for more than six months and 36 (51.4%) are in use today. The ABI was increased in one patient (0.7%) and the IMC was not thickened in any individual. There was no significant association of the measurement of the IMC of the right common carotid (RCC) with any of the variables analyzed.

Conclusion: Young individual under the use of antiretroviral therapy for five years or more did not show increase in thickness of the IMC or increase in ITB, and there was no difference in the CMI thickness associated with the therapeutical scheme of antiretroviral used o the viral load.

Keywords: Atherosclerosis; Intima-media complex; Ankle-brachial index; antiretroviral.



INTRODUÇÃO

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

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

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

A terapia antirretroviral potente (TARV) produziu melhora na qualidade e aumento na expectativa de vida dos pacientes infectados pelo HIV¹²⁻¹⁵. Esta terapia, porém tem sido associada a uma variedade de efeitos adversos pró-aterogênicos e suas consequências muitas vezes são fatais^{3,16-19}. A mortalidade aumentada por eventos cardiovasculares em indivíduos jovens com HIV, muitas vezes sem fatores de risco clássicos para a aterosclerose, é motivo de preocupação e objeto de novos estudos^{1-3,20}. A gênese da aterosclerose nesses indivíduos não está completamente esclarecida. Alguns autores sugerem que a classe de medicação denominada de inibidores de proteases (IP) pode estar associada à aterosclerose precoce e



eventos cardiovasculares^{4,21,22}. Não está claro, porém qual a real contribuição da TARV e do HIV no aumento do risco de doença cardiovascular. Possíveis fatores desencadeantes são: o estado pró-inflamatório, determinado pela infecção viral; o efeito direto ou mediado por alterações metabólicas desencadeadas pelos antirretrovirais (ARV), particularmente os IP; ou o estado de imunodeficiência; ou ainda a associação destes.

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

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

O índice tornozelo-braço (ITB) é um método simples, não-invasivo, de alto valor preditivo para doença arterial periférica e tem associação significativa com o risco de mortalidade cardiovascular. É um bom método por ser inócuo, reprodutível, custo baixo, uso ambulatorial e validado na população geral^{15,33}. A redução do ITB a valores inferiores a 0,9 está associada a um significativo aumento do risco cardiovascular, particularmente por infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI), independente de outros fatores de risco^{34,35}. O aumento do ITB ($\geq 1,3$) deve-se mais à alteração de



complacência arterial do que à estenose, que seria responsável por uma diminuição do ITB. A alta prevalência do ITB elevado em pacientes com HIV pode ser mediada pelo envolvimento da elasticidade vascular assim como pela formação de placas de ateroma¹⁵.

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

MÉTODOS

Desenho do estudo

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

Para todos os pacientes foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE e do HAM. O Protocolo de Coleta de Dados foi



composto de questionário clínico, cujas informações foram obtidas diretamente com o paciente, bem como as medidas antropométricas, que foram realizadas por uma pesquisadora do grupo. As informações referentes ao tratamento da Aids foram obtidas do prontuário e complementadas com o relatório da farmácia. O exame ultrassonográfico e a medida do índice tornozelo-braço foram realizados por pesquisadora “cega” em relação às informações clínicas dos pacientes estudados.

Definição de fatores de risco clássicos de aterosclerose e de medidas antropométricas

Todos os pacientes do estudo foram interrogados quanto aos fatores de risco clássicos para aterosclerose: HAS, tabagismo, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, história familiar de evento cardiovascular – IAM, angina, AVC ou DAOP. Para avaliação de obesidade foi realizado o cálculo do índice de massa corpórea (IMC) e da circunferência abdominal (CA). Indivíduos com $IMC < 25Kg/m^2$ foram considerados normais; 25-29,9Kg/m², sobrepeso e acima de 30Kg/m² obesidade³⁶. Os valores de CA definidos como alterados foram $\geq 102cm$ para homens e $\geq 88cm$, para mulheres^{36,37}. Todos os indivíduos também foram interrogados quanto ao nível de escolaridade e à renda mensal.

Definição das medidas ultrassonográficas

A avaliação ultrassonográfica do complexo médio-intimal (CMI) das artérias carótidas foi realizada no modo B do equipamento Vivid i compacto da General Electric® (GE), sonda linear (4-10MHz). Os examinados foram estudados na posição supina com a cabeça sem elevação e virada para o lado oposto à sonda do ultrassom. As carótidas comuns foram avaliadas a uma distância de 1 a 3cm antes de suas bifurcações e as carótidas internas nos seus 2cm iniciais, ambas bilateralmente. A medida do CMI foi realizada na parede posterior do vaso estudado, em área livre de placa, e foi definida como sendo a distância entre



duas linhas ecogênicas representadas pela interface lúmen-íntima e média-adventícia da parede arterial. A medida automática do CMI foi realizada nas carótidas comuns direita e esquerda, com *software* que determina as medidas média, máxima e mínima (Figura 1). Neste mesmo sítio foram realizadas três medidas manuais, sendo possível o cálculo da média aritmética da medida manual na carótida comum direita e esquerda, bem como a medida máxima e mínima (Figura 2). Nas carótidas internas direita e esquerda foi realizada uma medida manual. Foi definido como padrão-ouro^{8,38} a média da medida automática da carótida comum direita (CCD). Como a população estuda tinha até 50 anos, o CMI foi considerado espessado se $> 0,8\text{mm}$ ³⁹. Considerou-se a presença de placa quando demonstrado um espessamento do CMI $> 1,5\text{mm}$ ^{8,40}.

O índice tornozelo-braço (ITB) foi calculado após aferição da pressão nos tornozelos direito e esquerdo, que foi realizada sob visão direta das artérias. Para aferição da pressão arterial nos membros superiores (MMSS) e nos membros inferiores (MMII) foi utilizado aparelho esfigmomanômetro Becton Dickinson[®], com braçadeira de 12cm de largura e comprimento variando de 29 a 40cm e aparelho de ultrassonografia Doppler colorido compacto da marca GE, modelo Vivid i. O paciente permaneceu em posição supina após a avaliação ultrassonográfica das carótidas, sendo então aferida a pressão nos MMSS. Foi em seguida realizada avaliação segmentar, por ultrassonografia Doppler, das artérias tibial posterior e dorsal do pé direita e esquerda e todos os indivíduos apresentaram fluxo trifásico. Procedeu-se então à aferição das pressões nos tornozelos direito e esquerdo nas artérias tibiais posteriores. O ITB foi calculado dividindo a pressão sistólica do tornozelo pela maior pressão sistólica braquial. O valor do ITB considerado como normal foi de 0,9 a 1,3; sendo $>1,3$ artérias incompressíveis e $<0,9$ DAOP^{34,35}.

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



Figura 1. Medida automática do CMI em CCD

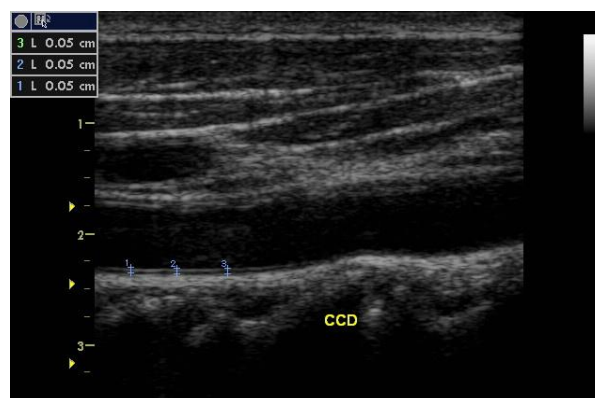


Figura 2. Medida manual do CMI em CCD

Definição das variáveis relacionadas ao HIV

As variáveis estudadas para posterior correlação com a média da medida do CMI em CCD foram: tempo de HIV, tempo de tratamento com ARV, uso de ARV com IP, uso irregular de ARV, uso de IP por mais de seis meses, classe atual de ARV, tipo de esquema ARV atual, carga viral (CV) atual, maior CV, CD4 recente, menor CD4 e número de esquemas já utilizados. O tempo de diagnóstico do HIV foi considerado em meses e todos tinham pelo menos 60 meses de diagnóstico, sendo o tempo dividido em quatro períodos (60 a 84 meses, 85 a 108 meses, 109 a 132 meses e mais de 132 meses). O tempo de tratamento com ARV foi considerado em meses e todos tinham pelo menos 60 meses de tratamento. O uso de ARV com IP, o uso irregular de ARV e o uso de IP por mais de seis meses foram variáveis qualitativas e as informações foram obtidas nos prontuários e no relatório da farmácia. A classe atual de ARV usada para o tratamento foi dividida em quatro grupos: 2ITRN + 1ITRNN; 2ITRN + 1IP; ITRN + ITRNN + IP e outros. O tipo de esquema atual



também pode ser subdividido: esquemas contendo IP com ritonavir (IP/r), esquemas contendo IP sem ritonavir (IP s/r) e esquemas sem IP.

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

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

Análise estatística

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

Para comparação dos valores do CMI na CCD média automática com as variáveis quantitativas foi aplicado o coeficiente de correlação de Pearson e para as qualitativas foi utilizado o teste t-Student e análise de variância (ANOVA).

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



Características da amostra

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

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



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

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

Base: 70 pacientes

DP: Desvio Padrão

CA: Circunferência abdominal

RESULTADOS

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

O complexo médio-intimal não se encontrou espessado em nenhum indivíduo estudado. A média do CMI na carótida comum direita foi de 0,51mm (DP: 0,08) e na carótida comum esquerda foi de 0,52mm (DP: 0,09).

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

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

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

Base: 70 pacientes com HIV

Na tabela 3 estão descritas as variáveis específicas relacionadas ao HIV. A média da CV valor recente foi calculada apenas em 11 pacientes, pois os demais tinham a CV atual indetectável e esta foi de 7.889,09. Sessenta e três pacientes apresentaram média da maior CV de 153.692,00; os sete restantes sempre apresentaram CV indetectável.

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

Variáveis	n	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Tempo HIV (meses)	70	104,91	102,00	34,11	60	228
Tempo Tratamento (anos)	70	8,16	8,00	2,62	5	15
Nº de esquemas	70	2,47	2,00	1,35	1	6
CD4 recente	70	670,57	627,50	321,35	88	1675
CD4 menor	70	175,07	151,50	123,80	5	642
CV valor recente	11	7.889,09	4.135,00	11.256,63	129	40.000
CV mais alta	63	153.692,00	804.00,00	195.888,37	640	750.000

Base: 70 pacientes com HIV

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

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

Variáveis	C.Correlação (p-valor)
Tempo HIV (meses)	0,047 (0,700)
Tempo Tratamento (meses)	0,030 (0,803)
Nº de esquemas	0,019 (0,879)
CD4 atual	0,093 (0,446)
CD4 menor	-0,087 (0,472)
CV recente	0,072 (0,833)
CV mais alta	0,082 (0,522)

Anova

Observa-se que nas tabelas 5, 6 e 7 o tipo de esquema adotado e a carga viral não interferem no CMI. Considerando que com $p < 0,10$ existe uma tendência estatística, na tabela 6 a comparação da média automática do CMI da CCD com a classe atual de ARV utilizada o CMI foi mais espessado na classe ITRN + ITRNN + IP (0,56mm) e na classe outros (0,56mm) e a média geral foi de 0,51mm ($p=0,081$). Estas duas classes foram as que tinham menor número de pacientes e possivelmente com uma maior casuística esta tendência estatística poderia ser mais expressiva. Considerando esta mesma tendência estatística na tabela 7, comparando a média automática do CMI da CCD com a CV atual, o CMI foi menos



espesso nos grupos de CV baixa (0,46mm) e moderada (0,44mm) ($p=0,077$). Estes grupos também apresentavam uma menor população em relação ao grupo de CV indetectável e em uma maior casuística esta tendência estatística poderia ser mais expressiva.

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

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

p-valor = 0,890

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

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

p-valor = 0,081

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

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

p-valor = 0,077

Apenas dois pacientes apresentaram placa ateromatosa em CCD e nenhum em CCE. Não houve diferença estatisticamente significativa quando relacionada a presença de placa com o uso de IP *versus* sem IP, nem quando consideradas as variáveis relacionadas ao HIV. Seria necessário uma maior casuística com presença de placas para testar esta associação.



DISCUSSÃO

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

Autores sugerem que a TARV associada à dislipidemia e à resistência a insulina são comuns e persistem particularmente em pacientes tratados com IP. A patogênese dessa anormalidade metabólica não é totalmente esclarecida, mas envolve efeitos diretos do IP, lipodistrofia e fatores não relacionados ao tratamento²². No estudo atual 25 (35,7%) pacientes apresentam hipercolesterolemia e 32 (45,7%) hipertrigliceridemia. Quanto ao uso de IP no tratamento 47 (67,1%) fizeram uso por mais de seis meses e 36 (51,4%) estão em uso de IP atualmente, mas não foi identificado espessamento do CMI. Não foi confirmada a hipótese de que o IP provoca espessamento precoce do complexo no presente estudo, mesmo quando havia dislipidemia presente. Uma possível justificativa para a falta de espessamento do CMI e de alterações no ITB nesta população é o fato dela ser jovem (média de 40,5 anos) e ter menos fatores de risco para aterosclerose do que em outros estudos.

Pesquisadores defendem a hipótese de que a TARV induz a ativação da função endotelial. Desta forma tanto o próprio HIV, como a resposta imune do organismo de reconstituição e a TARV podem promover ativação prematura do endotélio⁴¹⁻⁴³. Por não ter sido encontrado espessamento do CMI no estudo atual ficou demonstrado que não existe uma associação do espessamento do complexo com o tempo de tratamento, o tipo de tratamento ou a presença do HIV. Todos os pacientes tinham diagnóstico de Aids e tratamento medicamentoso há pelo menos cinco anos. Vale salientar que esta população vem em tratamento há muito tempo (média 97,9 meses) e que 59 (84,0%) apresentam CV atual indetectável com média de CD4 atual de 670,6, o que demonstra que estes pacientes



encontram-se em sua maioria clinicamente estáveis. Desta forma o endotélio é menos agredido e esta é uma possível justificativa para o CMI não se apresenta espessado.

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

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

Autores concluíram que os fatores preditivos para baixo ITB foram idade, tabagismo, diabetes e CD4 abaixo de 200 células/ μ l⁴⁴. Outros pesquisadores não encontraram significativa associação com baixo ITB^{45,46}. Na análise univariada, Gutiérrez *et al.* observaram que houve



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

CONCLUSÃO

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

AGRADECIMENTOS

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

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.



REFERÊNCIAS

1. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular risk factors in HIV patients- association with antiretroviral therapy. Results from DAD study. *AIDS*. 2003;17:1179-93.
2. Bozkurt B. Cardiovascular toxicity with highly active antiretroviral therapy: review of clinical studies. *Cardiovasc Toxicol*. 2004;4:243-60.
3. Grover SA, Coupal L, Gilmore N, Mukherjee J. Impact of dyslipidemia associated with Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) on cardiovascular risk and life expectancy. *Am J Cardiol*. 2005;95:586-91.
4. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356:1723-35.
5. Kung HC, Hoyert DL, Xu J, Murphy SL. Deaths: final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep*. 2008;56:1-120.
6. Ministério da Saúde. Estatísticas Vitais. 2006. Brasília. [citado 2009 mai 02]. Disponível em: <http://www.w3.datasus.gov.br/>.
7. Freire CMV, Ribeiro AL, Barbosa FB, et al. Comparison between automated and manual measurements of carotid intima-media thickness in clinical practice. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:811-7.
8. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:75-80.
9. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:93-111



10. Kanter SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke*. 1997; 28:665-671.
11. Godoi ETAM, Barbosa AD, Godoi JTAM, et al. Envolvimento macrovascular e esclerose sistêmica. *J Vasc Bras*. 2009;8:65-75.
12. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatients Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338:853-60.
13. Lewden C, Chene G, Morlat P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antirretroviral therapy reach same mortality rates as the general popul. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46:72-7.
14. Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, et al. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antirretroviral therapy. *AIDS*. 2007;21:685-92.
15. Olalla J, Salas D, de la Torre J, et al. Ankle-brachial index in HIV infection. *AIDS Res Ther*. 2009;6:6.
16. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;23:35-43.
17. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem*. 2000;275:20251-4.
18. Bernal E, Masiá M, Padilla S, Gutiérrez F. High-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients: evidence for an association with HIV-1 viral load, antirretroviral therapy status, and regimen composition. *AIDS Patient Care STDS*. 2008;22:569-75.
19. Hsue PY, Hunt PW, Wu Y, et al. Association of abacavir and HIV disease factors with endothelial function in patients on long-term suppressive ART. In: Program and abstracts



- of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2009; Montreal. Abstract 723.
20. Depairon M, Chessex S, Sudre P, et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals-focus on protease inhibitor therapy. *AIDS*, 2001;15:329-34.
 21. Martínez E, García-Viejo MA, Blanco JL, et al. Impact of switching from human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. 2000; 31:1266-73.
 22. Carr A. Cardiovascular Risk Factors in HIV-Infected Patients. *JAIDS*. 2003;34:S73-S78.
 23. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hiperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*. 1999;353:2093-9.
 24. Martínez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999; 13:805-10.
 25. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, latic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: cntribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000;14:F25-F32.
 26. Lekakis JP, Papamichael CM, Cimponeriu AT, et al. Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2000;85:949-52.
 27. Maggi P, Lillo A, Perilli F, Maserati R, Chirianni A. Colour-Doppler ultrasonography of carotid vessels in patients treated with antirretroviral therapy: a comparative study. *AIDS*. 2004;18:1023-8.
 28. Allison MA, Tiefenbrun J, Langer RD, Wright CM. Atherosclerotic calcification and intimal medial thickness of the carotid arteries. *Int J Cardiol*. 2005;103:98-104.



29. Currier JS, Kendall MA, Zackin R, et al. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *Aids*. 2005;19:927-33.
30. Mercié P, Thiébaud R, Aurillac-Lavignolle V, et al. Carotid intima-media thickness is slightly increased over time in HIV-1-infected patients. *HIV Med*. 2005;6:380-7.
31. Maggi P, Perilli F, Lillo A, et al. An ultrasound-based comparative study on carotid plaques in HIV-positive patients vs. atherosclerotic and arteritis patients: atherosclerotic or inflammatory lesions? *Coron Artery Dis*. 2007;18:23-9.
32. Maggi P, Perilli F, Lillo A, et al. Rapid progression of carotid lesions in HAART-treated HIV-1 patients. *Atherosclerosis*. 2007;192:407-12.
33. Godoi ETAM, Barbosa AD, Godoi JTAM, et al. Estudo da macrovasculatura por ultrasonografia Doppler na esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol*. 2008;48:86-93.
34. Leger P, Boccalon H. Bilan d'une artériopathie des membres inférieurs (AMI). In: Boccalon H, editor. *Guide Pratique des Maladies Vasculaires*, 2^a ed. France: Masson; 2001. p.13-18.
35. Spácil J, Spácabilová J. The ankle-brachial blood pressure index as a risk indicator of generalized atherosclerosis. *Semin Vasc Med*. 2002;2:441-5.
36. Sarno F, Monteiro CA. Importância relativa do índice de massa corporal e da Circunferência Abdominal na predição da hipertensão Arterial. *Rev Saude Publica*. 2007;41(5):788-96.
37. Guimarães ICB, de Almeida AM, Santos AS, et al. Pressão arterial: efeito do Índice de massa corporal e da circunferência abdominal em adolescentes. *Ar Bras Cardiol*. 2008; 90:426-32.



38. Touboul PJ, Vicaud E, Labreuche J, et al. Correlation between the Framingham risk score and intima media thickness: the paroi artérielle et risque cardio-vasculaire (PARC) study. *Atherosclerosis*. 2007;192:363-9.
39. Engelhorn CA, Engelhorn AL, Cassou MF, et al. Espessamento médio-intimal na origem da artéria subclávia direita como marcador precoce de risco cardiovascular. *Arq Bras de Cardiol*. 2006; 87:609-14.
40. Labropoulos N, Ashraf Mansour M, Kang SS, Oh DS, Buckman J, Baker WH. Viscoelastic properties of normal and atherosclerotic carotid arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000;19:221-5.
41. Maggi P, Maserati R, Antonelli G. Atherosclerosis in HIV patients: a new face for an old disease? *Aids Rev*. 2006;8:204-9.
42. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation*. 2004;109:1603-8.
43. Mercié P, Thiébaud R, Lavignolle V, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Ann Med*. 2002;34:55-63.
44. Periard D, Cavassini M, Taffé P, et al. High prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*. 2008;46:761-7.
45. Bernal E, Masiá M, Padilla S, Hernández I, Gutiérrez F. Low prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected patients with multiple cardiovascular risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47:126-7.
46. Palacios R, Alonso I, Hidalgo A, et al. Peripheral arterial disease in HIV patients older than 50 years of age. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24:1043-6.



47. Gutiérrez F, Bernal E, Padilla S, Hernández I, Masiá M. Relationship between ankle-brachial index and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients. *AIDS*. 2008;22(11):1369-71.

Considerações finais

Este estudo teve grande importância por ter respondido todas as perguntas ao qual se propôs e trouxe benefício a população estudada, infectados pelo vírus da imunodeficiência humana, sujeitos à aterosclerose precoce e aos eventos cardiovasculares a ela associados. Foi possível a investigação minuciosa em todos os pacientes para detecção dessas alterações nos casos e nos controles. Ainda como ganho, a glândula tireóide, por estar próxima às estruturas estudadas, foi avaliada nos dois grupos, tendo sido dado o encaminhamento adequado para as alterações encontradas.

No estudo atual não houve alteração significativa do índice tornozelo-braço nem do complexo médio-intimal. Estes achados foram muito importantes, pois a população estudada, apesar do longo tempo de doença e de tratamento, vem clinicamente estável em sua maioria e sem sinal de aterosclerose mais precoce do que os indivíduos do grupo de controle. Fatores de risco clássicos de aterosclerose foram identificados nos dois grupos. O fato da população infectada pelo HIV ser jovem (média de idade de 40,5 anos) e apresentar poucos fatores de risco, quando comparada a populações de outros estudos, pode explicar o achado de alterações menos significantes.

O tipo de tratamento antirretroviral não teve influência na frequência média de espessamento do CMI.

Diferentes locais de medida como o segmento médio da subclávia e femoral comum foram semelhantes na avaliação do espessamento do CMI entre casos e controles.

O espessamento do CMI na origem de subclávia direita ocorreu em casos e controles e estudos complementares são necessários para confirmar se este é realmente um sítio de detecção mais precoce em relação à carótida.

Este é um tema muito importante que vem crescentemente sendo discutido na literatura, pois envolve Aids, complexo médio-intimal e índice tornozelo-braço. Novos estudos seguirão para que seja possível investigar o complexo médio-intimal em outras



populações com HIV. Diferentes estágios de doença, de tratamento e uma maior casuística podem trazer novas respostas. Estudo de Coorte para seguimento da população estudada no presente estudo certamente será importante para avaliar a evolução dos achados.

Anexos

Anexo 1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do
Centro de Ciências da Saúde da UFPE



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº. 289 /2009 - CEP/CCS

Recife, 01 de Outubro de 2009

Registro do SISNEP FR – 283772

CAAE – 0244.0.172.000-09

Registro CEP/CCS/UFPE Nº 246/09

Título: “Aterosclerose precoce detectada por ultra-sonografia Doppler em indivíduos infectados com vírus da imunodeficiência humana”

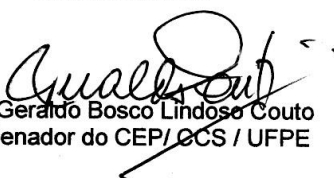
Pesquisadora Responsável: Emanuelle Tenório Albuquerque Madruga Godoi

Senhora Pesquisadora:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 29 de setembro de 2009.

Ressaltamos que o pesquisador responsável deverá apresentar um relatório ao final da pesquisa.

Atenciosamente


Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do CEP/CCS / UFPE

A
Doutoranda Emanuelle Tenório Albuquerque Madruga Godoi
Departamento de Medicina Tropical

Anexo 2 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Agamenon Magalhães

SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE
HOSPITAL AGAMENON MAGALHÃES

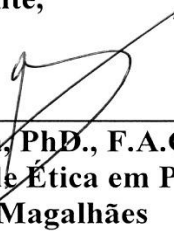
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP

Recife, 28 de agosto de 2009.

Prezada Investigadora

Informamos a Vsa., que foi aprovado na reunião do dia 26/08/2009, pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Agamenon Magalhães, o projeto de pesquisa, **“ATEROSCLEROSE PRECOCE DETECTADA POR ULTRASSONOGRAFIA DOPLER EM INDIVÍDUOS INFECTADOS COM O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA”**, conforme normas para pesquisa, envolvendo seres humanos resolução 196/96.

Atenciosamente,



Dr. Francisco Bandeira, PhD., F.A.C.E.
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Agamenon Magalhães

Anexo 3 – Instructions to Authors

International Journal of STD & AIDS Guidelines for Authors



INTERNATIONAL JOURNAL OF
STD & AIDS

Home Current issue Browse archive Alerts About the journal Feedback

[International Journal of STD & AIDS](#) > For authors

International Journal of STD & AIDS Guidelines for Authors

[SUBMIT YOUR ARTICLE ONLINE](#)

For details of benefits offered to RSM Press authors, please visit [our benefits page](#).

For details of our policy on depositing articles in institutional or central repositories, please visit [our archiving page](#).

For details of our policy on open access articles, please visit [our RSM Open page](#).

These instructions comply with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals formulated by the International Committee of Medical Journal Editors (for further details, see [the ICMJE site](#))

1. Aims and scope

The International Journal of STD & AIDS is a peer-reviewed publication publishing clinically-oriented papers on both traditional sexually transmissible diseases (STDs) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), which contribute to the advancement of knowledge in these fields.

2. Editorial policy

Covering letter

The covering letter is important. To help the Editors in their preliminary evaluation, please indicate why you think the paper suitable for publication. If your paper should be considered for fast-track publication, please explain why.

Peer review

All papers will be reviewed by independent referees, and authors may be requested to amend their contribution. The final decision about acceptance or rejection remains with the Editors. Papers on which the Editors are co-authors are handled by another member of the Editorial Board and are usually sent to at least two independent referees.

Ethical approval

All research submitted for publication must be approved by an ethics committee.

Patient consent

Any article containing identifiable patient information must be accompanied by a statement of consent to publication. If there is any doubt about whether or not information is identifiable, the Editors are happy to discuss this before an article is submitted. Reviewers will also be asked to take careful account of issues relating to patient confidentiality when reviewing articles.

Case studies are not the only kinds of article to which this rule will be applied, but they will be subject to additional scrutiny. Not only should submissions be accompanied by a statement of consent, but the Editors also expect to be informed about the measures that have been taken to anonymise the details that could have led to parties being identified. They also reserve the right to work with the authors to make additional anonymising changes as they or the reviewers see fit. The Editors may also ask authors to remove personal information that, whilst interesting and colourful, does not add to the substance of an article, but does increase the likelihood of parties being identified. The exception to this will be where the patient has indicated in writing that she/he wants to be identified, has read the material, has discussed the consequences of being identified and has agreed to the disclosure of all the personal information contained in the article.

In order to ensure that valuable and novel issues are aired, the Editors will sometimes consider publishing case studies that contain potentially identifiable information where it has been impossible or clearly undesirable to seek consent from relevant parties. However, given the strong preference for consent having been sought and obtained the reasons for not seeking consent must be compelling, and the public interest arguments for publishing the case must be powerful. In cases where consent has not been obtained, the authors must provide a statement from a Medical Director or equivalent that the hospital or medical centre is happy for the case to be published.

Competing interests and other declarations

All authors are required to declare any conflicts of interest when submitting papers for publication. Declarations of funding sources, a guarantor and a statement of contributorship are also required.

Permissions

All previously published material must be accompanied by the written consent to reproduction of the copyright holder. An acknowledgement of permission should be included at the relevant point in the paper, and a full reference to the original place of publication should be included in the reference list.

Copyright

Authors of accepted manuscripts will be required to allocate copyright to the publisher prior to publication.

Acknowledgements

Only the help of those who have made substantial contributions to the study and/or the preparation of the paper should be acknowledged.

3. Types of articles

When assessing the length of your contribution, allow 250 words for each table, figure or group of eight references, since all of these will contribute to its total length.

Editorials Reviews

Suggestions for review articles are welcomed by the Editors and the subject matter should be outlined to the Editors, if possible before writing the article. Maximum length: 3500 words, with up to five tables or illustrations.

Original Research Articles

These are expected to contribute to the advancement of knowledge in the field of STD and AIDS. Maximum length: 3000 words, with up to five tables or illustrations.

Case Reports

These should be prepared in a narrative style and comprise a summary; a short introduction stating the reasons for reporting the case; the case report including history, investigations and treatment; and a discussion referring to the relevant literature. Maximum length 800 words with 1–2 tables or illustrations.

Audit Reports

These should be prepared in a narrative style and comprise a short summary, introduction, methods, results and discussion. Maximum length 800 words with 1–2 tables or illustrations.

Letters to the Editor

These should relate to articles published recently in the journal. Letters are usually less than 500 words.

4. How to submit a manuscript

Only manuscripts submitted via the online manuscript submission and peer review site, which can be found at <http://mc.manuscriptcentral.com/ijsa> will be considered for publication.

All submissions must be in English.

Tables and figures may be submitted as separate files, in which case the files should be uploaded in the following order: (1) main text, including title page, abstract and references; (2) tables; (3) figures; (4) supplementary files; and (5) author proforma.

File formats

Text files must be saved in .doc or .rtf format. Other suitable formats include .tif for photographic images, .xls for graphs produced in Excel, and .eps for other line drawings.

5. How to prepare a manuscript

Formatting

Manuscripts must be submitted using double line-spaced, unjustified text throughout, with headings and subheadings in bold case. Press 'Enter' only at the end of a paragraph, list entry or heading.

Title page

The first page should contain the full title of the manuscript, a short title, the author(s) name(s) and affiliation(s), and the name, postal and email addresses of the author for correspondence, as well as a full list of declarations.

The title should be concise and informative, accurately indicating the content of the article. The short title should be no more than six words long.

Summary

A summary of no more than 150 words must accompany all submissions. The summary should state the main purposes of the study, the basic procedures used and the most important conclusions drawn; numerical data should be included. Letters to the Editor do not require an abstract.

Tables

Tables must be prepared using the Table feature of the word processor. Tables should not duplicate information given in the text, should be numbered in the order in which they are mentioned in the text and should be given a brief title.

Figures

All figures should be numbered in the order in which they are mentioned in the text. All figures must be accompanied by a figure legend. If figures are supplied in separate files, the figure legends must all be listed at the end of the main text file. Line drawings should be produced electronically and clearly labelled using a sans serif font such as Arial. Graphs may be supplied as Excel spreadsheets (one per sheet). Other line drawings should be supplied in a suitable vector graphic file format (e.g. .eps)

All photographic images should be submitted in camera-ready form (i.e. with all extraneous areas removed) and, where necessary, magnification should be shown using a scale marker. Photographic images must be supplied at high resolution, preferably 600 dpi. Images supplied at less than 300 dpi are unsuitable for print and will delay publication. The preferred file format is .tif.

References

Only essential references should be included. Authors are responsible for verifying them against the original source material. RSM Press uses the Vancouver referencing system: references should be identified in the text by superscript Arabic numerals after any punctuation, and numbered and listed at the end of the paper in the order in which they are first cited in the text.

Automatic numbering should be avoided. References should include the names and initials of up to six authors. If there are more than six authors, only the first three should be named, followed by et al. Publications for which no author is apparent may be attributed to the organization from which they originate. Simply omit the name of the author for anonymous journal articles – avoid using 'Anonymous'. Punctuation in references should be kept to a minimum, as shown in the following examples:

1. Chen MY, Ryder N, Donovan B. Completeness and timelines of treatment for Chlamydia within a sexual health service. *Int J STD AIDS* 2004;**15**:762-4
2. Baron DN, ed. *Units, Symbols, and Abbreviations. A Guide for Medical and Scientific Editors and Authors*. 5th edn. London: Royal Society of Medicine Press, 1994
3. Medical Foundation for AIDS and Sexual Health. *Standards for NHS HIV Services*. www.medfash.org, December 2002 (last accessed 23-01-2008)

Abbreviations

Symbols and abbreviations should be those currently in use. Authors should not create new abbreviations and acronyms. The RSM's book *Units, Symbols and Abbreviations* provides lists of approved abbreviations.

Units

All measurements should be expressed in SI units.

Statistics

If preparing statistical data for publication, please read the statistical guidelines.

6. Proofs and eprints

Proofs will be sent by email to the designated corresponding author as a PDF file attachment and should be corrected and returned promptly; corrections should be kept to a minimum.

A PDF eprint of each published article will be supplied free of charge to the author for correspondence; hardcopy offprints may be ordered from the publisher when the proofs are returned.

Anexo 4 – Instructions to Authors

Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (JAIDS)

Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (JAIDS)
Online Submission and Review System

Author Resources

Instructions for Authors (this page)

[Copyright Transfer \(.doc\)](#)

[Reprint Ordering](#)

[Permissions Requests](#)

[ePrints](#)

[Reprints](#)

[Mandatory Authorship Checklist \(.doc\)](#)

SCOPE

The *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* is a peer-reviewed, multidisciplinary journal directed to an audience of physicians and researchers. The journal publishes original articles in the form of rapid communications, original research reports, short reviews, brief reports, and letters to the editor. *JAIDS* generally does not publish case reports.

MANUSCRIPT SUBMISSION

A submitted manuscript must be an original contribution not previously published (except as an abstract or preliminary report), must not be under consideration for publication elsewhere, and, if accepted, must not be published elsewhere in similar form, in any language, without the consent of Lippincott Williams & Wilkins. Each person listed as an author is expected to have participated in the study to a significant extent. Although the editors and referees make every effort to ensure the validity of published manuscripts, the final responsibility rests with the authors, not with the journal, its editors, or the publisher.

All submissions will be rigorously peer-reviewed by members of the Editorial Board, and possibly by other specially qualified individuals as well. In the interests of rapid reviewing of contributions, only one of the Editors-in-Chief will, in general, make the final determination as to the acceptability of a submission, after collecting the referee's comments. Contributors may recommend specific names of reviewers from the Editorial Board, as well as other individuals they deem especially well qualified. However, the Editors-in-Chief will not be bound to follow such suggestions.

In general, the instructions for preparation of manuscripts should follow the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. In case of questions, please feel free to contact the Editorial Office of any one of the Editors-in-Chief.

Authors must submit their manuscripts to the relevant section through the Web-based tracking system: Basic Science (<http://jaids-basicscience.edmgr.com>), Clinical Science (<http://jaids-clinical.edmgr.com>), or Epidemiology (<http://jaids-epidemiology.edmgr.com>). The site contains instructions and advice on how to use the system, guidance on the creation/scanning and saving of electronic art, and supporting documentation. In addition to allowing authors to submit manuscripts on the Web, the site allows authors to follow the progression of their manuscript through the peer review process. Authors should not send hard copies of the manuscript to the editorial office. They may, however, send to the editorial office any artwork, letters, or files that cannot be submitted electronically. Address all inquiries regarding manuscripts not yet accepted or published to the Journal's editorial office. The editorial office will acknowledge receipt of your manuscript via e-mail.

Editorial Office Addresses

Basic Science Articles

David D. Ho, MD
The Aaron Diamond AIDS
Research Center
455 First Avenue
New York, NY 10016
(212) 448-5171
Fax: (212) 725-1126
dgottwal@adarc.org

Clinical Articles

Paul A. Volberding, MD
San Francisco VA Medical Center
Building 16
4150 Clement Street
VAMC 111V
San Francisco, CA 94121

(415) 379-5546
Fax: (415) 379-5547
jaids@chi.ucsf.edu

Epidemiology Articles

William A. Blattner, MD
Institute of Human Virology
725 W. Lombard Street, S419
Baltimore, MD 21201
(410) 706-1292
Fax: (410) 706-1731
skubota@ihv.umaryland.edu

Authorship

An author is considered to be someone who has made substantive contributions to a published study. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content. More specifically, authorship credit requires *a*) substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; *b*) drafting the paper or revising it critically for important intellectual content; and *c*) final approval of the version to be published. Contributors must meet conditions for *a*, *b*, and *c*—all 3—to be eligible for authorship. All persons listed as authors must meet the 3 criteria above, and all persons who meet the above criteria must be listed as authors. Please note that acquisition of funding, collection of data, or general supervision of a research group, alone, does not justify authorship.

All papers must include a completed Mandatory Authorship Checklist at the time of submission.

For large, multicenter group studies, individuals who accept direct responsibility for the manuscript must be identified. Those individuals will be required to complete the **JAIDS** Copyright Transfer form.

Contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in the acknowledgments section. Persons providing technical help, writing assistance, or a department chair providing general support are examples of persons who should not be included as authors, but who should be listed in the Acknowledgments section.

Conflict of Interest Declaration and Mandatory Checklist

Authors must disclose all financial and personal relationships that might bias their work. The Mandatory Authorship Checklist must be completed for each submission, and it is on this form (or in an attachment) that conflicts of interest must be detailed. Conflicts that are determined to be substantial may be printed in the journal in a footnote on the first page of the article.

Studies funded by an agency with a proprietary or financial interest in the outcome must include a statement with information about the sponsor(s) involvement. Authors involved in such a study must state whether they had full access to all of the data and take full responsibility for the accuracy of the data analysis.

Copyright

All authors must complete and sign a copy of the journal's Copyright Transfer form and submit it when submitting the original manuscript online.

Compliance with NIH and Other Research Funding Agency Accessibility Requirements

A number of research funding agencies now require or request authors to submit the post-print (the article after peer review and acceptance but not the final published article) to a repository that is accessible online by all without charge. As a service to our authors, LWW will identify to the National Library of Medicine (NLM) articles that require deposit and will transmit the post-print of an article based on research funded in whole or in part by the National Institutes of Health, Wellcome Trust, Howard Hughes Medical Institute, or other funding agencies to PubMed Central. The revised Copyright Transfer Agreement provides the mechanism.

Patient Anonymity and Informed Consent

It is the author's responsibility to ensure that a patient's anonymity be carefully protected and to verify that any experimental investigation with human subjects reported in the manuscript was performed with informed consent and following all the guidelines for experimental investigation with human subjects required by the institution(s) with which all the authors are affiliated. Authors should mask patients' eyes and remove patients' names from figures unless they obtain written consent from the patients and submit written consent with the manuscript.

Protection of Human Subjects and Animals in Research

When reporting experiments involving human subjects, authors should indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000.

For research involving animals, authors should indicate whether the procedures followed were in accordance with the standards set forth in the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (published by the National Academy of Science, National Academy Press, Washington, D.C.).

Permissions

Authors must submit written permission from the copyright owner (usually the publisher) to use direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted form elsewhere, along with complete details about the source. Any permissions fees that might be required by the copyright owner are the responsibility of the authors requesting use of the borrowed material, not the responsibility of Lippincott Williams & Wilkins.

PREPARATION OF MANUSCRIPT

Manuscripts that do not adhere to the following instructions will be returned to the corresponding author for technical revision before undergoing peer review.

Online Submission

Manuscript files must be uploaded into the Editorial Manager online interface. Most word-processing file formats are acceptable. Editorial Manager will then create PDF files of the authors' submission, and the author must view and approve the files before they will be submitted to the editorial office. Please be sure that the manuscript file contains complete text for your submission (title page and abstract), as this is the file that will be downloaded by the reviewers and publisher. Please see the sections below for instructions regarding Figure and Table files.

Once the paper has been accepted for publication, and final versions of the manuscript, figures, and table files have been uploaded to the Editorial Manager interface, PDF files will not be used for typesetting. This is important to note for Table and Figure files, which may lose formatting when converted to PDF, but will remain intact in their original file format.

Title Page

A title page must be included in the manuscript file. Include on the title page: *a*) complete manuscript title; *b*) authors' full names, academic degrees, and affiliations; *c*) name and address for correspondence, including fax number, telephone number, and e-mail address; *d*) address for reprints if different from that of corresponding author; *e*) meetings at which parts of the data were presented (including title of conference, city, and date); *f*) sources of support; and *g*) a running head of no more than 40 characters.

The title page must also include disclosure of funding received for this work from any of the following organizations: National Institutes of Health (NIH); Wellcome Trust; Howard Hughes Medical Institute (HHMI); and other(s).

Abstract and Key Words

The abstract should be structured and limited to 200 words. It must be factual and comprehensive. Limit the use of abbreviations and acronyms, and avoid general statements (eg, "the significance of the results is discussed"). List 3 to 6 key words or phrases.

Text

Organize the manuscript file into sections with appropriate section headings. The sequence should be as follows: title page, abstract/key word page, introduction, methods, results, discussions, acknowledgments, references, tables, figures and figure captions.

Authors should type, whenever possible, all mathematical and chemical symbols, equations, and formulas, and identify all unusual symbols the first time they are used. Define abbreviations at first mention in text and in each table and figure. If a brand name is cited, supply the manufacturer's name and address (city and state/country).

Abbreviations

For a list of standard abbreviations, consult the Council of Biology Editors Style Guide (available from the Council of Science Editors, 9650 Rockville Pike, Bethesda, MD 20814) or other standard sources. Write out the full term for each abbreviation at its first use unless it is a standard unit of measure.

References

The authors are responsible for the accuracy of the references. Key the references (double-spaced) at the end of the manuscript. (If using End Note, set the style output to *JAMA*.) Cite references in text in order of appearance. Cite unpublished data, such as papers submitted but not yet accepted for publication, or personal communications, in parentheses in the text. If there are more than 3 authors, list only the first 3 authors and then use et al. Refer to the List of Journals Indexed in Index Medicus for abbreviations of journal names. Sample references are given below:

Journal Article

1. Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al. 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*. 2002;31:257-275.

Book Chapter

2. Wortmann RL, Bentzel CJ. Renal handling of uric acid. In: Massry SG, Glasscock RJ, eds. *Massry and Glasscock's Textbook of Nephrology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001;90-92.

Entire Book

3. Mandell GL, Mildvan D, eds. *Atlas of AIDS*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

Software

4. Epi Info [computer program]. Version 6. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1994.

Online Journals

5. Friedman SA. Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* [serial online]. January 1988;71:22–37. Available from: BRS Information Technologies, McLean, VA. Accessed December 15, 1990.

Database

6. CANCERNET-PDQ [database online]. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1996. Updated March 29, 1996.

World Wide Web

7. Panel on Clinical Practices for the Treatment of HIV Infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services and Henry J. Kaiser Foundation, January 28, 2000. Available at: <http://www.hivatis.org/guidelines/AA599.pdf>.

Paper Presented at a Conference

8. Koenig L, Ellerbrock T, Pratt-Palmire M, et al. Prospective predictors of medication adherence: a study of the first six months of highly active antiretroviral therapy (HAART) using electronic monitoring [WePeB5818]. Presented at: XIV International AIDS Conference; 2002; Barcelona.

Figures

Cite figures consecutively in the text, and number them in the order in which they are discussed. We encourage authors to submit their figures through Editorial Manager, but if this is not possible, authors may send hard copies of the figures to the editorial office for scanning. On the hard copies, be sure to write the first author's last name, the figure number and figure part (1A, 1B, 1C), and an arrow to indicate the top edge of the figure on a label pasted to the back of each figure. Submit all artwork in camera-ready form; illustrations should be glossy prints or high-quality, laser-printed illustrations. Photocopies are unacceptable. Authors who submit manuscripts through Editorial Manager may submit figures as separate electronic files. High-quality hard copies may be requested once the manuscript has been accepted for publication. Lettering should be large enough that it will remain legible after figure reduction; typewritten or unprofessional lettering is unacceptable. Figure parts (A, B, C) may be left unlabeled (but clearly marked on back) for professional placement by the journal's printer.

Figure Legends

Legends must be submitted for all figures. They should be included in the manuscript file, should be brief and specific, and should appear on a separate manuscript page after the references. Use scale markers in the image for electron micrographs, and indicate the type of stain used.

Color Figures

The journal accepts for publication color figures that will enhance an article. Authors who submit color figures will receive an estimate of the cost for color reproduction. If they decide not to pay for color reproduction, they can request that the figures be converted to black and white at no charge.

Digital Figures

Electronic art should be created/scanned and saved and submitted as either a TIFF (tagged image file format), an EPS (encapsulated postscript) file, or a PPT (Power Point) file. Line art must have a resolution of at least 1200 dpi (dots per inch), and electronic photographs—radiographs, CT scans, and so on—and scanned images must have a resolution of at least 300 dpi. If fonts are used in the artwork, they must be converted to paths or outlines or they must be embedded in the files. Color images must be created/scanned and submitted as CMYK files. Files should be submitted electronically through the Editorial Manager interface. Please note that artwork generated from office suite programs such as Corel Draw and MS Word and artwork downloaded from the Internet (JPEG or GIFF files) cannot be used.

Supplemental Digital Content

Authors may submit supplemental digital content to enhance their article's text and to be considered for online-only posting. Supplemental digital content may include the following types of content: text documents, graphs, tables, figures, graphics, illustrations, audio, and video. Cite all supplemental digital content consecutively in the text. Citations should include the type of material submitted, should be clearly labeled as "Supplemental Digital Content," should include a sequential number, and should provide a brief description of the supplemental content. Provide a legend of supplemental digital content at the end of the text. List each legend in the order in which the material is cited in the text. The legends must be numbered to match the citations from the text. Include a title and a brief summary of the content. For audio and video files, also include the author name, videographer, participants, length (minutes), and size (MB). Authors should mask patients' eyes and remove patients' names from supplemental digital content unless they obtain written consent from the patients and submit written consent with the manuscript. Copyright and Permission forms for article content including supplemental digital content must

be completed at the time of submission.

Supplemental Digital Content Size & File Type Requirements

To ensure a quality experience for those viewing supplemental digital content, it is suggested that authors submit supplemental digital files no larger than 10 MB each. Documents, graphs, and tables may be presented in any format. Figures, graphics, and illustrations should be submitted with the following file extensions: .tif, .eps, .ppt, .jpg, .pdf, .gif. Audio files should be submitted with the following file extensions: .mp3, .wma. Video files should be submitted with the following file extensions: .wmv, .mov, .qt, .mpg, .mpeg, .mp4. Video files should also be formatted with a 320 X 240 pixel minimum screen size. For more information, please review LWW's requirements for submitting supplemental digital content: <http://links.lww.com/A142>

Tables

Create tables using the table creating and editing feature of your word-processing software (eg, Word, Word-Perfect). Do not use Excel or comparable spreadsheet programs. Group all tables at the end of the manuscript, or supply them together in a separate file. Cite tables consecutively in the text, and number them in that order. Key each on a separate sheet, and include the table title, appropriate column heads, and explanatory legends (including definitions of any abbreviations used). Do not embed tables within the body of the manuscript. They should be self-explanatory and should supplement, rather than duplicate, the material in the text.

Style

Pattern manuscript style after the *American Medical Association Manual of Style* (9th edition). Stedman's Medical Dictionary (28th edition) and Merriam-Webster's Collegiate Dictionary (11th edition) should be used as standard references. Refer to drugs and therapeutic agents by their accepted generic or chemical names, and do not abbreviate them. Use code numbers only when a generic name is not yet available. In that case, supply the chemical name and a figure giving the chemical structure of the drug. Capitalize the trade names of drugs and place them in parentheses after the generic names. To comply with trademark law, include the name and location (city and state in USA; city and country outside USA) of the manufacturer of any drug, supply, or equipment mentioned in the manuscript. Use the metric system to express units of measure and degrees Celsius to express temperatures, and use SI units rather than conventional units.

Obligation to Register Clinical Trials

JAIDS has adopted the standards of the International Committee of Medical Journal Editors with regard to the registration of clinical trials. As a condition of consideration for publication, data from research projects "prospectively assigning human subjects to intervention or concurrent comparison or control groups to study the cause-and-effect relationship between a medical intervention and a health outcome" must be registered in a public trials registry. The Protocol Registration System (<http://prsinfo.clinicaltrials.gov/>) offered through the U.S. National Institutes of Health is one such registry.

GenBank Accession Numbers

When manuscripts include or describe original nucleotide or amino acid sequence data, the sequence must be submitted to the GenBank/EMBL/DDBJ sequence database and an accession number obtained from them. This accession number must be returned to the journal, where it will be placed after the Key Words on the title page in the printed article. URLs for the 3 members of the International Nucleotide Sequence Database Collaboration (GenBank/EMBL/DDBJ) are as follows (respectively): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BankIt/>, <http://www.ebi.ac.uk/embl/>, <http://www.ddbj.nig.ac.jp/>.

ARTICLE TYPES

Original Articles

The above guidelines apply to the original article format. There is no length limitation for original articles, but authors are encouraged to be succinct, as papers that are overlong do not fare well in peer review.

Rapid Communications

Articles accepted as Rapid Communications will normally be published within 8 weeks of acceptance. When submitting a paper for consideration as a Rapid Communication, please adhere to the following guidelines:

- Submit your paper to Editorial Manager and designate the article type as "Rapid Communication." Please indicate to the Editor in a cover letter file why the paper merits special attention.
- If figures cannot be submitted to Editorial Manager, authors must send them by overnight express.
- The paper should not exceed 6 printed pages (approximately 24 double-spaced typewritten manuscript pages, including illustrations, tables, and references).
- The paper should include an abstract, key words, methods, results, discussion, and reference sections.
- The title page should include the corresponding author's telephone and fax numbers and e-mail address.
- Authors will receive proofs of their article for review by e-mail and will be expected to return corrections by fax within 24 hours of receipt. Changes received after this deadline will not be accepted.

Papers that are not accepted as Rapid Communications may be considered as full-length articles.

Critical Reviews

Papers reviewing the literature on a particularly timely and interesting topic will be considered for publication in *JAIDS*. Authors are encouraged to keep review articles to less than 24 double-spaced manuscript pages, including references, tables, and figure legends. In general, review articles written as work-for-hire by industry employees will not be considered for publication. All funding, writing assistance, and other relationships to possibly conflicted sources must be fully disclosed at the time of submission.

Brief Reports

Brief Reports are short versions of clinical studies. They represent observations that are preliminary, speak for themselves, or offer new insight into a recognized condition. Submissions should not exceed 10 double-spaced manuscript pages, including references and table. Manuscripts that are too long for this category will be shortened at the editorial office or returned to the author for shortening.

Letters to the Editor

Letters to the Editor can provide additional comment on an article published in *JAIDS*, or can be a very concise report on study findings. Letters should be no more than 3 typeset pages (6 manuscript pages double-spaced, including references and either 1 figure or 1 table [but no abstract]).

Page Proofs and Corrections

Portable document format (PDF) files of the copyedited, typeset pages and support documents (eg, reprint order form) will be sent to the corresponding author via e-mail. Complete instructions will be provided with the e-mail for downloading and printing the files and for faxing the corrected pages to the publisher. It is the author's responsibility to ensure that there are no errors in the proofs. Changes that have been made to conform to journal style should be allowed to stand if they do not alter the authors' meaning. Only critical changes improving the accuracy of the content will be made. Changes that are stylistic or are a reworking of previously accepted material will not be allowed. The publisher reserves the right to deny any changes that do not affect the accuracy of the content. Authors may be charged for alterations to the proofs beyond those required to correct errors or to answer queries. Proofs must be checked carefully and corrections faxed within 24 to 48 hours of receipt, as requested in the cover letter accompanying the page proofs.

Reprints

Reprint orders should be submitted to the Reprints Department (1-800-341-2258 or reprints@LWW.com). Payment for reprints or a purchase order number must accompany your order form. Orders without these cannot be fulfilled.

Anexo 5 – I Instructions to Authors

Jornal Vascular Brasileiro



Instructions to Authors

ISSN 1677-5449 *printed version portuguese*
 ISSN 1806-4698 *printed version english*
 ISSN 1677-7301 *online version*

- [Scope and policy](#)
- [Manuscripts' form and presentation](#)
- [The sending of manuscripts](#)

Scope and policy

J Vasc Bras is a peer-reviewed quarterly publication of the Brazilian Society of Angiology and Vascular Surgery (Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular - SBACV). It is directed to vascular surgeons and clinicians and professionals of related fields, and accepts submissions in Portuguese, English and Spanish. The aim of the Journal is to select and disseminate high-quality scientific contents concerning original research, novel surgical and diagnostic techniques, and clinical observations in the field of vascular surgery, angiology, and endovascular surgery.

The **J Vasc Bras** Instructions to Authors follow the recommendations in the latest version of the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* of 2009. The complete document is available at www.icmje.org.

GENERAL INFORMATION

1. Manuscripts submitted for publication should not have been published or submitted to other Journals in part or in whole.
2. Materials published in J Vasc Bras become the property of the Journal and of the Brazilian Society of Angiology and Vascular Surgery. Published materials may not be reproduced elsewhere in part or in whole without written permission from J Vasc Bras and from the Brazilian Society of Angiology and Vascular Surgery and without citation of the original source.
3. In cases of articles that reproduce previously published figures, the original source must be cited in the legends and written permission must be obtained from the copyright holder (publishing house or journal).
4. We recommend that authors keep a copy of the materials submitted to J Vasc Bras, since they will not be returned to the authors.
5. J Vasc Bras will not consider editorials which were not invited by the Editor-in-Chief or advertising materials.
6. The corresponding author will receive an e-mail confirming the submission. If the paper is in accordance with the Instructions to Authors and with the editorial policies of the Journal, it will be reviewed by two referees appointed by the Editor-in-Chief. Authors and reviewers remain anonymous throughout the review process. Within 60 days, the authors will be informed of acceptance, rejection, or need for revision requested by the Editorial Board. A decision letter and reviewers' comments will be e-mailed to the authors. Manuscripts that require revision will be returned to the authors for correction. Authors will be requested to return a revised version of the manuscript within one month and provide a letter detailing their responses to the reviewers' comments. Revised manuscripts are sent back to reviewers for reassessment. At this time, a decision will be

made for acceptance, rejection, or need for additional revision.

7. A maximum of eight authors per manuscript is allowed. If there are more than eight authors on the manuscript, a statement specifying the contribution of each author should be provided. In cases of collective (corporate) authorship, the group should identify the individuals who accept direct responsibility for the manuscript. Collaborative and multicenter studies must list as authors the investigators in charge of the protocols applied (maximum of five authors). All collaborators who do not meet the criteria for authorship should be listed in the acknowledgments section or under a heading entitled •Additional information concerning authorship,• at the end of the article. Authorship credit is based on substantial contributions of each author to conception and design of the study, analysis and interpretation of data, and drafting and critically revising the manuscript. Inclusion of names whose contribution does not fulfill these criteria is not warranted.

8. Authors must disclose any conflicts of interest that might bias, or in any way impact the integrity of, the submitted manuscript. Some examples include publications, make public statements related to the subject of the manuscript, participate in an industry advisory committee, or other activities related to industry sources. Authors should check the list below and/or use this list as criteria for a conflict of interest statement:

- participate in clinical and/or experimental trials supported by a commercial entity;
- participate in speaking activities related to industry sources;
- consultant to or director of a commercial entity;
- participate in an industry advisory committee receiving money for completion of research;
- receive grant monies from a commercial entity;
- shareholder of a commercial entity;
- family relationship with owners/directors of a commercial entity having an interest in the subject of the manuscript;
- production of scientific reports in journals supported by a commercial entity;
- any financial relationship with people and institutions that might affect the integrity of the manuscript (e.g., being an employee, consultant or shareholder of a commercial entity, receiving honoraria, providing expert testimony, holding patent rights or having a patent application pending, receiving grant monies or other types of financial support).

9. Manuscripts that are not in accordance with the Instructions to Authors will be returned to the authors for correction before review by the Editorial Board.

10. Upon acceptance of the manuscript, page proofs (PDF file) are sent to the corresponding author for approval prior to publication. Acrobat Reader is required to read the PDF file. This software can be downloaded (free of charge) from the following website: www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html. Changes at this phase should be limited to typesetting errors. No substantial changes can be made to the paper at this stage. Corrected page proofs must be returned within 48 hours of receipt via e-mail (jvascbr@scientific.com.br) or fax (+55-51) 3012.0575.

11. A statement concerning approval of the study by the institutional research ethics committee (or equivalent) must be included with the manuscript. Resolução nº 196 de 10/10/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. DOU 1996 Out 16; nº 201, seção 1:21082-21085). In case of authors from foreign countries, manuscripts should be in accordance with the Helsinki Declaration and with local ethical guidelines. Experimental procedures described in animal experimental studies should conform to the guidelines of an ethics committee of a research institute.

12. **J Vasc Bras** supports the policy of registration of clinical trials by the World Health Organization (WHO) and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE; www.icmje.org), recognizing the importance of such initiative for registration and public access to information on clinical trials. According to this recommendation, clinical trials should be registered in one of the Clinical Trials Registries recommended by the WHO and the ICMJE. Addresses are available at the ICMJE website (e.g., www.actr.org.au, www.clinicaltrials.gov, www.ISRCTN.org, www.umin.ac.jp/ctr/index/htm, and www.trialregister.nl). The clinical trial registration number should appear at the end of the abstract. All manuscripts accepted after January 2009 should have a clinical trial registration number.

Manuscripts' form and presentation

TYPES OF ARTICLES

J. Vasc. Bras. publishes:

1. Complete **original articles** reporting the results of prospective, experimental, or retrospective studies, as well as articles awarded in congresses. These articles will be given priority for publication. They should be composed of: title page, structured abstract and keywords, text (Introduction, Methods, Results, Discussion or equivalent), acknowledgements (if applicable), references, tables (if applicable), figure legends (if applicable) and figures (if applicable).
2. **Brief communications**, i.e., initial or preliminary and partial results of clinical or surgical studies under development, or of the application of an innovative technique. They should be composed of: title page, abstract and keywords, text, references, tables (if applicable), figure legends (if applicable) and figures (if applicable).
3. Well-documented **case reports** of great interest in terms of clinical and laboratory findings. Preference will be given to cases of uncommon disease or evolution, or submitted to innovative or alternative forms of treatment. J Vasc Bras will only accept case reports of a rare entity, pioneer or innovative treatment, or unexpected results. They should be composed of: title page, abstract and keywords, text (Introduction, Case description and Discussion or equivalent), references, figure legends (if applicable) and figures (if applicable).
4. Presentation of **novel diagnostic, surgical, and clinical treatments**, as long as there are no clear or disguised commercial purposes or associations with pharmaceutical or medical device companies. They should be composed of: title page, abstract and keywords, text, references, tables (if applicable), figure legends (if applicable) and figures (if applicable).
5. **Therapeutic challenge**, divided in two parts, as follows: Part I - Clinical case presentation (follows the format described for case reports), including images and/or examinations performed, followed by pertinent questions regarding additional diagnostic means and/or therapeutic conducts; and Part II - What was done?, describing the chosen conduct, including procedures (surgical or clinical), additional examinations, progress of follow-up (if applicable), and conclusions. They should be composed of: title page, keywords, text (divided in Parts I and II), references, tables, figure legends (if applicable), and figures (if applicable).
6. **Abstracts of dissertations** presented and approved within 12 months prior to the submission date. They should be composed of: title, full name of the author, advisor, and members of the dissertation committee, date and service/department/program to which the dissertation was developed and presented, abstract and keywords.
7. **Review articles**, including meta-analyses and editorial comments. They should be composed of: title page, abstract and keywords, text, references, tables (if applicable), figure legends (if applicable) and figures (if applicable).
8. **Letters to the Editor** concerning editorial subject or published articles. They should be composed of: title, name of the author, identification of the article commented, references (if applicable).
9. **Special issues**, such as annals of congresses, guidelines, collections of works presented at conferences sponsored by the Brazilian Society of Angiology and Vascular Surgery, and supplements focusing on specific topics may be organized upon request to the Editor-in-Chief.

MANUSCRIPT PREPARATION

All manuscripts must be typed double-spaced and left aligned, including all sections: title page, text, references, tables, and figure legends. Original articles should not exceed 3,000 words (not including title page, abstract, tables, figures, and references). Case reports should not exceed 1,500 words in the main text. Review articles should not exceed 5,000 words in the main text.

Manuscripts should be typed using a Microsoft Word®-compatible word processor, font Times New Roman, size 12. Do not highlight any parts of the text using underline or bold. All pages should be numbered consecutively starting with the title page.

Do not use capital letters to write names (e.g., SMITH) within the text or in the references. Do not use periods after the letters in acronyms or abbreviations (AAA rather than A.A.A.). Full-form of abbreviations/acronyms should be displayed the first time they appear in the text, followed by the abbreviation/acronym in parenthesis.

Title page

This section must contain: title of the manuscript in Portuguese and English; short title in Portuguese (up to 50 characters including spaces); full names of all authors; name of the institution in which the work was carried out or to which the authors are affiliated; congresses where the study was presented; statement of conflict of interests (e.g., financial support or other support received in the form of devices or drugs). Name, mailing address, telephone, fax, and e-mail of the corresponding author.

Abstract and keywords

Abstracts for original articles should be structured as follows: Objectives, Methods, Results and Conclusions. These abstracts should not exceed 250 words. The use of abbreviations and symbols should be avoided in the abstract. References should not be cited in the abstract. For brief communications, case reports, innovations and review articles, the abstract should be unstructured and limited to 150 words. Therapeutic challenges: abstract is not required.

At least three keywords should be listed below the abstract. Keywords should be in accordance with the Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) elaborated by BIREME, available at digital libraries or the Internet (<http://decs.bvs.br>). The abstract and keywords in Portuguese should be followed by an abstract and keywords in English. The content of both versions should be identical.

Submission of dissertation abstracts

Dissertation abstracts must be structured and have no more than 350 words. They should be composed of: dissertation title, full name of the author, advisor, and members of the dissertation committee, date and service/department/program to which the dissertation was developed and presented, abstract and keywords in Portuguese (main text in Portuguese) followed by abstract and keywords in English. Dissertation abstracts will be reviewed following the same criteria for all submissions.

Tables

Tables (each table typed on a separate sheet of paper) should be cited in the text and numbered using Arabic numbers in the order in which they appear in the text, with an explanatory title or notes. Use only horizontal borders before and after the column headers and at the foot of the table. Do not use vertical borders.

Figures

All figures should be cited in the text and numbered using Arabic numbers in the order in which they appear in the text, with an explanatory legend. All legends should be listed on the same page at the end of the article. Color figures are accepted for online publication, but are printed in black and white. Therefore, all figures should be intelligible in black and white.

Figures should be sent in electronic files (only digital images and photographs will be accepted), extensions .jpg, .gif or .tif, with a resolution of 300 dpi or higher to enable good-quality reproduction. Figures should be sent via e-mail. If this is not possible, submit your illustrations via regular mail. Scanned photographs will not be accepted; paper photographs should be submitted via regular mail. Photographs should not allow patient identification. Graphs should be bidimensional.

If the resolution of the figure received electronically is not adequate for printing, the Editorial Board may contact the authors and request that the figure be sent via regular mail. Identify all photographs sent via mail with a label on the back of the figure, indicating first author's name and top of the figure (with an arrow).

Do not send original X-rays, materials in heat-sensitive paper, or any other medical records. Instead, submit two sets of good-quality copies of these materials to enable reproduction.

Figures previously published and included in submitted articles should cite the original source in the legend and must be accompanied on submission by a permission letter from the copyright holder (publishing house or journal).

Acknowledgments

In this section, acknowledge the work of people who contributed intellectually to the manuscript, but whose contribution does not justify authorship. Also acknowledge any material support received.

References

All the authors and works cited in the text must be included in the reference list and vice-versa. References must be numbered consecutively in the order in which they appear in the text (not in alphabetical order), identified by superscript numbers (and not numbers in parenthesis). Avoid excessive citation.

Original articles must have a maximum of 40 references; case reports, a maximum of 25 references; and review articles should not exceed 100 references. Select the most relevant references, and focus on the most recent works (past five years).

Do not forget to cite Brazilian and Latin American authors whenever relevant. In doing so, please consult the following sources: LILACS (www.bireme.com.br), SciELO (www.scielo.br) and J Vasc Bras (www.jvascbr.com.br).

Avoid citations that are not easily available to readers, such as abstracts presented at conferences and other restricted publications. Do not use •personal communications• as references. Papers that have been accepted for publication may be cited followed by the expression •in press.• For citation of other works by the authors, select only original journal articles (do not include book chapters and review articles) which are related to the topic under discussion. The authors are responsible for the accuracy of the references.

Below are some examples of different types of references:

Journal articles:

1. Harvey J, Dardik H, Impeduglia T, Woo D, Debernardis F. Endovascular management of hepatic artery pseudoaneurysm hemorrhage complicating pancreaticoduodenectomy. *J Vasc Surg.* 2006;43:613-7.
2. The UK Small Aneurysm Trial Participants. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet.* 1998;352:1649-55.
3. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, et al. Extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2001;135:858-69.

If there are more than six authors, cite the first three followed by •et al.• Cite all authors if there are six or fewer.

Book chapters:

4. Rutherford RB. Initial patient evaluation: the vascular consultation. In: Rutherford RB, editor. *Vascular surgery.* Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 1-12.

Journal article on the Internet:

5. Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[approximately 3 p.]. <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Journal article published on the Internet:

6. Wantland DJ, Portillo CJ, Holzemer WL, Slaughter R, McGhee EM. The effectiveness of web-based vs. non-web-based interventions: a meta-analysis of behavioral change outcomes. J Med Internet Res. 20004;6(4):e40. <http://www.jmir.org/2004/4/e40/>. Accessed Nov 29 2004. 29/11/2004.

Homepage/Web Site:

7. OncoLink [site on the Internet]. Philadelphia: University of Pennsylvania; c1994-2006. [updated 2004 Sep 24; cited 2006 Mar 14]. <http://cancer.med.upenn.edu/>.

Software:

8. Smallwaters Corporation. Analysis of moment structures: AMOS [software]. Version 5.0.1. Chicago: Smallwaters; 2003.

AUTHOR CHECKLIST

- Title (in English and Portuguese, if possible).
- Short title (up to 50 characters with spaces).
- Full names of all authors.
- Name of the institution in which the work was carried out or to which the authors are affiliated.
- Conflict of interests declaration according to the checklist presented in General Information, item 8, of this Instructions to Authors (e.g., grants, devices or drugs received as financial support, or other relationships that may influence the published results).
- Studies resulting from randomized clinical trials should be accompanied by a statement of registration in one of the Clinical Trial Registries recommended by the WHO and the ICMJE. This category includes any prospective study (cohort, case series, randomized clinical trial, etc.) approved by the ethics committee, involving patients or groups of patients, in which authors assess and compare treatments, procedures, diagnostic techniques, etc.
- Name, full mailing address, phone, fax and e-mail of corresponding author.
- Up to 250-word structured abstract for original articles or up to 150-word unstructured abstract for case reports and review articles.
- At least three keywords (indexed in DeCS, <http://decs.bvs.br>).
- All pages are numbered.
- All figures and tables are cited and numbered in the order in which they appear in the text.
- All figures (when sent via regular mail) are identified with a label indicating first author's name and top of the figure.
- Figures do now allow identification of the patient.
- All references are cited in the text and are numbered in the order in which they appear in the text, with superscript numbers.
- References are adequately formatted (according to examples).
- There are citations of Brazilian and Latin American authors (whenever relevant).
- The authors have copies of informed consent forms and other documents required by the Ethics Committee at the institution in which the work was carried out.
- The authors have written permission for the use of previously published figures.
- If the article is being submitted via regular mail, one hard copy and a diskette are being submitted.

SUBMISSION OF THE ARTICLE

Via e-mail (preferred)

Send an **e-mail** message with the manuscript attached to jvascbr@scientific.com.br. Figures (digital graphs and photographs only) may be submitted as .jpg, .gif or .tif files, with a minimum resolution of 300 dpi and a maximum size of 3 MB (of the whole set of figures).

Via regular mail (for authors who do not have access to email)

In case of submission via regular mail, use white A4 paper with margins of at least 2.5 cm (1 inch) in all four sides. Start each section on a new page: title page, abstract and keywords in Portuguese; abstract and keywords in English; text; acknowledgments; references; individual tables; and figure legends. Send one copy **and** a diskette (clearly identified with the corresponding author's name and the title of the article) to the following address:

Secretaria Editorial do Jornal Vascular Brasileiro

Rua Maranguape, 72, térreo
CEP 90690-380 - Porto Alegre, RS Brazil

[\[Home\]](#) [\[About this journal\]](#) [\[Editorial board\]](#) [\[Subscription\]](#)

© 2009 *Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular*

Rua Estela, 515, bloco E, conj. 21, Vila Mariana
CEP.: 04011-002 - São Paulo, SP
Tel.: (11) 5084.3482 / 5084.2853



secretaria@sbacv.org.br

Apêndices

Apêndice 1. Questionário Clínico

1. Nome: _____
2. Idade: _____ anos 3. Data de nascimento: / / .
4. Endereço: _____
5. Escolaridade: _____
6. Renda mensal: _____
7. Raça: _____
8. Tabagismo: sim ☐ não ☐; se sim: ativo inativo; se ativo: _____ cigarros/dia;
se inativo: _____ anos.
9. HAS: sim ☐ não ☐ quantos anos?
 uso de medicação: sim ☐ não ☐ se sim quais:
10. Colesterol elevado: sim ☐ não ☐; se sim: valor e data do exames:
Medicação: sim não; se sim qual?
11. Triglicérideo elevado: sim ☐ não ☐ se sim: valor e data do exames:
Medicação: sim ☐ não ☐ se sim qual?
12. Peso: _____ Kg; altura: _____ m; IMC: _____
13. Casos ou controle _____
14. Se caso – diagnóstico em: _____
15. TTO medicamentoso: sim ou não; se sim, quais medicações: _____
quanto tempo com estas medicações? _____
- Já teve esquema prévio- sim ou não; se sim quando iniciou primeiro esquema? _____
- Qual esquema prévio? _____
16. CD4: _____
17. Carga viral: _____

Apêndice 2. Questionário Ultrassonográfico

1. CMI em CCD: _____ cm _____ cm _____ cm.
2. CMI em CCE: _____ cm _____ cm _____ cm.
3. CMI em subclávia D (origem): _____ cm.
4. CMI em subclávia D (segmento médio): _____ cm.
5. CMI em AFCD: _____ cm.
6. CMI em AFCE: _____ cm.
7. PA MSD ou MSE: _____ mmHg.
8. PA tornozelo D: _____ mmHg; ITB: _____.
9. PA tornozelo E: _____ mmHg; ITB: _____.

Apêndice 3. Ficha de Coleta

Nome:

Data do Diagnóstico:

TRATAMENTO

Data do início do tratamento:

Número de esquemas utilizados:

Tipos de esquemas utilizados:

	Drogas	Classificação
1 esquema		
2 esquema		
3 esquema		
4 esquema		

- Já fez uso de ARV com IP sim não
- Uso irregular de ARV sim não
- Uso de IP por mais de meses sim não

ESQUEMA ATUAL:

Início: _____/_____/_____

Medicamentos: _____

Tipo de esquema:

1) 2 ITRN + 1 ITRNN

2) 2ITRN + 1IP

3) ITRN (qualquer número) + ITRNN +IP

4) 2ITRN

5) Outros

Tipos de esquema

Com IP (com IP/r sem IP/r)

Sem IP

LABORATÓRIO

Contagem de linfócitos CD4 atual _____

Nadir de linfócitos CD4 _____

Carga viral atual _____

Carga viral mais alta _____

Apêndice 4

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Título: Aterosclerose precoce detectada por ultrassonografia Doppler em indivíduos infectados com o vírus da imunodeficiência humana.

Por meio deste instrumento estou sendo informado, em detalhes, sobre o estudo acima e resolvi dele participar. O objetivo deste estudo é identificar aterosclerose.

Entendo que minha participação é inteiramente voluntária e não é, de forma alguma, condição para que receba tratamento médico nesta instituição. Para isso, terei que comparecer no dia marcado para o preenchimento do questionário e realização da ultra-sonografia Doppler e da medida do índice tornozelo-braço.

O estudo em si não trará nenhum risco de vida. A ultra-sonografia é um método de investigação sem contra-indicações ou complicações conhecidas.

Estou ciente que os médicos que estão conduzindo este estudo são capacitados e bem treinados, de forma a oferecer os maiores benefícios possíveis. Através dele será possível identificar aterosclerose e, quando necessário, iniciar um tratamento adicional precoce que vai melhorar a qualidade de vida e prevenir complicações futuras. Estes dados serão úteis não só ao participante, mas para toda população. Todos os dados da participação neste estudo serão documentados e mantidos confidencialmente, sendo disponíveis apenas para as autoridades de saúde e minha pessoa.

Como a participação é voluntária, posso abandonar o estudo a qualquer momento, sem que isso resulte em qualquer penalidade ou perda de meus direitos nesta instituição. Eu concordo em participar desta pesquisa.

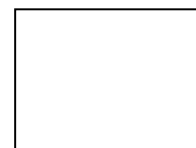
Recife ____ de _____ de 200__

Paciente

Testemunha

Testemunha

Pesquisador



**Apêndice 5**Banco de dados dos grupos de pacientes (*Catalogados por números*)

n	numero de ID do paciente	1 caso 2 controle	CV mais alta classificação 1/2/3/4	CMI CCD média manual	CMI CCD máxima manual	CMI CCD mínima manual	CMI CCD média automática
1	1	1	4	0,063	0,07	0,06	0,065
2	21	2		0,046	0,05	0,04	0,048
3	2	1	4	0,063	0,07	0,06	0,065
4	1	2		0,067	0,07	0,06	0,056
5	3	1	3	0,056	0,06	0,05	0,062
6	28	2		0,043	0,05	0,04	0,043
7	32	1	4	0,06	0,06	0,06	0,05
8	30	2		0,083	0,09	0,08	0,073
9	5	1	4	0,06	0,06	0,06	0,061
10	24	2		0,056	0,06	0,05	0,055
11	6	1	3	0,076	0,08	0,07	0,067
12	39	2		0,06	0,07	0,05	0,06
13	7	1	1	0,05	0,06	0,04	0,052
14	56	2		0,046	0,05	0,04	0,043
15	8	1	4	0,05	0,05	0,05	0,043
16	74	2		0,053	0,06	0,05	0,042
17	9	1	2	0,06	0,06	0,06	0,053
18	2	2		0,067	0,07	0,06	0,053
19	10	1	2	0,05	0,05	0,05	0,049
20	25	2		0,046	0,05	0,04	0,048
21	11	1	4	0,053	0,06	0,05	0,049
22	46	2		0,05	0,05	0,05	0,048
23	12	1	1	0,067	0,07	0,06	0,055
24	9	2		0,05	0,05	0,05	0,044
25	13	1	4	0,046	0,05	0,04	0,049
26	37	2		0,043	0,05	0,04	0,045
27	14	1	2	0,053	0,06	0,05	0,052
28	15	2		0,053	0,06	0,05	0,047
29	15	1	2	0,043	0,05	0,04	0,04
30	66	2		0,046	0,05	0,04	0,044
31	17	1	2	0,06	0,07	0,05	0,046
32	23	2		0,073	0,08	0,07	0,058
33	18	1	4	0,046	0,05	0,04	0,044
34	77	2		0,06	0,06	0,06	0,056
35	19	1	3	0,053	0,06	0,05	0,052
36	45	2		0,043	0,05	0,04	0,047
37	20	1	2	0,053	0,06	0,05	0,045
38	55	2		0,053	0,06	0,05	0,048
39	21	1	3	0,057	0,06	0,05	0,046
40	11	2		0,08	0,08	0,08	0,073
41	22	1	4	0,05	0,05	0,05	0,04
42	62	2		0,053	0,06	0,05	0,048
43	23	1	1	0,063	0,07	0,06	0,053
44	7	2		0,057	0,06	0,05	0,047



continuação

n	numero de ID do paciente	1 caso 2 controle	CV mais alta classificação 1/2/3/4	CMI CCD média manual	CMI CCD máxima manual	CMI CCD mínima manual	CMI CCD media automatica
45	24	1	4	0,056	0,06	0,05	0,067
46	29	2		0,073	0,08	0,07	0,075
47	25	1	3	0,06	0,06	0,06	0,059
48	31	2		0,067	0,07	0,06	0,053
49	26	1	4	0,04	0,04	0,04	0,035
50	34	2		0,05	0,05	0,05	0,046
51	27	1	3	0,06	0,06	0,06	0,052
52	53	2		0,063	0,07	0,06	0,052
53	28	1	4	0,053	0,06	0,04	0,049
54	8	2		0,04	0,04	0,04	0,045
55	29	1	2	0,06	0,07	0,05	0,053
56	44	2		0,053	0,06	0,05	0,048
57	30	1	3	0,056	0,06	0,05	0,047
58	70	2		0,04	0,04	0,04	0,041
59	31	1	3	0,08	0,08	0,08	0,078
60	20	2		0,06	0,06	0,06	0,046
61	33	1	3	0,057	0,06	0,05	0,046
62	68	2		0,05	0,05	0,05	0,046
63	34	1	3	0,063	0,07	0,06	0,048
64	5	2		0,063	0,07	0,06	0,053
65	35	1	4	0,04	0,04	0,04	0,038
66	63	2		0,05	0,05	0,05	0,045
67	36	1	2	0,057	0,06	0,05	0,053
68	78	2		0,063	0,07	0,06	0,059
69	37	1	4	0,037	0,04	0,03	0,051
70	14	2		0,05	0,05	0,05	0,044
71	38	1	3	0,057	0,06	0,05	0,046
72	26	2		0,067	0,08	0,06	0,061
73	39	1	2	0,06	0,07	0,05	0,047
74	17	2		0,063	0,07	0,06	0,059
75	40	1	1	0,047	0,05	0,04	0,048
76	19	2		0,073	0,08	0,07	0,06
77	41	1	3	0,047	0,05	0,04	0,048
78	13	2		0,063	0,07	0,06	0,058
79	42	1	1	0,05	0,06	0,04	0,047
80	18	2		0,053	0,06	0,05	0,048
81	45	1	2	0,005	0,05	0,05	0,047
82	61	2		0,05	0,05	0,05	0,044
83	47	1	1	0,05	0,05	0,05	0,048
84	42	2		0,047	0,05	0,04	0,049
85	48	1	4	0,057	0,06	0,05	0,054
86	41	2		0,06	0,06	0,06	0,051
87	49	1	3	0,043	0,05	0,04	0,06
88	69	2		0,06	0,06	0,06	0,05
89	50	1	4	0,057	0,06	0,05	0,051
90	22	2		0,05	0,06	0,04	0,045
91	51	1	4	0,06	0,06	0,06	0,054
92	32	2		0,06	0,07	0,05	0,05



continuação

n	numero de ID do paciente	1 caso 2 controle	CV mais alta classificação 1/2/3/4	CMI CCD média manual	CMI CCD máxima manual	CMI CCD mínima manual	CMI CCD média automática
93	52	1	3	0,053	0,06	0,05	0,055
94	76	2		0,05	0,05	0,05	0,044
95	53	1	3	0,06	0,06	0,06	0,053
96	12	2		0,063	0,07	0,06	0,068
97	54	1	3	0,06	0,06	0,06	0,052
98	47	2		0,043	0,05	0,04	0,044
99	55	1	4	0,05	0,05	0,05	0,044
100	16	2		0,053	0,06	0,05	0,045
101	57	1	1	0,053	0,06	0,05	0,051
102	10	2		0,057	0,06	0,05	0,046
103	58	1	3	0,05	0,05	0,05	0,054
104	51	2		0,05	0,05	0,05	0,048
105	59	1	3	0,057	0,06	0,05	0,06
106	40	2		0,047	0,05	0,04	0,05
107	60	1	3	0,057	0,07	0,05	0,052
108	48	2		0,05	0,05	0,05	0,046
109	61	1	4	0,043	0,05	0,04	0,042
110	72	2		0,073	0,08	0,07	0,068
111	62	1	3	0,047	0,05	0,04	0,046
112	49	2		0,05	0,05	0,05	0,052
113	63	1	2	0,063	0,07	0,06	0,059
114	54	2		0,06	0,06	0,06	0,053
115	64	1	4	0,037	0,04	0,03	0,036
116	52	2		0,073	0,08	0,07	0,068
117	65	1	2	0,05	0,05	0,05	0,049
118	65	2		0,063	0,07	0,06	0,056
119	66	1	3	0,047	0,05	0,04	0,045
120	64	2		0,053	0,06	0,05	0,045
121	67	1	4	0,063	0,07	0,06	0,061
122	36	2		0,06	0,06	0,06	0,051
123	68	1	2	0,047	0,05	0,04	0,044
124	79	2		0,05	0,05	0,05	0,048
125	69	1	3	0,053	0,06	0,05	0,048
126	35	2		0,067	0,07	0,06	0,067
127	70	1	2	0,05	0,05	0,05	0,047
128	73	2		0,067	0,07	0,06	0,056
129	71	1	4	0,063	0,07	0,06	0,062
130	50	2		0,05	0,05	0,05	0,044
131	72	1	4	0,046	0,05	0,04	0,046
132	60	2		0,043	0,05	0,04	0,047
133	73	1	4	0,053	0,06	0,05	0,046
134	59	2		0,053	0,06	0,05	0,047
135	74	1	4	0,06	0,06	0,06	0,058
135	57	2		0,057	0,06	0,05	0,054
137	75	1	4	0,053	0,06	0,05	0,051
138	67	2		0,05	0,05	0,05	0,049
139	76	1	2	0,043	0,05	0,04	0,042
140	71	2		0,05	0,05	0,05	0,043

Banco de dados dos grupos de pacientes (*Catalogados por números*)

n	numero de ID do paciente	1 caso 2 controle	CMI CCD maxima automatica	CMI CCD minima automática	CMI CCE média manual	CMI CCE maxima manual	CMI CCE minimo manual
1	1	1	0,072	0,055	0,07	0,08	0,06
2	21	2	0,076	0,036	0,05	0,05	0,05
3	2	1	0,072	0,048	0,067	0,08	0,06
4	1	2	0,083	0,044	0,06	0,06	0,06
5	3	1	0,066	0,044	0,063	0,07	0,06
6	28	2	0,048	0,032	0,053	0,06	0,05
7	32	1	0,06	0,043	0,06	0,06	0,06
8	30	2	0,085	0,042	0,073	0,08	0,07
9	5	1	0,063	0,055	0,067	0,07	0,06
10	24	2	0,064	0,044	0,067	0,07	0,06
11	6	1	0,084	0,051	0,06	0,07	0,05
12	39	2	0,072	0,052	0,083	0,09	0,07
13	7	1	0,072	0,032	0,05	0,06	0,04
14	56	2	0,06	0,028	0,05	0,05	0,05
15	8	1	0,056	0,036	0,053	0,06	0,05
16	74	2	0,048	0,036	0,06	0,06	0,06
17	9	1	0,06	0,04	0,06	0,06	0,06
18	2	2	0,068	0,044	0,073	0,08	0,07
19	10	1	0,066	0,032	0,06	0,07	0,05
20	25	2	0,056	0,04	0,05	0,05	0,05
21	11	1	0,06	0,04	0,05	0,05	0,05
22	46	2	0,056	0,044	0,053	0,06	0,05
23	12	1	0,064	0,044	0,063	0,07	0,06
24	9	2	0,052	0,036	0,056	0,07	0,05
25	13	1	0,06	0,036	0,037	0,04	0,03
26	37	2	0,052	0,04	0,046	0,05	0,04
27	14	1	0,06	0,04	0,053	0,06	0,05
28	15	2	0,059	0,036	0,053	0,06	0,05
29	15	1	0,055	0,028	0,053	0,06	0,05
30	66	2	0,052	0,04	0,05	0,05	0,05
31	17	1	0,056	0,04	0,053	0,06	0,05
32	23	2	0,064	0,048	0,057	0,06	0,05
33	18	1	0,051	0,036	0,057	0,06	0,05
34	77	2	0,048	0,065	0,06	0,06	0,06
35	19	1	0,064	0,044	0,053	0,06	0,05
36	45	2	0,052	0,04	0,053	0,06	0,05
37	20	1	0,059	0,036	0,053	0,06	0,05
38	55	2	0,056	0,04	0,056	0,06	0,05
39	21	1	0,051	0,04	0,06	0,06	0,06
40	11	2	0,08	0,064	0,067	0,07	0,06
41	22	1	0,052	0,028	0,05	0,05	0,05
42	62	2	0,064	0,04	0,046	0,05	0,04
43	23	1	0,06	0,048	0,063	0,07	0,06
44	7	2	0,056	0,036	0,053	0,06	0,05
45	24	1	0,08	0,052	0,063	0,08	0,06
46	29	2	0,078	0,058	0,067	0,07	0,06



continuação

n	numero de ID do paciente	1 caso 2 controle	CMI CCD maxima automatica	CMI CCD minima automática	CMI CCE média manual	CMI CCE maxima manual	CMI CCE minimo manual
47	25	1	0,074	0,047	0,046	0,05	0,04
48	31	2	0,06	0,047	0,07	0,07	0,07
49	26	1	0,048	0,02	0,046	0,05	0,04
50	34	2	0,052	0,04	0,053	0,06	0,05
51	27	1	0,06	0,044	0,06	0,06	0,06
52	53	2	0,06	0,044	0,057	0,06	0,05
53	28	1	0,059	0,044	0,043	0,05	0,04
54	8	2	0,064	0,036	0,046	0,05	0,04
55	29	1	0,06	0,04	0,076	0,08	0,07
56	44	2	0,06	0,036	0,06	0,06	0,06
57	30	1	0,056	0,04	0,06	0,06	0,06
58	70	2	0,048	0,028	0,04	0,04	0,04
59	31	1	0,084	0,072	0,076	0,08	0,07
60	20	2	0,056	0,04	0,056	0,06	0,05
61	33	1	0,059	0,04	0,057	0,06	0,05
62	68	2	0,052	0,036	0,05	0,05	0,05
63	34	1	0,056	0,044	0,063	0,07	0,06
64	5	2	0,063	0,039	0,076	0,08	0,07
65	35	1	0,044	0,032	0,047	0,05	0,04
66	63	2	0,06	0,039	0,05	0,06	0,04
67	36	1	0,06	0,044	0,063	0,07	0,06
68	78	2	0,064	0,048	0,07	0,08	0,06
69	37	1	0,076	0,036	0,06	0,06	0,06
70	14	2	0,052	0,036	0,06	0,06	0,06
71	38	1	0,068	0,024	0,063	0,07	0,06
72	26	2	0,072	0,048	0,06	0,06	0,06
73	39	1	0,056	0,03	0,06	0,06	0,06
74	17	2	0,068	0,048	0,063	0,07	0,06
75	40	1	0,055	0,044	0,063	0,07	0,06
76	19	2	0,076	0,04	0,083	0,09	0,08
77	41	1	0,056	0,04	0,067	0,07	0,06
78	13	2	0,068	0,052	0,073	0,08	0,07
79	42	1	0,056	0,036	0,057	0,06	0,05
80	18	2	0,056	0,032	0,073	0,08	0,07
81	45	1	0,056	0,032	0,047	0,05	0,04
82	61	2	0,062	0,036	0,057	0,06	0,05
83	47	1	0,052	0,04	0,06	0,06	0,06
84	42	2	0,056	0,04	0,06	0,06	0,06
85	48	1	0,076	0,036	0,047	0,05	0,04
86	41	2	0,06	0,044	0,06	0,06	0,06
87	49	1	0,072	0,052	0,063	0,07	0,06
88	69	2	0,059	0,043	0,07	0,07	0,07
89	50	1	0,063	0,043	0,053	0,06	0,05
90	22	2	0,056	0,04	0,057	0,06	0,05
91	51	1	0,063	0,043	0,053	0,06	0,05
92	32	2	0,06	0,04	0,067	0,07	0,06
93	52	1	0,064	0,048	0,06	0,06	0,06
94	76	2	0,056	0,032	0,06	0,06	0,06



continuação

n	numero de ID do paciente	1 caso 2 controle	CMI CCD maxima automatica	CMI CCD minima automática	CMI CCE média manual	CMI CCE maxima manual	CMI CCE minimo manual
95	53	1	0,06	0,044	0,053	0,06	0,05
96	12	2	0,076	0,056	0,057	0,07	0,05
97	54	1	0,064	0,04	0,057	0,06	0,05
98	47	2	0,056	0,028	0,043	0,05	0,04
99	55	1	0,06	0,032	0,043	0,05	0,04
100	16	2	0,052	0,04	0,053	0,06	0,05
101	57	1	0,063	0,044	0,063	0,07	0,06
102	10	2	0,052	0,04	0,063	0,07	0,06
103	58	1	0,068	0,048	0,067	0,07	0,06
104	51	2	0,056	0,04	0,063	0,07	0,06
105	59	1	0,072	0,051	0,067	0,07	0,06
106	40	2	0,06	0,038	0,047	0,05	0,04
107	60	1	0,072	0,04	0,04	0,04	0,04
108	48	2	0,056	0,04	0,05	0,05	0,05
109	61	1	0,048	0,035	0,047	0,05	0,04
110	72	2	0,075	0,059	0,07	0,07	0,07
111	62	1	0,064	0,032	0,06	0,07	0,05
112	49	2	0,072	0,044	0,067	0,07	0,06
113	63	1	0,072	0,052	0,06	0,06	0,06
114	54	2	0,06	0,048	0,057	0,06	0,05
115	64	1	0,044	0,028	0,037	0,04	0,03
116	52	2	0,076	0,054	0,07	0,07	0,07
117	65	1	0,056	0,036	0,053	0,06	0,05
118	65	2	0,064	0,044	0,063	0,07	0,06
119	66	1	0,059	0,036	0,053	0,06	0,05
120	64	2	0,052	0,036	0,047	0,05	0,04
121	67	1	0,068	0,048	0,06	0,06	0,06
122	36	2	0,064	0,04	0,053	0,06	0,05
123	68	1	0,052	0,032	0,047	0,05	0,04
124	79	2	0,056	0,036	0,057	0,06	0,05
125	69	1	0,06	0,036	0,057	0,06	0,05
126	35	2	0,079	0,056	0,06	0,07	0,05
127	70	1	0,06	0,04	0,053	0,06	0,05
128	73	2	0,064	0,048	0,057	0,06	0,05
129	71	1	0,076	0,055	0,067	0,07	0,06
130	50	2	0,048	0,04	0,053	0,06	0,05
131	72	1	0,06	0,032	0,057	0,06	0,05
132	60	2	0,06	0,04	0,043	0,05	0,04
133	73	1	0,052	0,04	0,05	0,05	0,05
134	59	2	0,056	0,04	0,053	0,06	0,05
135	74	1	0,076	0,051	0,057	0,06	0,05
135	57	2	0,064	0,04	0,06	0,06	0,06
137	75	1	0,06	0,044	0,05	0,05	0,05
138	67	2	0,052	0,044	0,05	0,05	0,05
139	76	1	0,052	0,036	0,057	0,06	0,05
140	71	2	0,052	0,036	0,057	0,06	0,05

Banco de dados dos grupos de pacientes (*Catalogados por números*)

n	numero de ID do paciente	1 caso 2 controle	CMI CCE minimo manual	CMI CCE média automática	CMI CCE maxima automática	CMI CCE minima automática	placa CCD 1 sim 2 não
1	1	1	0,06	0,073	0,078	0,06	2
2	21	2	0,05	0,051	0,056	0,04	2
3	2	1	0,06	0,072	0,078	0,059	2
4	1	2	0,06	0,05	0,06	0,04	2
5	3	1	0,06	0,071	0,076	0,032	2
6	28	2	0,05	0,05	0,056	0,043	2
7	32	1	0,06	0,058	0,072	0,048	2
8	30	2	0,07	0,06	0,076	0,06	2
9	5	1	0,06	0,071	0,074	0,58	2
10	24	2	0,06	0,054	0,064	0,044	2
11	6	1	0,05	0,06	0,075	0,052	2
12	39	2	0,07	0,074	0,08	0,068	2
13	7	1	0,04	0,038	0,056	0,028	2
14	56	2	0,05	0,053	0,063	0,047	2
15	8	1	0,05	0,045	0,052	0,036	2
16	74	2	0,06	0,056	0,064	0,048	2
17	9	1	0,06	0,052	0,056	0,048	2
18	2	2	0,07	0,067	0,084	0,052	2
19	10	1	0,05	0,052	0,06	0,038	2
20	25	2	0,05	0,05	0,06	0,04	2
21	11	1	0,05	0,041	0,048	0,036	2
22	46	2	0,05	0,052	0,06	0,044	2
23	12	1	0,06	0,055	0,068	0,044	2
24	9	2	0,05	0,05	0,06	0,04	2
25	13	1	0,03	0,035	0,044	0,024	2
26	37	2	0,04	0,045	0,052	0,036	2
27	14	1	0,05	0,045	0,056	0,032	2
28	15	2	0,05	0,05	0,064	0,036	2
29	15	1	0,05	0,043	0,056	0,035	2
30	66	2	0,05	0,045	0,06	0,036	2
31	17	1	0,05	0,044	0,052	0,036	2
32	23	2	0,05	0,052	0,06	0,044	2
33	18	1	0,05	0,049	0,06	0,04	2
34	77	2	0,06	0,055	0,064	0,04	2
35	19	1	0,05	0,05	0,056	0,044	2
36	45	2	0,05	0,052	0,06	0,044	2
37	20	1	0,05	0,048	0,06	0,04	2
38	55	2	0,05	0,056	0,068	0,043	2
39	21	1	0,06	0,054	0,064	0,044	2
40	11	2	0,06	0,06	0,09	0,044	2
41	22	1	0,05	0,044	0,064	0,02	2
42	62	2	0,04	0,042	0,059	0,036	2
43	23	1	0,06	0,053	0,059	0,048	2
44	7	2	0,05	0,048	0,056	0,04	2
45	24	1	0,06	0,071	0,084	0,052	2



continuação

n	numero de ID do paciente	1 caso 2 controle	CMI CCD maxima automatica	CMI CCD minima automática	CMI CCE média manual	CMI CCE maxima manual	CMI CCE minimo manual
46	29	2	0,06	0,063	0,065	0,051	2
47	25	1	0,04	0,046	0,055	0,04	2
48	31	2	0,07	0,068	0,08	0,064	2
49	26	1	0,04	0,039	0,052	0,02	2
50	34	2	0,05	0,05	0,056	0,04	2
51	27	1	0,06	0,051	0,06	0,043	2
52	53	2	0,05	0,054	0,06	0,047	2
53	28	1	0,04	0,042	0,048	0,036	2
54	8	2	0,04	0,04	0,056	0,044	2
55	29	1	0,07	0,065	0,08	0,047	1
56	44	2	0,06	0,055	0,06	0,048	2
57	30	1	0,06	0,046	0,056	0,04	2
58	70	2	0,04	0,04	0,048	0,028	2
59	31	1	0,07	0,069	0,08	0,064	2
60	20	2	0,05	0,05	0,056	0,044	2
61	33	1	0,05	0,056	0,06	0,048	2
62	68	2	0,05	0,051	0,056	0,044	2
63	34	1	0,06	0,054	0,06	0,048	2
64	5	2	0,07	0,074	0,088	0,044	1
65	35	1	0,04	0,044	0,052	0,036	2
66	63	2	0,04	0,05	0,06	0,04	2
67	36	1	0,06	0,066	0,078	0,055	2
68	78	2	0,06	0,071	0,084	0,059	2
69	37	1	0,06	0,057	0,064	0,048	2
70	14	2	0,06	0,05	0,064	0,036	2
71	38	1	0,06	0,05	0,066	0,044	2
72	26	2	0,06	0,053	0,06	0,048	2
73	39	1	0,06	0,047	0,056	0,04	2
74	17	2	0,06	0,056	0,068	0,048	2
75	40	1	0,06	0,052	0,059	0,048	2
76	19	2	0,08	0,075	0,084	0,064	1
77	41	1	0,06	0,053	0,068	0,036	2
78	13	2	0,07	0,07	0,088	0,06	2
79	42	1	0,05	0,05	0,056	0,044	2
80	18	2	0,07	0,064	0,072	0,056	2
81	45	1	0,04	0,045	0,048	0,04	2
82	61	2	0,05	0,045	0,056	0,038	2
83	47	1	0,06	0,054	0,067	0,044	2
84	42	2	0,06	0,052	0,064	0,044	2
85	48	1	0,04	0,044	0,048	0,04	2
86	41	2	0,06	0,057	0,06	0,052	2
87	49	1	0,06	0,055	0,064	0,044	2
88	69	2	0,07	0,059	0,071	0,038	2
89	50	1	0,05	0,052	0,056	0,044	2
90	22	2	0,05	0,05	0,056	0,04	2
91	51	1	0,05	0,045	0,052	0,036	2
92	32	2	0,06	0,052	0,065	0,043	2
93	52	1	0,06	0,056	0,064	0,048	2



continuação

n	numero de ID do paciente	1 caso 2 controle	CMI CCD maxima automatica	CMI CCD minima automática	CMI CCE média manual	CMI CCE maxima manual	CMI CCE minimo manual
94	76	2	0,06	0,055	0,064	0,044	1
95	53	1	0,05	0,051	0,06	0,044	2
96	12	2	0,05	0,057	0,067	0,044	2
97	54	1	0,05	0,05	0,06	0,04	2
98	47	2	0,04	0,044	0,052	0,04	2
99	55	1	0,04	0,054	0,06	0,035	2
100	16	2	0,05	0,048	0,051	0,043	2
101	57	1	0,06	0,066	0,076	0,06	2
102	10	2	0,06	0,053	0,06	0,04	2
103	58	1	0,06	0,055	0,076	0,044	2
104	51	2	0,06	0,058	0,076	0,048	2
105	59	1	0,06	0,054	0,064	0,044	2
106	40	2	0,04	0,046	0,056	0,036	2
107	60	1	0,04	0,041	0,048	0,036	2
108	48	2	0,05	0,05	0,06	0,044	2
109	61	1	0,04	0,049	0,056	0,044	2
110	72	2	0,07	0,067	0,08	0,056	2
111	62	1	0,05	0,056	0,064	0,048	2
112	49	2	0,06	0,054	0,06	0,048	2
113	63	1	0,06	0,058	0,072	0,048	1
114	54	2	0,05	0,054	0,06	0,048	2
115	64	1	0,03	0,036	0,044	0,031	2
116	52	2	0,07	0,067	0,08	0,056	2
117	65	1	0,05	0,05	0,06	0,04	2
118	65	2	0,06	0,053	0,06	0,044	2
119	66	1	0,05	0,048	0,052	0,04	2
120	64	2	0,04	0,047	0,056	0,04	2
121	67	1	0,06	0,055	0,071	0,048	2
122	36	2	0,05	0,059	0,068	0,052	2
123	68	1	0,04	0,048	0,052	0,04	2
124	79	2	0,05	0,057	0,071	0,048	2
125	69	1	0,05	0,059	0,076	0,048	2
126	35	2	0,05	0,067	0,092	0,051	2
127	70	1	0,05	0,05	0,064	0,04	2
128	73	2	0,05	0,05	0,06	0,04	2
129	71	1	0,06	0,064	0,068	0,06	2
130	50	2	0,05	0,042	0,048	0,031	2
131	72	1	0,05	0,052	0,076	0,04	2
132	60	2	0,04	0,042	0,044	0,036	1
133	73	1	0,05	0,051	0,056	0,04	2
134	59	2	0,05	0,046	0,052	0,04	2
135	74	1	0,05	0,044	0,056	0,036	2
135	57	2	0,06	0,052	0,059	0,047	2
137	75	1	0,05	0,057	0,064	0,048	2
138	67	2	0,05	0,047	0,056	0,04	2
139	76	1	0,05	0,045	0,052	0,04	2
140	71	2	0,05	0,055	0,061	0,044	2

Banco de dados dos grupos de pacientes (*Catalogados por números*)

n	numero de ID do paciente	1 caso 2 controle	CMI AFCE	placa AFCD	placa AFCE	ITB D	ITB E	meses de IP	Antecedente CV 1 sim 2 não	tireoide alterada 1 sim 2 não	nodulo1 sim 2 não	CMI CID	CMICIE
1	1	1	0,06	2	2	1,08	1,08	24	2	2	2	0,07	0,07
2	21	2	0,05	2	2	1	1		2	2	2	0,05	0,05
3	2	1	0,06	2	2	1,08	1,08		2	2	2	0,06	0,07
4	1	2	0,05	2	2	1,07	1,07		2	2	2	0,06	0,06
5	3	1	0,07	2	2	1,08	1,08	12	2	2	2	0,06	0,07
6	28	2	0,07	2	2	1	1		2	2	2	0,05	0,05
7	32	1	0,07	2	2	1,07	1,07	52	2	2	2	0,06	0,06
8	30	2	0,06	2	2	1,08	1,08		1	2	2	0,08	0,07
9	5	1	0,05	2	2	1,07	1,07		2	2	2	0,06	0,07
10	24	2	0,06	2	2	1	1		1	2	2	0,06	0,06
11	6	1	0,05	2	2	1,07	1,07	55	1	2	2	0,07	0,06
12	39	2	0,06	1	1	1,14	1,14		2	2	2	0,06	0,08
13	7	1	0,05	2	2	1	1		2	2	2	0,05	0,05
14	56	2	0,06	2	2	1,07	1		2	2	2	0,05	0,05
15	8	1	0,06	2	2	1,07	1,07		2	2	2	0,05	0,06
16	74	2	0,07	2	2	1,14	1,07		2	2	2	0,05	0,06
17	9	1	0,06	2	2	1,13	1,13		2	2	2	0,06	0,07
18	2	2	0,06	2	2	1	1		2	2	2	0,07	0,07
19	10	1	0,06	2	2	1,07	1,07		1	2	2	0,05	0,06
20	25	2	0,05	2	2	1,09	1,09		2	2	2	0,05	0,05
21	11	1	0,06	2	2	1,09	1,09	51	2	2	2	0,06	0,05
22	46	2	0,04	2	2	1,2	1,2		1	2	2	0,05	0,05
23	12	1	0,06	2	2	1	1	25	2	2	2	0,07	0,06
24	9	2	0,05	2	2	1,16	1,08		1	2	2	0,05	0,06
25	13	1	0,06	2	2	0,91	0,91	84	1	2	2	0,05	0,05
26	37	2	0,05	2	2	1	1		2	1	1	0,05	0,06
27	14	1	0,06	2	2	0,92	1	97	2	2	2	0,06	0,05
28	15	2	0,05	2	2	1,18	1,18		2	1	1	0,06	0,06
29	15	1	0,08	2	2	1,06	1,06	48	2	2	2	0,05	0,06
30	66	2	0,05	2	2	1,07	1,07		1	1	1	0,05	0,06
31	17	1	0,07	2	2	1,07	1,07	36	1	2	2	0,06	0,06
32	23	2	0,06	2	2	1,14	1,14		1	2	2	0,07	0,07
33	18	1	0,06	2	2	1,08	1,08	7	2	2	2	0,05	0,06
34	77	2	0,07	2	2	1,14	1,14		2	2	2	0,06	0,06
35	19	1	0,06	2	2	1,23	1,23		1	2	2	0,06	0,06
36	45	2	0,05	2	2	1,15	1,07		2	1	1	0,05	0,06
37	20	1	0,05	2	2	1,23	1,15	84	1	2	2	0,05	0,06
38	55	2	0,06	2	2	1,08	1,08		1	2	2	0,05	0,06
39	21	1	0,05	2	2	1,33	1,33	120	1	2	2	0,06	0,06
40	11	2	0,06	2	2	1,05	1		2	2	2	0,08	0,07
41	22	1	0,04	2	2	1	1		2	2	2	0,05	0,05
42	62	2	0,05	2	2	1,08	1,08		2	2	2	0,06	0,05
43	23	1	0,04	1	2	1	1	84	1	2	2	0,07	0,07
44	7	2	0,05	2	2	1	1		2	2	2	0,06	0,05
45	24	1	0,07	2	2	1	1	60	1	1	2	0,07	0,07



continuação

n	numero de ID do paciente	1 caso 2 controle	CMI AFCE	placa AFCD	placa AFCE	ITB D	ITB E	meses de IP	Antecedente CV 1 sim 2 não	tireoide alterada 1 sim 2 não	nodulo1 sim 2 não	CMI CID	CMICIE
46	29	2	0,05	2	2	1	1		1	2	2	0,07	0,07
47	25	1	0,05	2	2	1,07	1,07	133	2	2	2	0,07	0,05
48	31	2	0,07	2	2	1,07	1,07		1	2	2	0,06	0,07
49	26	1	0,06	2	2	1	1	24	2	2	2	0,05	0,05
50	34	2	0,05	2	2	1,06	1,06		2	2	2	0,05	0,06
51	27	1	0,05	2	2	1	1	12	1	2	2	0,07	0,06
52	53	2	0,05	2	2	1,08	1,08		2	2	2	0,06	0,06
53	28	1	0,04	2	2	1,09	1,09	22	1	2	2	0,06	0,05
54	8	2	0,05	2	2	1	1		1	2	2	0,04	0,05
55	29	1	0,06	1	1	1,07	1,07	73	1	1	2	0,07	0,08
56	44	2	0,05	2	2	1,14	1,14		1	2	2	0,06	0,06
57	30	1	0,04	2	2	1,08	1,08		2	2	2	0,06	0,06
58	70	2	0,05	2	2	1,16	1,16		1	2	2	0,04	0,05
59	31	1	0,06	2	2	1,09	1,045		1	2	2	0,08	0,07
60	20	2	0,05	2	2	1	1		1	2	2	0,07	0,06
61	33	1	0,07	2	2	1	1	108	2	2	2	0,06	0,06
62	68	2	0,05	2	2	1,14	1,07		1	2	2	0,05	0,06
63	34	1	0,06	2	2	1,25	1,16	31	2	2	2	0,07	0,07
64	5	2	0,09	2	2	1,15	1,15		2	2	2	0,06	0,07
65	35	1	0,04	2	2	1	1	60	2	1	1	0,05	0,05
66	63	2	0,05	2	2	1	1		2	2	2	0,05	0,06
67	36	1	0,05	2	2	1	1	96	1	1	2	0,05	0,06
68	78	2	0,08	2	2	1,12	1,12		1	2	2	0,06	0,07
69	37	1	0,05	2	2	1,14	1,14	84	2	1	1	0,04	0,06
70	14	2	0,05	2	2	1	1		2	1	2	0,05	0,06
71	38	1	0,06	2	2	1,125	1,125	120	2	2	2	0,07	0,07
72	26	2	0,08	2	2	1	1		2	2	2	0,06	0,06
73	39	1	0,05	2	2	1	1		2	2	2	0,07	0,06
74	17	2	0,05	2	2	1,08	1		1	2	2	0,07	0,07
75	40	1	0,06	2	2	1	1	36	2	2	2	0,06	0,07
76	19	2	0,06	2	2	1,125	1,125		2	2	2	0,07	0,08
77	41	1	0,05	2	2	1	1	12	1	2	2	0,05	0,07
78	13	2	0,06	2	2	1,06	1,06		2	1	2	0,06	0,07
79	42	1	0,06	2	2	1,15	1,15	32	2	2	2	0,05	0,05
80	18	2	0,06	2	2	1,17	1,17		2	1	2	0,05	0,07
81	45	1	0,05	2	2	1	1	132	1	2	2	0,05	0,05
82	61	2	0,05	2	2	1,07	1,07		1	1	1	0,05	0,06
83	47	1	0,06	2	2	1,08	1,08		2	2	2	0,05	0,06
84	42	2	0,06	2	2	1	1		1	2	2	0,05	0,06
85	48	1	0,05	2	2	1,14	1,14	56	1	1	1	0,06	0,06
86	41	2	0,07	2	2	1,07	1,07		1	2	2	0,07	0,07
87	49	1	0,06	2	2	1	1		2	2	2	0,04	0,06
88	69	2	0,07	2	2	1,08	1,08		2	2	2	0,06	0,07
89	50	1	0,05	2	2	1,08	1,08	48	1	2	2	0,06	0,05
90	22	2	0,04	2	2	1,15	1,15		1	2	2	0,06	0,06
91	51	1	0,05	2	2	1,23	1,23	12	1	2	2	0,06	0,05
92	32	2	0,08	2	2	1,08	1,08		2	2	2	0,06	0,06



continuação

n	numero de ID do paciente	1 caso 2 controle	CMI AFCE	placa AFCD	placa AFCE	ITB D	ITB E	meses de IP	Antecedente CV 1 sim 2 não	tireoide alterada 1 sim 2 não	nodulo1 sim 2 não	CMI CID	CMICIE
93	52	1	0,05	1	2	1,07	1,07		1	2	2	0,05	0,06
94	76	2	0,06	2	2	1,16	1,16		2	2	2	0,05	0,06
95	53	1	0,05	2	2	1,23	1,15	118	1	1	1	0,06	0,06
96	12	2	0,06	2	2	1,06	1,06		2	2	2	0,06	0,06
97	54	1	0,05	2	2	1,14	1,14		1	2	2	0,06	0,06
98	47	2	0,05	2	2	1,07	1,07		2	2	2	0,04	0,04
99	55	1	0,05	2	2	1,25	1,25		1	1	1	0,05	0,05
100	16	2	0,05	2	2	1	1		1	2	2	0,05	0,05
101	57	1	0,05	2	2	0,91	1		2	2	2	0,05	0,07
102	10	2	0,04	2	2	1	1		2	2	2	0,06	0,06
103	58	1	0,06	2	2	1,14	1,21	48	2	2	2	0,06	0,07
104	51	2	0,06	2	2	1,08	1,08		2	2	2	0,06	0,06
105	59	1	0,1	2	2	1	1	120	1	2	2	0,06	0,06
106	40	2	0,08	2	1	1,14	1,14		2	2	2	0,05	0,05
107	60	1	0,06	2	2	1,16	1,16	74	2	2	2	0,06	0,05
108	48	2	0,06	2	2	1,08	1,08		2	2	2	0,06	0,06
109	61	1	0,05	2	2	1,09	1,09		2	2	2	0,05	0,05
110	72	2	0,08	1	2	1,15	1,23		1	2	2	0,07	0,07
111	62	1	0,05	2	2	1,07	1,07	48	2	2	2	0,05	0,06
112	49	2	0,06	2	2	1,15	1,07		2	2	2	0,06	0,06
113	63	1	0,05	2	2	1,25	1,25		2	2	2	0,06	0,06
114	54	2	0,06	1	1	1	1		1	1	1	0,06	0,06
115	64	1	0,05	1	2	1,09	1,09	4	1	2	2	0,04	0,04
116	52	2	0,06	2	2	1,14	1,14		2	2	2	0,07	0,07
117	65	1	0,05	2	2	1,18	1,18		2	2	2	0,05	0,06
118	65	2	0,05	2	2	1,07	1,07		2	2	2	0,07	0,06
119	66	1	0,05	2	2	1,25	1,25		2	2	2	0,05	0,05
120	64	2	0,05	2	2	1,16	1,08		2	2	2	0,06	0,05
121	67	1	0,06	2	2	1,05	1	36	2	1	2	0,06	0,06
122	36	2	0,07	1	1	1,07	1,07		1	1	1	0,06	0,06
123	68	1	0,06	2	2	1,06	1,06	96	2	2	2	0,05	0,05
124	79	2	0,06	2	2	1,125	1,06		2	2	2	0,06	0,06
125	69	1	0,07	2	2	1	1		1	2	2	0,06	0,06
126	35	2	0,06	2	2	1,17	1,17		1	2	2	0,07	0,06
127	70	1	0,06	2	2	1,2	1,2	104	1	2	2	0,05	0,06
128	73	2	0,05	2	2	1,07	1,14		2	2	2	0,05	0,06
129	71	1	0,09	2	2	1	1	10	2	2	2	0,06	0,06
130	50	2	0,06	2	2	1	1		2	2	2	0,05	0,05
131	72	1	0,05	2	2	1,08	1,08	53	1	2	2	0,05	0,05
132	60	2	0,04	2	2	1	1		1	2	2	0,05	0,05
133	73	1	0,06	2	2	1,08	1,08	12	2	2	2	0,05	0,05
134	59	2	0,06	2	2	1,17	1,17		2	2	2	0,05	0,05
135	74	1	0,06	2	2	1,17	1,17	67	2	2	2	0,06	0,06
135	57	2	0,06	2	2	1,08	1,08		2	2	2	0,05	0,06
137	75	1	0,06	2	2	1	1	68	2	2	2	0,05	0,05
138	67	2	0,05	2	2	1,08	1,08		2	2	2	0,05	0,05
139	76	1	0,05	2	2	1	1	7	1	2	2	0,05	0,06
140	71	2	0,06	2	2	1,13	1,13		1	2	2	0,05	0,05