



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

GERSON GOMES DOS SANTOS JÚNIOR

**EFEITO DA ATORVASTATINA + ASPIRINA *VERSUS* PLACEBO EM
PACIENTES COM HIV EM USO DE ANTIRRETROVIRAIS E COM BAIXO
RISCO CARDIOVASCULAR NA FUNÇÃO ENDOTELIAL E NA
INFLAMAÇÃO: *Um ensaio clínico duplo cego e randomizado***

RECIFE/PE
2017

GERSON GOMES DOS SANTOS JÚNIOR



EFEITO DA ATORVASTATINA + ASPIRINA *VERSUS* PLACEBO EM PACIENTES COM HIV EM USO DE ANTIRRETROVIRAIS E COM BAIXO RISCO CARDIOVASCULAR NA FUNÇÃO ENDOTELIAL E NA INFLAMAÇÃO: *Um ensaio clínico duplo cego e randomizado*

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Medicina Tropical.

Orientadora:

Prof.^a Dr.^a Heloisa Ramos Lacerda de Melo

Coorientador:

Prof. Dr. Paulo Sérgio Ramos de Araújo

RECIFE/PE
2017

Catálogo na fonte:
bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4: 1895

- S237e Santos Júnior, Gerson Gomes dos.
Efeito da atorvastatina/AAS versus placebo em pacientes com HIV em uso de antirretrovirais e com baixo risco cardiovascular na função endotelial e na inflamação: um ensaio clínico duplo cego e randomizado / Gerson Gomes dos Santos Júnior. – Recife: o autor, 2017.
141 f.; il.; 30 cm.
- Orientadora: Heloísa Ramos Lacerda de Melo.
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em medicina tropical.
Inclui referências, apêndices e anexos.
1. HIV. 2. Endotélio vascular. 3. Inflamação. 4. Artéria carótida primitiva. 5. Ensaio clínico. I. Melo, Heloísa Ramos Lacerda de (orientadora). II. Título.

616.9 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2018 - 023)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

GERSON GOMES DOS SANTOS JÚNIOR

EFEITO DA ATORVASTATINA/AAS *versus* PLACEBO EM PACIENTES COM HIV EM USO DE ANTIRRETROVIRAIS E COM BAIXO RISCO CARDIOVASCULAR NA FUNÇÃO ENDOTELIAL E NA INFLAMAÇÃO: UM ENSAIO CLÍNICO DUPLO CEGO E RANDOMIZADO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Medicina Tropical.

Aprovado em: 13/12/2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof^a. Dr^a. Virgínia Maria Barros de Lorena (Examinadora Interna)
Instituto Aggeu Magalhães (IAM/FIOCRUZ)

Prof^a. Dr^a. Adriana Ferraz de Vasconcelos (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof^a. Dr^a. Emmanuelle Tenório Albuquerque Godoi Berenguer de Barros e Silva
(Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof. Dr. Sandro Gonçalves de Lima (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

REITOR

Prof. Anísio Brasileiro, de Freitas Dourado

VICE-REITORA

Prof.^a Florisbela de Arruda Câmara e Siqueira Campos

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Ernani Rodrigues de Carvalho Neto

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Nicodemos Teles Pontes Filho

**COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
TROPICAL**

Maria Amélia Vieira Maciel

**VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA TROPICAL**

Valdênia Maria Oliveira de Souza

CORPO DOCENTE PERMANENTE

Ana Catarina de Souza Lopes
Ana Lúcia Coutinho Domingues
Célia Maria Machado Barbosa de Castro
Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto
Fábio André Brayner dos Santos
Heloísa Ramos Lacerda de Melo
Maria Amélia Vieira Maciel
Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho
Marli Tenório Cordeiro
Rejane Pereira Neves
Ricardo Arraes de Alencar Ximenes
Valdênia Maria Oliveira de Souza
Vera Magalhães da Silveira
Vláudia Maria Assis Costa

CORPO DOCENTE COLABORADOR

Líbia Cristina Rocha Vilela Moura
Virgínia Maria Barros de Lorena

Aos meus ***país***, à minha avó ***Maria de Lourdes***
(Josefa – in memoriam), exemplo que permeou toda a
minha vida, com sua dedicação, perseverança e força.

Ao meu companheiro ***Isaque***, por seu amor,
compreensão e apoio em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

A *Nossa Senhora*, companhia e proteção permanente, Admirável Mãe que sempre vela pelos seus filhos. Ao Seu filho, Jesus, o Cristo por Sua Insondável Misericórdia. Enviados do Pai para a Redenção deste planeta.

Aos *pacientes* do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), que com seu anonimato e disponibilidade foram os grandes autores desta Tese.

A minha querida orientadora, *Profa. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo*, pesquisadora de grande competência e altíssimo rigor científico, por um outro lado uma mulher repleta de humanidade, alegria e um jeito todo simples de ser. Eterna gratidão por ter acreditado em mim desde aquele primeiro dia.

Ao meu coorientador, *Prof. Dr. Paulo Sérgio Ramos* e a todos os que compõem o Laboratório de Doenças Transmissíveis do Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães, especialmente a *Profa. Dra. Zulma Medeiros* e o *Dr. Fabio de Melo*.

A *Dra. Virgínia Barros*, do Laboratório de Imunologia do Aggeu Magalhães, que gentilmente fez a análise das citocinas.

A *equipe do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da UFPE*, em especial a Farmacêutica Bioquímica Maria Leonilda Gondim

A *equipe do Serviço de Farmácia do Hospital das Clínicas*, em especial aos farmacêuticos *Maria José Tenório* e *Vítor*

A *equipe do Laboratório de Tecnologia de medicamentos da Escola de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco*. Ao *Prof. Dr. Pedro Rolim*, Diretor do Laboratório, e aos seus orientandos *Lourenço* e *Danilo* responsáveis pela produção do placebo.

A equipe da Farmácia Escola da UFPE, em nome do Prof. Dr. Davi Santana, que abriu suas portas para que eu pudesse fracionar e reembalar os medicamentos e placebo.

A equipe do Serviço de Nutrição da UFPE, que preparou o lanche dos nossos pacientes. Dedico especial gratidão a Maria Auxiliadora, por sua atenção especial e que punha amor no preparo do alimento.

A equipe de enfermagem do Ambulatório de Doenças Infecciosas do Hospital das Clínicas da UFPE, Rosângela, Cleumae Iane. A Roque dedico especial gratidão por estar sempre pronto a ajudar e servir. Profissional e ser humano admirável, um exemplo a ser seguido.

Ao Prof. Dr. Ulisses Montarroyos, pelo apoio e orientações na estatística.

A Profa. Dra. Flavia Orange, por sua disponibilidade e orientações, que muito contribuíram no início do trabalho.

Aos professores membros do corpo docente da Pós-graduação em Medicina Tropical da UFPE, especialmente ao Prof. Dr. Ricardo Ximenes, um grande pesquisador e ser humano ímpar.

Ao secretário da Pós-graduação em Medicina Tropical, Walter Galdino, sempre atencioso, prestativo e solícito.

A amiga Kaliene Estevão, companheira presente desde o início. Sem sua dedicação este trabalho não seria possível.

A Profa. Dra. Adriana Ferraz e Profa. Dra. Emmanuelle Godói, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE, responsáveis pela realização do ultrassom, trabalho de muita dedicação e afinho. Gratidão pela amizade e grande suporte científico.

Ao bolsista *Aristóteles*, um “menino de ouro” responsável pelos registros fotográficos e filmagens.

A minha amiga-irmã *Nancy Prieto* (*in memoriam*), que foi tão importante em todos os momentos da minha vida e também durante este período do Doutorado. Saudades eternas.

A minha amiga *Círia Barbosa*, por ter me acolhido e apoiado nos momentos em que eu tanto precisei de apoio.

Ao amigo *Roeckson Peixoto*, por seu apoio, companheirismo e prontidão em diversas situações.

Às amigas *Elizeth Senna* e *Adelma Barbosa*, pelo acolhimento, atenção e apoio em momentos adversos.

Ao *Prof. Edmilson Mazza*, fundamental nos testes estatísticos e orientações preciosas.

A amiga *Rejane Medeiros*, sempre presente nos momentos difíceis.

“Não ame pela beleza, pois um dia ela acaba. Não ame pela admiração, pois um dia você se decepciona. Ame apenas, pois o tempo nunca pode acabar com um amor sem explicação.”

(Santa Madre Teresa de Calcutá)

RESUMO

Pacientes com HIV têm maior predisposição a doenças cardiovasculares quando comparados com a população em geral. Escassos e conflitantes estudos têm avaliado o efeito das estatinas na função endotelial e na inflamação, nenhum com indivíduos de baixo risco. A utilização destes medicamentos em indivíduos com baixo risco cardiovascular não é uma realidade na prática clínica atual, porém pode ser uma oportunidade para possível uso em prevenção primária. Esta tese resultou em dois artigos originais, e teve como objetivos avaliar a eficácia da atorvastatina associada ao ácido acetilsalicílico (AAS) *versus* placebo em pacientes portadores de HIV em uso de antirretrovirais e com baixo risco cardiovascular em aumentar a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA) e reduzir o espessamento da carótida, avaliados por ultrassom. Foram avaliados também o efeito sobre a inflamação, através da mensuração de marcadores inflamatórios IL-1 β , IL-6, ICAM-1, VCAM-1, IFN- γ , e PCR-us. Um ensaio clínico randomizado e duplo cego envolvendo 99 pacientes foi conduzida no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco no período entre maio de 2014 a junho de 2017. Avaliou-se por 24 semanas o efeito da atorvastatina associada ao ácido acetilsalicílico na função endotelial e na inflamação em pacientes com HIV, em uso de antirretrovirais e baixo risco cardiovascular. Todos os pacientes apresentavam carga viral indetectável, e utilizavam esquemas com inibidores da transcriptase reversa nucleosídeo e não nucleosídeo. Alocou-se os sujeitos do estudo no grupo intervenção: atorvastatina 20mg ao dia associado com aspirina 100mg e comparou-se com os controles, que utilizaram placebo. A resposta endotelial foi avaliada pela dilatação da artéria braquial (DILA) e medida da camada íntima média da carótida (EMI) por ultrassom no momento 0, 12 e 24 semanas.

Palavras-chave: HIV. Endotélio vascular. Inflamação. Artéria carótida primitiva. Ensaio clínico.

ABSTRACT

Patients with HIV are more likely to present with cardiovascular disease when compared to the general population. The few, conflicting studies that exist have assessed the effect of statins on endothelial function and inflammation, although none on low-risk individuals. The use of these drugs in individuals with low cardiovascular risk is not a reality in current clinical practice, however there may be an opportunity for possible use in primary prevention. This thesis has resulted in two original articles, and aimed to assess the efficacy of atorvastatin associated with acetylsalicylic acid (ASA) versus placebo in patients with HIV on antiretroviral therapy and with low cardiovascular risk in increasing flow-mediated dilatation (FMD) of the brachial artery and to reduce carotid thickening, assessed by ultrasound. We also assessed the effect on inflammation by measuring the inflammatory markers IL-1 β , IL-6, ICAM-1, VCAM-1, IFN- γ , and us-PCR. A double-blind randomized clinical trial involving 99 patients was conducted at the Hospital das Clínicas at the Universidade Federal de Pernambuco between May 2014 and June 2015. For a period of 24 weeks, we evaluated the effect of atorvastatin associated with acetylsalicylic acid on endothelial function and inflammation in 99 patients with HIV, on antiretroviral therapy and with low cardiovascular risk. All patients presented with an undetectable viral load, and were taking nucleoside and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. The study subjects were assigned to the intervention group: they took 20mg atorvastatin per day associated with 100mg aspirin, compared to the controls, who took placebo. The endothelial response was evaluated by flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery and the intima-media thickness (IMT) of the carotid was measured by ultrasound at 0, 12 and 24 weeks.

Keywords: HIV. Vascular endothelium. Inflammation. Common carotid artery. Clinical trial.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Medida da artéria braquial esquerda antes do estímulo	28
Figura 2	Medida da artéria braquial esquerda após o estímulo	28
Figura 3	Medida da velocidade do fluxo da artéria braquial direita antes do estímulo	28
Figura 4	Medida da velocidade do fluxo da artéria braquial direita após o estímulo	28
Figura 5	Medida da espessura médio intimal e das placas	29
Figura 6	Medida da espessura médio-intimal da artéria carótida direita	29
Figura 7	Visualização de placa em artéria carótida esquerda	29
Figura 8	Tabela adaptada do estudo ELSA Brasil	30
Figura 9	Tabela adaptada do estudo CAPS	31
Figura 10	Tabela adaptada do estudo MESA	31
Figura 1	Fluxograma dos pacientes envolvidos no estudo	48
Figura 2	Comparação dos resultados de IMT entre os grupos intervenção e placebo.	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características dos sujeitos à inclusão no estudo	50
Tabela 2	Medidas basais e após 6 meses de DILA, EMI bioquímica e marcadores inflamatórios	54
Tabela 3	Variação nas medidas da dilatação da braquial e da espessura da carótida	55
Tabela 4	Percentual de variação nas medidas de colesterol total, LDL e marcadores inflamatórios	56
Tabela 1	Características clínicas e demográficas dos pacientes	67
Tabela 2	Fatores de risco associados ao DILA	69
Tabela 3	Fatores de risco associados à EMI	71

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	lamivudina
AAS	ácido acetilsalicílico
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
AMB	Associação Médica Brasileira
AZT	zidovudina
CBR	Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem
CD4	linfócito T da linhagem CD4
CD8	linfócito T da linhagem CD8
CPK	Creatino Fosfoquinase
CNPQ	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DCV	doença cardiovascular
ddl	didanosina
DILA	dilatação fluxo mediada da artéria braquial
EFZ	efavirenz
EMI	espessamento médio-intimal da carótida
e-NOS	óxido nítrico sintase endotelial
ERF	escore de risco de Framingham
EROs	espécies reativas de oxigênio
FIOCRUZ	Fundação Instituto Oswaldo Cruz
FMD	<i>flow mediated dilatation</i>
HAART	<i>highly active antiretroviral therapy</i>
HDL	<i>high density lipoprotein</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency vírus</i>
HMG-CoA	3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA
redutase	redutase
IAM	infarto agudo do miocárdio
ICAM	molécula de adesão intercelular
IFN- γ	interferon gama
IL	interleucina
IMT	<i>intima-media thickness</i>
ITRN	inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo

ITRNN	inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
LTM	Laboratório de Tecnologia de Medicamentos
MCP-1	proteína quimiotática de monócitos-1
NO	óxido nítrico
NT-PROBNP	amino terminal ProB natriurético peptídeo
NVP	nevirapina
PCR	proteína C-reativa
PCR-us	proteína C-reativa ultrasensível
SBACV	Sociedade Brasileira de Angiologia e cirurgia Vascular
TARV	terapia antirretroviral altamente ativa
TDF	tenofovir
TGO	transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	transaminase glutâmico-pirúvica
TNF α	fator de necrose tumoral
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
USP	Universidade de São Paulo
VCAM	molécula de adesão celular-vascular
VEGF	fator de crescimento vascular endotelial

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1	Bases históricas	20
2.2	Eventos cardiovasculares	21
2.3	Dislipidemia, risco cardiovascular e seu manejo em portadores de HIV	23
2.4	Terapia com estatinas	23
2.5	Terapia com aspirina	24
2.6	Imunossenescência, inflamação e envelhecimento	24
2.7	Marcadores inflamatórios	25
2.8	Medidas vasculares	26
3	OBJETIVOS	32
3.1	Objetivo geral	32
3.2	Objetivos específicos	32
4	METODOLOGIA	33
4.1	Descrição geral do estudo	33
4.2	Local do estudo	33
4.3	População do estudo e tamanho da amostra	33
4.4	Critérios de inclusão e exclusão	34
4.4.1	Critérios de inclusão	34
4.4.2	Critérios de exclusão	34
4.5	Esquemas antirretrovirais	35
4.6	Randomização	35
4.7	Intervenção	35
4.8	Metodologia para avaliar a adesão	36
4.9	Interrupção e/ou exclusão no decorrer do estudo	36
4.10	Coleta dos dados	36
4.11	Consulta de inclusão – (Primeira consulta)	37
4.12	Consultas de seguimento	37
4.13	Consultas médicas adicionais/extras	38
4.14	Procedimentos	38

4.14.1	Coletas das amostras de sangue	38
4.14.2	Exames laboratoriais	38
4.14.3	Disfunção endotelial	38
4.14.4	Espessamento carotídeo	39
4.14.5	Medições vasculares	39
4.15	Desfechos	40
4.15.1	Desfecho primário	40
4.15.2	Desfechos secundários	40
4.16	Variáveis	40
4.17	Aspectos éticos	42
5	RESULTADOS	43
5.1	Artigo Original 1	43
	Efeito da atorvastatina + aspirina na função endotelial e na inflamação em pacientes com HIV e baixo risco cardiovascular: um ensaio clínico randomizado e duplo cego	
5.2	Artigo Original 2	62
	O efeito da atorvastatina + aspirina na função endotelial difere com a idade em pacientes com HIV: Um Estudo Caso-controle	
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	80
	REFERÊNCIAS	81
	APÊNDICE A - Formulário de inclusão de pacientes	89
	APÊNDICE B - Formulário primeira consulta	92
	APÊNDICE C - Ficha de evolução e eventos adversos	93
	APÊNDICE D - Ficha de registro de resultados laboratoriais, controle de medicação e agendamento	94
	APÊNDICE E - Ficha de registro de resultados de exames de imagem	95
	APÊNDICE F – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	96
	APÊNDICE G - Versão do Artigo Original 1 em inglês	101
	APÊNDICE H - Versão do Artigo Original 2 em inglês	122
	ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	139



1 INTRODUÇÃO*

O aumento da ocorrência de complicações cardiovasculares entre indivíduos com HIV após a introdução da terapia antirretroviral altamente ativa (TARV) provocou a condução de diversos estudos epidemiológicos que buscaram explicar o fenômeno. Tais estudos comprovaram a associação da TARV no desenvolvimento de distúrbios metabólicos (FRIIS-MOLLER et al., 2003). Klein et al. (2002), num estudo de coorte com 4159 pacientes observaram ocorrência similar de complicações cardiovasculares entre pacientes em uso de Inibidores de Protease em comparação com outras classes de antirretrovirais, porém maior risco que os controles. Mary Krause et al. (2003), num estudo caso-controle com 39.976 pacientes referiram maior associação entre infarto do miocárdio nos pacientes em uso de inibidores da protease.

Após evidências concretas quanto ao aumento do risco cardiovascular entre os pacientes em uso de antirretrovirais, têm-se buscado alternativas para uma possível solução do problema. No ano de 2008 foram publicados os resultados do estudo Smart, ensaio clínico que envolveu 5.472 pacientes recrutados em 33 países, onde se comparou dois grupos: uso de terapia antirretroviral ininterrupta versus terapia intermitente. O referido estudo foi interrompido em 2006, devido à maior ocorrência de AIDS, complicações severas e morte no grupo onde o tratamento antirretroviral foi descontinuado (EL-SADR, 2008).

Nos últimos anos, outras causas para a ocorrência de eventos cardiovasculares têm sido elucidadas, como a convivência com o próprio vírus, o qual desencadeia um estado de inflamação que persiste, independente da redução da carga viral obtida com os medicamentos (DEEKS, 2011; DUPREZ et al., 2012). A disfunção do endotélio, passo inicial do processo aterosclerótico, é uma das várias consequências deletérias deste processo inflamatório (ANDRADE; COTTER, 2006). Stanley et al. (2011), reportam os resultados de ensaio clínico conduzido com 210 pacientes soropositivos com obesidade abdominal, onde utilizaram tesamorelina, um análogo

*Tese formatada conforme orientação da Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da UFPE: ABNT NBR 14724:2011.

do hormônio de crescimento, testando sua eficácia na redução de marcadores inflamatórios comparada a placebo. Os autores concluíram que houve modesto efeito benéfico ao final do estudo, e recomendam que outros estudos fossem realizados.

As estatinas, medicamentos utilizados para o tratamento da hipercolesterolemia, tem mostrado melhora da função endotelial e reduzido a inflamação em indivíduos com doenças crônicas, como lúpus e diabetes mellitus tipo II em ensaios clínicos controlados (ECONOMIDES et al., 2004; FERREIRA et al., 2007). O ácido acetilsalicílico (AAS) também tem se mostrado eficaz no controle da inflamação e reduzido eventos cardiovasculares em indivíduos soronegativos (RIDKER et al., 1997). Hurlimann et al. (2006), conduziram ensaio clínico onde comparou pravastatina com placebo em indivíduos HIV positivos, e ao final do estudo observaram melhora da função endotelial e redução do colesterol total. O estudo, porém, envolveu pequeno número de pacientes (n=29), e não avalia o impacto da intervenção no processo inflamatório. Segundo os próprios autores, havia naquele momento a necessidade de condução de ensaios clínicos com maior número de indivíduos.

Ensaio clínicos que objetivaram avaliar estatinas na melhora da função endotelial, inflamação e distúrbios imunológicos foram conduzidos no decorrer dos anos (CALZA et al., 2016; LONGENECKER et al., 2016; TORIBIO et al., 2017), porém, nenhum deles associou medicamentos de classes terapêuticas diferentes e tiveram como perfil indivíduos com baixo risco cardiovascular.

A possibilidade de minimizar os efeitos da imunossenescência num momento bem precoce no indivíduo com HIV, inclusive na ocorrência de eventos cardiovasculares, justificaram a execução deste trabalho. A busca de uma alternativa farmacológica pode contribuir para que num futuro próximo tal fenômeno possa ser controlado. Espera-se que o conhecimento gerado possa servir como subsídio para o seu manejo adequado, tendo como foco a prevenção primária.



2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Bases históricas

Historicamente a AIDS pode ser caracterizada ao longo desses 30 anos em três períodos distintos: o período inicial, que corresponde ao início até meados dos anos 80; o segundo que corresponde deste período até meados dos anos 90, e o terceiro, que abrange o ano de 1996 até os dias atuais. Inicialmente restrita a círculos cosmopolitas das grandes metrópoles nacionais, e marcadamente masculina, no primeiro período as populações prioritariamente atingidas foram de homens homossexuais e hemofílicos. No segundo período, houve a disseminação da epidemia para todas as regiões do Brasil, a partir do eixo Rio-São Paulo. A difusão geográfica permitiu o aumento do contágio heterossexual e o crescimento dos casos entre usuários de drogas injetáveis (BRITO et al., 2001).

No início, uma doença de grupos minoritários e discriminados, como homossexuais, usuários de drogas e profissionais do sexo, e essencialmente urbana. O último período enunciado possui algumas características peculiares, como diversas mudanças no perfil da epidemia, que se caracteriza pela feminização, heterossexualização, pauperização, interiorização e jovialização (BRASIL, 2013a).

Há uma tendência na estabilização da prevalência, porém aumento nos últimos dez anos entre homens jovens nas faixas de 20 e 29 e 30 a 39 anos. Entre mulheres houve redução na razão de proporcionalidade com os homens (BRASIL, 2016). Outra característica que identifica particularmente o terceiro período é a queda pronunciada na mortalidade e na morbidade já demonstrada nos dados emitidos pelo Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2013a). Tais índices podem ser comemorados em função de vários fatores, principalmente pelo acesso à terapia antirretroviral altamente ativa, políticas públicas eficazes e um melhor entendimento sobre o manejo da doença (BRASIL, 2013b).

A utilização da TARV tem como princípio o controle viral e estabilização da imunidade do indivíduo, resultando num aumento da expectativa de vida e redução

das infecções oportunistas. Em contrapartida, este aumento da expectativa de vida expõe os pacientes aos mesmos fatores de risco da população em geral. É de se destacar as alterações cardiovasculares, que advieram da exposição aos mesmos fatores de risco da população em geral, como obesidade, tabagismo, dislipidemia, a infecção pelo vírus e cardiotoxicidade das drogas antirretrovirais (HASSE et al., 2011).

2.2 Eventos cardiovasculares

A partir do uso da TARV e seu impacto sobre o metabolismo de lipídeos e glicídios, vários estudos foram conduzidos com o objetivo de se obter maiores elementos para a elucidação dos eventos cardiovasculares. Apesar desta observação, até o presente momento são pouco conhecidos. Múltiplos fatores que interagem aparentemente estão envolvidos para seu desenvolvimento.

O próprio efeito direto da viremia, na qual se associa um estado inflamatório crônico e que persiste mesmo durante a terapia antirretroviral, encontra-se associada com disfunção vascular (HSUE; DEEKS; HUNT, 2012; CERVERO et al., 2016). As ações dos antirretrovirais de diversas classes nas alterações do metabolismo glicídico e lipídico concorrem para o desenvolvimento da doença cardiovascular (DCV). Ademais esta população está submetida aos demais fatores de risco que a população em geral (ABERG, 2009).

Indivíduos que desenvolvem DCV usualmente têm múltiplos fatores de risco para esta condição. Dentre estes fatores estão incluídos o sedentarismo, obesidade, tabagismo, diabetes, hipertensão, idade avançada, dislipidemia e resistência insulínica. A superposição de dois ou mais fatores de risco podem aumentar a ocorrência de eventos cardiovasculares (ALBERTI et al., 2005). Grandes estudos de coorte mostram que entre pacientes infectados pelo HIV a prevalência de tabagismo é alta, além de cursarem com baixos níveis de HDL e altos níveis de LDL e triglicerídeos quando comparados com indivíduos não infectados, resultando, portanto, em grande risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares (SUBRAMANIAN et al., 2012; LOSINA et al., 2017).

Alterações metabólicas resultam em desenvolvimento de resistência insulínica, e em certos pacientes, diabetes mellitus. A resistência insulínica é importante fator de risco para desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica. O conjunto de tais alterações: dislipidemia, resistência insulínica, hipertensão arterial e distribuição

irregular de gordura corpórea levam a um quadro clínico conhecido como síndrome metabólica, e consequente elevado risco cardiovascular (DIMALA; BLENCOWE, 2017).

O risco cardiovascular em pacientes portadores do HIV não pode ser explicado apenas pelos fatores de risco tradicionais e cardiotoxicidade dos antirretrovirais. Aumentam as evidências que sugerem uma contribuição significativa de uma desregulação imune, que leva a aterosclerose (ZANNI; GRINSPOON, 2012). Dados mais recentes sugerem o envolvimento de fatores imunológicos e inflamatórios como o centro de um mecanismo complexo. A redução do risco cardiovascular nessa população envolve a modificação dos fatores inflamatórios e imunológicos, através da terapia antirretroviral ou novas estratégias, assim como o tratamento dos fatores de risco tradicionais (TRIAN, 2012).

O estudo DAD, um estudo observacional formado por onze coortes que participaram e envolveram 23.468 pacientes, indica que a incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) aumenta 26% por ano de exposição ao tratamento antirretroviral (LAW et al., 2006). O estudo DAD aponta para fatores de risco adicionais para indivíduos HIV positivos. Apesar de escores de risco específicos para esta população já terem sido desenvolvidos (FRIIS-MOLLER et al., 2009), o escore de risco de Framingham (ERF) pelo fato de ser mais simples e universal, ainda é o recomendado para a medição do risco cardiovascular nestes pacientes, inclusive pelo Ministério da Saúde brasileiro (BRASIL, 2013b).

Como prática para a prevenção primária e secundária de doença cardiovascular além de se avaliar a exposição aos fatores de risco, surgiu a necessidade de melhor discriminação das populações de risco. Exames que detectam a aterosclerose subclínica como o ultrassom de carótidas e femorais podem ser utilizados para avaliar o espessamento do complexo íntima média destas artérias, além de provas de função endotelial. Entre os indivíduos infectados pelo HIV, há prevalência elevada para disfunção endotelial e espessamento do complexo íntima média de carótidas (MUSSELWHITE et al., 2011).

2.3 Dislipidemia, risco cardiovascular e seu manejo em portadores de HIV

Diante de um contexto de maior sobrevida, efeitos adversos metabólicos dos antirretrovirais e aumento do perfil aterogênico resultante da exposição ao vírus, houve acentuação de eventos cardiovasculares agudos, em pacientes portadores do HIV. A Sociedade Brasileira de Cardiologia, na atualização da Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, editada em 2017 inclui um tópico para orientar a conduta em pacientes portadores do vírus. A citada Diretriz recomenda a avaliação do risco aterosclerótico utilizando-se de Framingham (ERF) e do perfil lipídico, antes da introdução da terapia de alta potência (TARV). O Risco Cardiovascular deve ser recalculado após um mês e seis meses da introdução da terapia antirretroviral, e a cada vez que a TARV seja modificada. A citada Diretriz recomenda ademais a utilização de medicamentos hipolipemiantes para o controle da dislipidemia e redução do risco cardiovascular em indivíduos com HIV (FALUDI et al., 2017)

2.4 Terapia com estatinas

As estatinas recomendadas para uso nestes pacientes são a pravastatina, atorvastatina e rosuvastatina. Os demais medicamentos desta classe não devem ser utilizados, em função de serem metabolizadas pela isoenzima 3A4 do citocromo P450, que é inibida pelos inibidores da protease. A utilização destas estatinas pode resultar em níveis séricos perigosos, e causar hepatotoxicidade, com elevação das transaminases hepáticas, e toxicidade muscular com miopatia que pode evoluir para rabdomiólise (BELLOSTA; PAOLETTI, 2004).

Estatinas são os medicamentos mais utilizados como hipolipemiantes, de modo a reduzir os níveis plasmáticos das lipoproteínas precursoras do colesterol. Sua ação se dá através da inibição da enzima 3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase), bloqueando assim o substrato HMG-CoA em ácido mevalônico e impedindo a biossíntese do colesterol. Tais medicamentos têm sido utilizados há décadas como hipolipemiantes, prevenindo a nível primário e secundário o risco de doenças cardiovasculares (CAMPOS; CARVALHO, 2007).

Nissen et al. (2006), num estudo cego com 349 pacientes com obstrução coronária, utilizaram altas doses de rosuvastatina no qual além de atingir as metas

terapêuticas para o controle de LDL e elevar os níveis de HDL, reduziu o volume total do ateroma. Outros estudos demonstram diversos outros benefícios clínicos das estatinas, os chamados “efeitos pleiotrópicos”, caracterizados por efeitos antiinflamatórios, ações imunomoduladoras, melhoria da função endotelial e antitrombogênica (KWAK et al., 2000; TAN et al., 2002; KRANE; WANNER, 2011).

2.5 Terapia com aspirina

A aspirina interfere na síntese da prostaglandina inibindo a enzima ciclooxigenase. Os efeitos antipiréticos resultam da inibição da síntese da prostaglandina no hipotálamo. A aspirina também aumenta a vasodilatação e a sudorese. A inibição da ciclooxigenase por seu turno também resulta numa diminuição da agregação de plaquetas no sangue, evitando a formação de trombos. Pesquisadores comprovam a ação da aspirina reduzindo o processo inflamatório no interior da placa aterosclerótica com decréscimo nos marcadores inflamatórios importantes como a proteína C-reativa (RIDKER et al., 1997). Ações imunomoduladoras também têm sido observadas, onde constatou a redução na densidade de deposição de macrófagos na placa, fator importante para a redução da sua instabilidade e ruptura (HUSSAIN et al., 2012).

2.6 Imunossenescência, inflamação e envelhecimento

O envelhecimento pode ser considerado dentro de uma perspectiva biológica como uma progressiva deterioração fisiológica, causada por danos acumulativos a nível molecular, celular e tecidual. As manifestações clínicas dessa deterioração contínua podem ser vistas como uma redução das funções nos órgãos (como coração, pulmões, rins e fígado), perda da massa muscular e óssea, declínio neurocognitivo e da função imune (imunossenescência). Tais mudanças repercutem num aumento à susceptibilidade às doenças, menor resposta ao estresse e morte (DEEKS, 2011; ERLANDSON et al., 2016).

A imunossenescência é bem característica nas células da linhagem T. Em idosos é caracterizada pela redução do número de células tronco, involução do timo, redução de células T na circulação, aumento da frequência das células de memória T CD28⁻, níveis aumentados de citocinas proinflamatórias, incluindo IL-6 e TNF α e

decréscimo na relação CD4/CD8 (CZESNIKIEWICZ-GUZIŁ et al., 2008; CERVERO et al., 2016). Tais mudanças no sistema imune têm sido associadas com morbidades cardiovasculares, neurocognitivas, osteomusculares e mortalidade.

Muitas das anormalidades associadas ao envelhecimento têm sido observadas em indivíduos jovens portadores do HIV não tratados (APPAY et al., 2007). Tais anormalidades também têm sido observadas em outros estudos, que compararam indivíduos em uso de antirretrovirais com jovens e idosos não infectados (DESAI; LANDAY, 2010).

A infecção pelo HIV não tratada tem sido associada com altos níveis de citocinas inflamatórias, como a IL-6 e TNF α . Muitas destas citocinas têm seus níveis reduzidos após o início da terapia antirretroviral, indicando que a replicação do vírus está implicada na resposta inflamatória. Apesar desta evidência, algumas citocinas permanecem elevadas, como IL-6 e proteína C-reativa, mesmo após a introdução da terapia altamente ativa. Esta inflamação persistente tem sido atribuída a outros fatores, como fibrose irreversível no timo e na infraestrutura linfóide (GAY et al., 2011).

A associação entre inflamação e infecção pelo HIV tem demonstrado muitas características em comum entre inflamação e envelhecimento. O envolvimento de diversos marcadores inflamatórios e risco para o desenvolvimento de doenças e morte é muito pronunciada entre os dois grupos, quando comparados com indivíduos jovens não infectados (KULLER et al., 2008; FULOP et al., 2017).

2.7 Marcadores inflamatórios

A inflamação no momento atual é considerada o ponto primordial do processo de formação e evolução da aterosclerose. Até o final da década de 80 a aterosclerose tinha como causa o acúmulo de lipídios na parede da artéria, porém hoje é classificada como uma doença inflamatória arterial (DZAU, 2004). A inflamação contínua e persistente promove a geração de espécies reativas de oxigênio, resultando em menor dilatação do vaso, por efeito direto na redução do óxido nítrico. Tal fenômeno é conhecido como disfunção endotelial (HEIN et al., 2009).

Em condições normais o endotélio não permite a adesão leucocitária, porém diante de fatores de risco como infecções virais crônicas e os já tradicionais como tabagismo, hipertensão, diabetes, obesidade passa a expressar moléculas de adesão na sua superfície. Um dos eventos iniciais da aterosclerose corresponde à ligação de

moléculas de adesão (VCAM-1, ICAM-1) com monócitos e linfócitos T (YLA-HERTUALLA, 1999; CALZA et al., 2016). São liberadas citocinas inflamatórias, como IL-1, IL-2, IL-6 e TNF α enquanto as lipoproteínas passam por um processo de oxidação. Tal processo se amplifica com mais moléculas de adesão liberadas e recrutamento de monócitos (LIBBY; RIDKER; MASSERI, 2002). Ao penetrar o espaço subintimal os macrófagos fagocitam os LDL oxidados e se transformam em células espumosas, que liberam grandes quantidades de espécies reativas de oxigênio (HANSSON, 2005).

A proteína C-reativa (PCR) é uma proteína inflamatória de fase aguda, sintetizada no fígado por estímulo da IL-6, sendo que num processo inflamatório seus valores sobem rapidamente em poucas horas e podem chegar a 300 mg/dL (STEFFEL; LUSCHER, 2009). O processo de erosão ou ruptura da placa tem envolvimento da IL-6, que tem seus níveis aumentados nesses processos. Em indivíduos saudáveis níveis elevados de IL-6 é preditor de eventos cardiovasculares (LINDMARK et al., 2001). A dosagem da PCR tem sido realizada desde o início do século XX, porém nos anos 90 foi desenvolvido um método capaz de dosá-la em quantidades ínfimas. Tal método recebeu o nome de PCR ultrasensível (PCR-us), e tem valor preditivo para possíveis eventos cardiovasculares e novos eventos em prevenção secundária (HAVERKATE et al., 1997). Ademais, acrescenta valor prognóstico a escores de risco, dislipidemias, síndrome metabólica, hipertensão. Os valores considerados como inflamação subclínica correspondem a até 1,0mg/dL baixo risco: entre 1,0mg/dL e 3,0mg/dL risco moderado e >3,0mg/dL: alto risco (TSIMIKAS et al., 2006). A Sociedade Brasileira de Cardiologia na V Diretriz de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose considera a PCR-us > 2 mg/L como um fator agravante de risco cardiovascular, e recomenda, portanto, a reclassificação do risco intermediário para alto risco (XAVIER et al., 2013).

2.8 Medidas vasculares

Dilatação fluxo mediada da artéria braquial (DILA) - O endotélio é um extenso órgão que além de recobrir o interior dos vasos secreta numerosas substâncias que regulam o tônus vascular, como fatores de crescimento celular, interação com leucócitos e plaquetas, dentre outros. O endotélio então, responde a uma série de

estímulos internos e externos que estimulam a síntese e liberação de substâncias vasoativas, tromboregulatórias e fatores de crescimento (SCHMIDT et al., 2011).

O endotélio quando exposto a certos fatores internos e externos pode apresentar o fenômeno conceituado como “disfunção endotelial”, que tem como principal característica a perda da capacidade da vasodilatação. Essa perda da capacidade de contração e relaxamento é resultado do desequilíbrio entre o óxido nítrico (NO), que promove vasodilatação e espécies reativas de oxigênio (EROs), que provocam vasoconstrição (HEIN et al., 2009). Os vasos sanguíneos têm a capacidade de responder a diferentes estímulos físicos e químicos. Esta possibilidade permite o ajuste dos tônus e a distribuição do fluxo sanguíneo em resposta ao aumento de fluxo, ou tensão de cisalhamento. Tal fenômeno é denominado *flow mediated dilatation* (FMD), e em português, Dilatação fluxo mediada da artéria braquial (DILA). A disfunção do endotélio pode ser diagnosticada por uma técnica de reatividade vascular desenvolvida na década de 90. Tal técnica consiste basicamente num estímulo da artéria braquial, onde se provoca hiperemia local. Tal estímulo provoca a liberação de NO, e consequente vasodilatação, que pode ser visualizada e medida num aparelho de ultrassom (Figuras 1, 2, 3 e 4). Tem como vantagem ser uma técnica não invasiva e de fácil realização (CORRETTI et al., 2002). O mecanismo que explique a detecção das forças de cisalhamento e transdução do sinal pelo aparelho não foi completamente elucidado. A membrana das células endoteliais possui canais iônicos como canais de cálcio e potássio, que se abrem em resposta à tensão de cisalhamento. Sugere-se que os canais de potássio se abrem, hiperpolarizando a célula, permitindo a entrada de cálcio. No interior da célula o íon cálcio ativa a enzima óxido nítrico-sintase endotelial (e-NOS), que gera óxido nítrico e resulta na dilatação fluxo mediada (JOANNIDES et al., 1995).

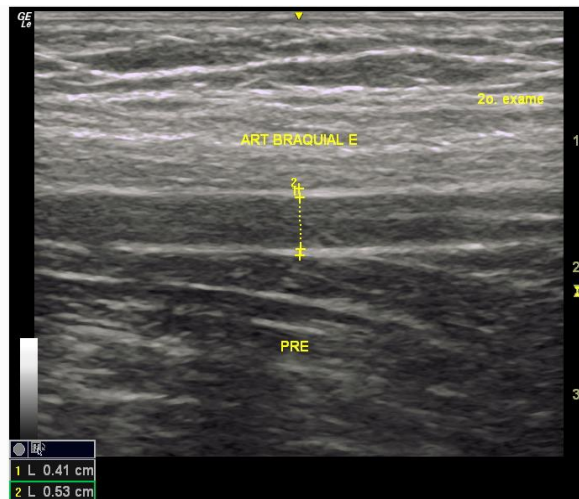


Fig. 1: Medida da artéria braquial esquerda antes do estímulo (Fonte – Autor)

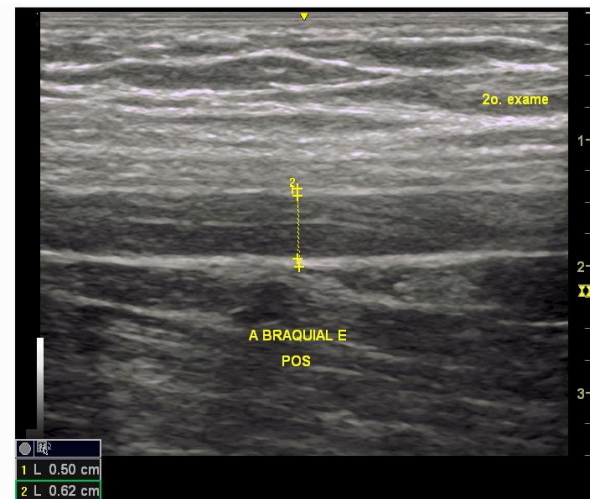


Fig. 2: Medida da artéria braquial esquerda após o estímulo (Fonte – Autor)

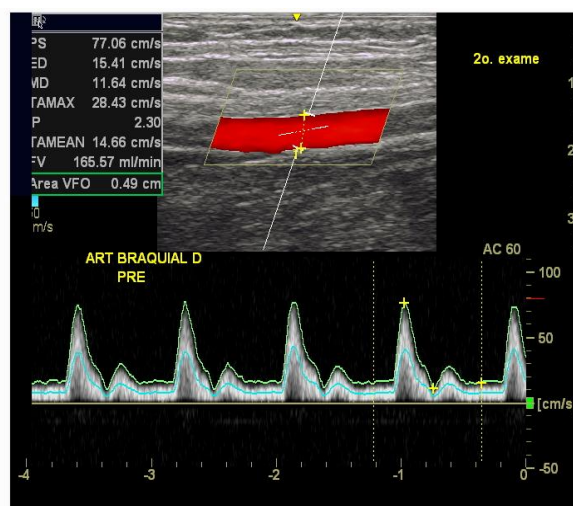


Fig. 3: Medida da velocidade do fluxo da artéria braquial direita antes do estímulo. (Fonte – Autor)



Fig. 4: Medida da velocidade do fluxo da artéria braquial direita após o estímulo (Fonte – Autor)

Espessura médio-intimal (EMI)-utilizando-se ultrassom com transdutores lineares de alta resolução e frequência entre 5 e 12 MHz podem-se obter imagens

bidimensionais de uma linha dupla, caracterizando as interfaces luz-íntima e média-adventícia. A medida da EMI é obtida na parede posterior da carótida comum, distando 1 cm proximal da bifurcação (Figura 5) pela distância entre as duas interfaces (Figuras 6 e 7). A placa carotídea é definida pela obtenção de imagem que se estende ao mínimo 0,5mm para a luz do vaso e/ou mais de 50% da medida da EMI e/ou medida maior que 1,5mm (TOUBUL et al., 2012).

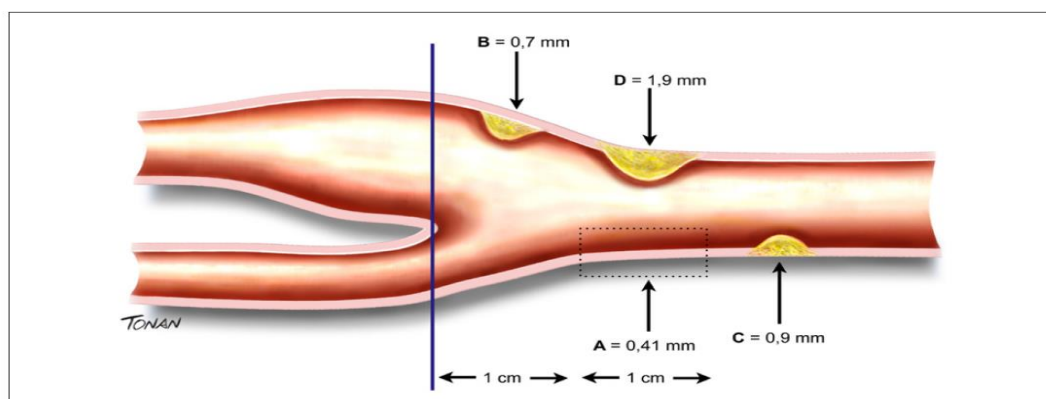


Fig. 5: Medida da espessura médio intimal e das placas (Fonte : Freire et al, 2015)

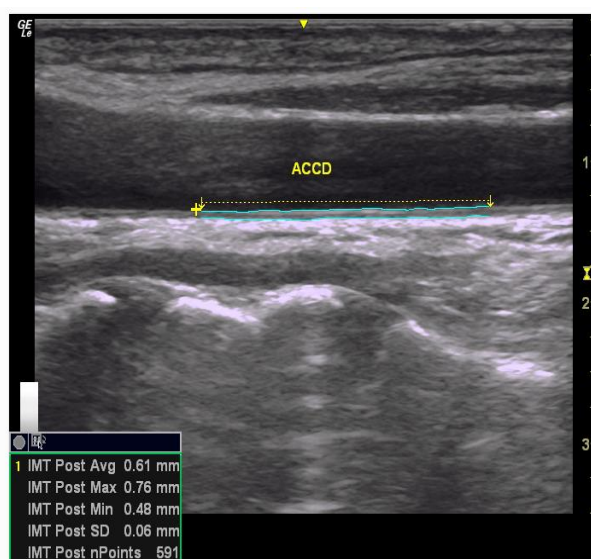


Fig. 6: Medida da espessura médio intimal da artéria carótida direita (Fonte – Autor)



Fig. 7: Visualização de placa em artéria carótida esquerda. (Fonte – Autor)

A avaliação por ultrassom da artéria carótida na prática clínica tem sido muito utilizada por ser um método simples e não invasivo, na qual se pode prevenir e detectar eventos cardiovasculares. Ademais, em 2008 a Sociedade Americana de Ecocardiografia recomenda em seu Consenso a avaliação da EMI e da placa para a reclassificação de risco (STEIN et al., 2008). Apesar disto, em 2013 o Colégio

Americano de Cardiologia e a Associação Americana do Coração publicam Guideline para avaliação de risco cardiovascular classificando EMI de carótida em nível III de evidência, não recomendando, portanto, seu uso como rotina na prática clínica para avaliação de doença aterosclerótica (GOFF et al., 2014). A recomendação se baseia no fato de que os estudos têm resultados contraditórios, pois as metodologias empregadas, técnicas, equipamentos e localização não são uniformes. Ademais, entram questões adicionais, como as relacionadas a idade, sexo, etnia, valores de corte, além de pouco impacto para a reclassificação de risco (DEN RUIJTER et al., 2012). Os estudos mais antigos não utilizam a informação sobre a presença de placa, porém os mais recentes confirmam a importância de avaliação ultrassonográfica, recomendando, porém, a avaliação conjunta da EMI e placa carotídea (KIM; YOUN, 2017).

A Sociedade Brasileira de Cardiologia na Atualização da Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular classifica portadores de aterosclerose na forma subclínica documentada por ultrassonografia de carótidas com presença de placas como indivíduos de alto risco cardiovascular (FALUDI et al., 2017). Segundo Freire et al. (2015), a medida de EMI será considerada aumentada se igual ou maior que o percentil 75, de acordo com a idade, sexo e raça, utilizando-se como referência as tabelas normativas dos estudos ELSA-Brasil (Figura 8), CAPS (Figura 9) ou MESA (Figura 10). A escolha por qual tabela a ser utilizada dependerá da idade, sexo e raça (LORENZ et al., 2006; FOLSOM et al., 2008; SANTOS et al., 2014).

EMI media CCE (mm)						
ETNIA	PERCENTIL	40a	45a	50a	55a	60a
BRANCO	P 25	0.47	0.49	0.52	0.54	0.57
	P 50	0.53	0.57	0.60	0.64	0.67
	P 75	0.60	0.65	0.69	0.73	0.77
	P 90	0.70	0.75	0.80	0.85	0.90
BRANCO	P 25	0.48	0.50	0.53	0.56	0.58
	P 50	0.53	0.57	0.61	0.65	0.69
	P 75	0.60	0.65	0.70	0.75	0.80
	P 90	0.69	0.75	0.80	0.86	0.92
BRANCO	P 25	0.49	0.52	0.55	0.58	0.62
	P 50	0.56	0.59	0.63	0.67	0.71
	P 75	0.64	0.68	0.72	0.77	0.81
	P 90	0.71	0.78	0.84	0.91	0.97
ETNIA	PERCENTIL	40a	45a	50a	55a	60a
BRANCO	P 25	0.44	0.47	0.50	0.53	0.56
	P 50	0.49	0.52	0.56	0.59	0.63
	P 75	0.54	0.58	0.63	0.67	0.71
	P 90	0.61	0.66	0.71	0.76	0.81
BRANCO	P 25	0.45	0.48	0.51	0.54	0.57
	P 50	0.50	0.53	0.57	0.60	0.64
	P 75	0.56	0.60	0.64	0.68	0.72
	P 90	0.63	0.68	0.73	0.78	0.83
BRANCO	P 25	0.46	0.49	0.52	0.55	0.58
	P 50	0.51	0.55	0.59	0.63	0.67
	P 75	0.57	0.62	0.66	0.70	0.75
	P 90	0.64	0.70	0.76	0.82	0.88

EMI media CCD (mm)						
ETNIA	PERCENTIL	40a	45a	50a	55a	60a
BRANCO	P 25	0.45	0.48	0.51	0.53	0.56
	P 50	0.51	0.54	0.58	0.61	0.65
	P 75	0.59	0.63	0.67	0.71	0.75
	P 90	0.66	0.71	0.76	0.81	0.85
BRANCO	P 25	0.44	0.47	0.50	0.53	0.56
	P 50	0.50	0.54	0.58	0.62	0.66
	P 75	0.58	0.63	0.68	0.73	0.77
	P 90	0.69	0.74	0.79	0.84	0.89
BRANCO	P 25	0.46	0.50	0.53	0.57	0.60
	P 50	0.54	0.58	0.62	0.66	0.70
	P 75	0.61	0.67	0.73	0.78	0.84
	P 90	0.70	0.77	0.83	0.89	0.95
ETNIA	PERCENTIL	40a	45a	50a	55a	60a
BRANCO	P 25	0.44	0.47	0.50	0.53	0.56
	P 50	0.48	0.52	0.56	0.59	0.63
	P 75	0.53	0.58	0.62	0.66	0.70
	P 90	0.59	0.64	0.69	0.74	0.79
BRANCO	P 25	0.44	0.47	0.50	0.53	0.56
	P 50	0.49	0.52	0.56	0.60	0.64
	P 75	0.55	0.59	0.63	0.68	0.72
	P 90	0.62	0.67	0.72	0.77	0.82
BRANCO	P 25	0.46	0.49	0.53	0.56	0.59
	P 50	0.51	0.55	0.59	0.63	0.67
	P 75	0.58	0.62	0.67	0.71	0.76
	P 90	0.64	0.71	0.77	0.83	0.89

Fig.8: Tabela adaptada do estudo ELSA Brasil (Fonte: Freire et al, 2015)

Idade, percentil	Homem								Mulher							
	25	50	75	85	90	95	97.5	99	25	50	75	85	90	95	97.5	99
%25	0.515	0.585	0.634	0.68	0.745	0.814	0.83		0.524	0.575	0.619	0.665	0.718	0.771	0.807	
%50	0.567	0.633	0.690	0.740	0.83	0.914	0.937		0.567	0.615	0.665	0.719	0.776	0.837	0.886	
%75	0.633	0.682	0.736	0.837	0.921	1.028	1.208		0.612	0.66	0.713	0.776	0.852	0.921	0.935	

Fig. 9: Tabela adaptada do estudo CAPS (Fonte:Freire et al, 2015)

EMI media CCD																
Idade, percentil	Homem branco				Mulher branca				Homem negro				Mulher negra			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
%25	0.52	0.57	0.55	0.72	0.51	0.55	0.55	0.72	0.59	0.61	0.71	0.74	0.55	0.60	0.55	0.71
%50	0.62	0.68	0.77	0.83	0.59	0.65	0.75	0.83	0.67	0.74	0.85	0.85	0.64	0.71	0.76	0.83
%75	0.71	0.81	0.92	0.97	0.67	0.76	0.87	0.93	0.80	0.92	0.99	1.02	0.74	0.81	0.92	0.98
Idade, percentil	Homem chinês				Mulher chinesa				Homem hispânico				Mulher hispânica			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
%25	0.54	0.56	0.62	0.66	0.55	0.54	0.59	0.67	0.53	0.60	0.65	0.71	0.51	0.57	0.65	0.83
%50	0.64	0.70	0.73	0.79	0.60	0.63	0.71	0.77	0.62	0.67	0.78	0.81	0.58	0.69	0.76	0.78
%75	0.73	0.83	0.92	0.98	0.70	0.77	0.84	0.96	0.73	0.82	0.90	0.92	0.67	0.77	0.87	0.92
EMI media CCE																
Idade, percentil	Homem branco				Mulher branca				Homem negro				Mulher negra			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
%25	0.54	0.57	0.67	0.71	0.50	0.55	0.63	0.70	0.56	0.63	0.69	0.72	0.54	0.59	0.63	0.68
%50	0.63	0.69	0.81	0.85	0.58	0.64	0.73	0.80	0.69	0.75	0.82	0.85	0.63	0.67	0.76	0.79
%75	0.78	0.82	0.95	1.00	0.67	0.75	0.85	0.94	0.81	0.92	0.99	1.02	0.73	0.80	0.90	0.91
Idade, percentil	Homem chinês				Mulher chinesa				Homem hispânico				Mulher hispânica			
	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84	45-54	55-64	65-74	75-84
%25	0.55	0.57	0.62	0.69	0.49	0.52	0.58	0.64	0.55	0.61	0.68	0.72	0.51	0.58	0.62	0.68
%50	0.63	0.70	0.72	0.84	0.59	0.63	0.71	0.76	0.64	0.72	0.80	0.86	0.58	0.68	0.72	0.77
%75	0.73	0.84	0.86	0.97	0.67	0.72	0.87	0.94	0.75	0.85	0.98	0.97	0.68	0.79	0.86	0.91

Fig. 10: Tabela adaptada do estudo MESA (Fonte: Freire et al, 2015)



3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a eficácia da atorvastatina + ácido acetilsalicílico (AAS) *versus* placebo em pacientes portadores de HIV em uso de antirretrovirais e com baixo risco cardiovascular quanto a melhora da função endotelial e inflamação.

3.2 Objetivos específicos

- Comparar o efeito da atorvastatina + AAS *versus* placebo na dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA) e no diâmetro da artéria braquial em repouso entre pacientes com HIV em uso de TARV e com baixo risco cardiovascular;
- Comparar o efeito da atorvastatina + AAS *versus* placebo na redução do espessamento da carótida entre pacientes com HIV em uso de TARV e baixo risco cardiovascular;
- Comparar o efeito da atorvastatina + AAS *versus* placebo na redução dos marcadores inflamatórios IL-1 β , IL-6, ICAM-1, VCAM-1, IFN- γ , e PCR-ultrassensível e lípides.



4 METODOLOGIA

4.1 Descrição geral do estudo

Este estudo é um ensaio clínico randomizado, controlado e duplo cego, que foi conduzido no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco/ Recife-PE, Brasil. Teve como objetivo avaliar a ação do uso da atorvastatina +AAS *versus* placebo sobre o DILA, EMI, marcadores inflamatórios e lípides, em pessoas vivendo com HIV, em uso de TARV e com baixo risco cardiovascular.

4.2 Local do estudo

Os pacientes foram recrutados no Serviço de Atendimento Especializado ao HIV/Aids do Hospital das Clínicas da UFPE hospital universitário localizado na cidade do Recife-PE, Brasil.

4.3 População do estudo e tamanho da amostra

Foram recrutados pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV e que estavam em uso de esquema com 2 inibidores da transcriptase reversa nucleosídeo (ITRN) + 1 inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo (ITRNN), iniciado em qualquer momento a partir do seu diagnóstico. Os pacientes que porventura tivessem utilizado esquemas diferentes dos citados acima não foram incluídos. Tal conduta permitiu manter maior pureza quanto a possíveis efeitos metabólicos, que são mais pronunciados com antirretrovirais de outras classes.

O tamanho da amostra foi estimado tomando como referência o artigo de Hurlimann et al. (2006), a partir da comparação das médias do percentual de FMD após 8 semanas entre os grupos placebo e pravastatina (tendo o mesmo nível basal). Os parâmetros adotados para o cálculo do tamanho da amostra foram:

Média esperada no grupo placebo = 2,5%;

Média esperada no grupo pravastatina = 3,2%;

Desvio padrão = 50% da medida do grupo tratado (1,6%);

Nível de confiança = 95%.

Power = 80%;

Relação entre expostos e não expostos = 1 para 1;

Tamanho da amostra estimada de 45 pacientes por grupo, compondo um total de 90 pacientes;

Compensação das perdas (10%) = 90 + 9 (Amostra total de 99 pacientes).

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

4.4.1 Critérios de inclusão

Idades entre ≥ 18 e ≤ 60 anos, de ambos os sexos, em uso de antirretrovirais com esquemas que utilizem 2 Inibidores da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeos (ITRN) + 1 Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeo (ITRNN) que tenham iniciado a qualquer momento da infecção (dado obtido a partir de histórico em prontuário), que tenham carga viral indetectável e com baixo risco para doença cardiovascular calculado pelo Escore de Risco de Framingham (SPOSITO et al., 2007). O escore de risco de Framingham utiliza os seguintes parâmetros para cálculo do risco: sexo, idade, níveis de colesterol total e colesterol HDL, Pressão arterial sistólica e tabagismo. O risco é considerado baixo quando o escore é inferior a 10% para o paciente apresentar doença cardiovascular em 10 anos.

4.4.2 Critérios de exclusão

Histórico de internação hospitalar e/ou infecções oportunistas nos últimos 90 dias, histórico de disfunção hepática crônica, disfunção tireoidiana, doença autoimune, histórico de hepatite B ou C, gravidez ou amamentação, uso prévio de estatinas, fibratos, ezetemibe, ômega 3, AAS, anti-inflamatórios, anticoagulantes orais, interferon, interleucinas, hormônio do crescimento, imunoglobulinas, glicocorticoides (inclusive os de uso intranasal) ou outros imunossupressores, abuso de álcool, prévia intolerância a estatinas e/ou AAS, hemofilia, TGO e TGP ≥ 120 UI/L, CPK ≥ 167 U/L trauma muscular recente ou cirurgia realizada nos 4 meses

anteriores, histórico de infarto do miocárdio, angina, acidente vascular cerebral, diabetes, câncer ou disfunção renal.

4.5 Esquemas antirretrovirais

- 2 ITRN – Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC); Didanosina (ddI) + Lamivudina (3TC); Tenofovir (TDF) + Lamivudina (3TC);
- 1 ITRNN – Efavirenz (EFZ) ou Nevirapina (NVP).

4.6 Randomização

Os pacientes foram randomizados em dois grupos: atorvastatina+AAS e placebo. A randomização foi feita pelo Serviço de Farmácia do Hospital das Clínicas –UFPE, utilizando-se o programa RandomAllocation® 2.0, que gerou uma sequência randômica desconhecida pelos pesquisadores. A identificação da sequência foi feita através de códigos que foram armazenados em arquivo de computador, sendo que em nenhum momento estes códigos serão divulgados ao paciente, permitindo que o cegamento pudesse ser efetivado. Os responsáveis pela realização do ultrassom, análise dos marcadores inflamatórios, assim como dos testes bioquímicos também foram cegados.

4.7 Intervenção

Neste estudo, os pacientes foram submetidos a um esquema terapêutico que utiliza atorvastatina e ácido acetilsalicílico (AAS). Todos os medicamentos foram fornecidos sem ônus para os pacientes e a entrega destes medicamentos realizada mensalmente.

- Pacientes incluídos no braço A: receberam 30 cp de atorvastatina 10mg+ 30 cp do AAS mensalmente. A partir da semana 8 caso o paciente não apresentasse efeitos adversos importantes, a dose de atorvastatina foi aumentada para 20mg;
- Pacientes do braço B: receberam 30 cp de Placebo de atorvastatina + 30 cp de Placebo de AAS mensalmente.

Cada participante utilizou dois comprimidos ao dia conforme o esquema abaixo e esquematizado no quadro abaixo.

Esquema terapêutico dos pacientes	
Braço	Intervenção
Braço Experimental A: Atorvastatina+AAS	Atorvastatina 10-20mg 1 cp ao dia + 1 cp de AAS 100 mg 1 x dia, durante 24 semanas.
Braço Experimental B: Placebo	Placebo 2 cp ao dia durante 24 semanas.

4.8 Metodologia para avaliar a adesão

Como forma de avaliar a adesão dos pacientes utilizou-se o teste de Morisky (MORISKY; GREEN, 1986). Segundo este teste, é considerado aderente o paciente que tomar no mínimo 90% dos medicamentos e/ou placebo dispensados. O monitoramento da adesão foi realizado mensalmente no ato da dispensação.

4.9 Interrupção e/ou exclusão no decorrer do estudo

A intervenção foi suspensa ou temporária ou definitivamente no decorrer do estudo, por adesão deficiente e/ou ocorrência de eventos adversos importantes (TGO/TGP > três vezes o limite superior da normalidade, elevação dos níveis de CPK > três vezes o limite superior da normalidade com ou sem dor muscular, dor muscular isolada e/ou fadiga, dor epigástrica e/ou sangramentos).

4.10 Coleta dos dados

Os indivíduos que preencheram os critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo, após a explicitação dos objetivos, riscos e benefícios e enfatizando-se seus direitos em participar ou não. Para os que concordassem, foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os dados foram coletados na primeira consulta e nas consultas subsequentes, utilizando-se um formulário padronizado. Os pacientes foram acompanhados mensalmente, num período de seis meses, através de consultas, durante as quais responderam perguntas, na qual o entrevistador utilizou um questionário estruturado. Os dados secundários, assim como os registros de seguimento foram registrados numa Ficha de Coleta de Dados.

4.11 Consulta de inclusão – (Primeira consulta)

Na ocasião da primeira consulta foram obtidos os seguintes dados:
• Dados demográficos (sexo, idade, raça auto-referida) e epidemiológicos;
• Data do diagnóstico de soropositividade para o HIV;
• Data do início da terapia antirretroviral;
• Esquema antirretroviral atualmente em uso;
• Condições oportunistas e doença de interesse;
• Hábitos (tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas);
• Histórico de doenças anteriores (diabetes, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares);
• Antecedentes familiares (diabetes, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, dislipidemias);
• Uso de medicações utilizadas concomitantemente (nome, dose, data de início e término);
• Uso de medicamentos concomitantes;
• Coleta de sangue para realização de exames laboratoriais para marcadores inflamatórios, marcadores bioquímicos, marcadores imunológicos e virais e marcadores para monitorização de efeitos adversos;
• Orientações para uma adesão efetiva e dispensação dos medicamentos em estudo e/ou placebo;
• Realização de ultrassom Doppler para determinação da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA) e do diâmetro da artéria braquial em repouso.

4.12 Consultas de seguimento

Nesses momentos foram realizados os seguintes procedimentos:
• Avaliação da ocorrência de efeitos adversos;
• Avaliação da adesão ao uso dos medicamentos em estudo ou placebo;
• Manutenção ou troca do esquema antirretroviral;
• Coleta de sangue para realização de exames laboratoriais para marcadores inflamatórios, marcadores bioquímicos, marcadores imunológicos e virais e marcadores para monitorização de efeitos adversos;
• Dispensação dos medicamentos e/ou placebo;
• Realização de ultrassom Doppler para determinação da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA) e do diâmetro da artéria braquial em repouso.

4.13 Consultas médicas adicionais/extras

Essas consultas serviram para acompanhamento de aspectos clínicos e a ocorrência de eventos adversos clínicos ou laboratoriais.

4.14 Procedimentos

4.14.1 Coletas das amostras de sangue

As amostras de sangue foram coletadas dos indivíduos em jejum de 12 horas, no período da manhã, utilizando-se agulhas e seringas descartáveis. Para a realização de todos os procedimentos, o profissional utilizou luvas descartáveis. Foram coletadas por punção venosa periférica nos membros superiores, em dois tubos secos transparentes com e sem anticoagulante. Imediatamente após, as amostras foram tampadas e centrifugadas a 1500 rpm por 10 minutos para separar o soro. Cada amostra de soro dos indivíduos foi dividida em alíquotas acondicionadas em tubos Eppendorf®, marcadas com o código de identificação da pesquisa. As alíquotas foram acondicionadas em suportes resistentes a baixas temperaturas e armazenadas num freezer a – 80° C no laboratório dos colaboradores do Instituto Aggeu Magalhães, onde permaneceram até o momento das análises pelo laboratório de Imunologia da mesma instituição.

4.14.2 Exames laboratoriais

Nas semanas 0, 12 e 24 foram coletadas amostras de sangue dos participantes com o intuito de medir os níveis dos marcadores inflamatórios (IL-1 β , IL-6, ICAM-1, VCAM-1, IFN- γ , e PCR-us), lipidograma (colesterol total e frações e triglicerídeos). CPK, TGO e TGP foram mensuradas nas semanas 0, 04, 12 e 24.

4.14.3 Disfunção endotelial

Foi avaliada nas semanas 0, 12 e 24, através da medida da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA) e diâmetro da artéria braquial em repouso, avaliada por ultrassonografia.

4.14.4 Espessamento carotídeo

Foi avaliado nas semanas 0, 12 e 24, através da medida da artéria carótida comum (EMI), avaliada por ultrassonografia.

4.14.5 Medições vasculares

Utilizou-se aparelho de ultrassom modelo LOGIQe BT12 DICOM 3.0 AUTO IMT, da General Electric® (GE) com transdutor Linear GE 9-L RS, trabalhando-se numa frequência entre 7 -10 MHz. As medidas foram realizadas de acordo com técnicas padronizadas (função endotelial: CORRETTI et al. 2002; complexo médio-intimal: FREIRE et al., 2015). As medidas foram realizadas por duas especialistas nas técnicas descritas.

DILA: Mediu-se o diâmetro da artéria braquial em repouso e após estímulo. A braquial era localizada por marcação do braço a 1 cm da prega do cotovelo. Nos pacientes que apresentavam bifurcação da artéria braquial se optava por medir um vaso de maior calibre, como a ulnar ou no radial. Para causar estímulo na artéria braquial um esfigmomanômetro marca Becton Dickinson® colocado no braço foi inflado 30mmHg acima da pressão sistólica durante 5 minutos, e em seguida liberado. Após 1 minuto da liberação da braçadeira o diâmetro da artéria foi novamente medido. Considerou-se dentro da normalidade a dilatação $\geq 10\%$.

EMI: A espessura média-intimal na parede posterior da carótida comum distando 1 cm proximal da bifurcação entre a carótida interna e externa foi considerada como medida de referência. Avaliou-se em cortes transversal e longitudinal, desde o segmento proximal até a bifurcação e as carótidas internas e externas. A medida da EMI foi realizada na parede posterior da carótida comum. A placa carotídea foi definida como uma estrutura focal estendendo-se no mínimo 0,5 mm para a luz do vaso e/ou medindo mais do que 50% do valor da EMI adjacente e/ou uma medida da EMI maior que 1,5mm (TOUBUL et al., 2012).

As medidas encontradas foram comparadas com tabela populacional e classificada dentro de um percentil para as faixas etárias, gênero e raça. Como a população estudada tinha até 60 anos, foram utilizadas tabelas próprias para a nossa população que é miscigenada a Tabela ELSA-Brasil utilizada para indivíduos de ambos os sexos, na faixa etária entre 40 e 65 anos, de etnia branca, mulata ou negra, e a Tabela CAPS, utilizada para indivíduos de ambos os sexos, na faixa etária entre 25 e 45 anos, não existindo classificação por etnia. A média da medida automática da

espessura do complexo médio-intimal mais espessada foi definida como referência, seja ela direita (CCD) ou esquerda (CCE). Um valor de EMI igual ou superior ao percentil 75 foi considerado elevado e indicativo de ateromatose subclínica. Valores entre os percentis 25 e 75 foram considerados medianos e não estão associados a aumento do risco cardiovascular (FREIRES al., 2015).

As medidas vasculares foram realizadas por duas ultrassonografistas com especialização na área.

4.15 Desfechos

4.15.1 Desfecho primário

- Análise da função endotelial avaliado por DILA e medida do espessamento do complexo médio-intimal (EMI) no decorrer das 24 semanas do estudo.

4.15.2 Desfechos secundários

- Análise da cinética dos marcadores inflamatórios nas 24 semanas;
- Possível ocorrência de eventos adversos, incluindo dor epigástrica e/ou dor muscular, fadiga, elevação de transaminases e creatino fosfoquinase;
- Análise da cinética dos níveis de triglicerídeos, colesterol total e frações nas 24 semanas.

4.16 Variáveis

Variáveis independentes	
Variáveis	Atorvastatina
	AAS
	Placebo

Variáveis dependentes	
Variáveis	Marcadores Inflamatórios
	Triglicerídeos
	Colesterol Total HDL-Colesterol
	LDL-Colesterol
	TGO
	TGP

	Medida da dilatação fluxo mediada da artéria braquial (DILA)
	Medida do complexo médio intimal (EMI)
	CPK
	Eventos adversos

4.17 Aspectos éticos

A pesquisa teve aprovação pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Pernambuco em 17 de junho de 2013 (CAAE 13097213.20000.5208) (ANEXO A). Os participantes do ensaio clínico foram incluídos no estudo após o esclarecimento completo e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). As informações permaneceram sigilosas, a fim de manter a confidencialidade, e os dados que pudessem identificar os indivíduos foram guardados pela equipe de pesquisadores, e com acesso restrito entre os envolvidos no estudo.

Quanto à ocorrência de possíveis eventos adversos, os profissionais envolvidos na pesquisa ficaram de prontidão para o atendimento do paciente a qualquer momento que foi necessário. Os números do telefone celular da equipe de pesquisadores foram informados a todos os participantes que puderam entrar em contato, inclusive por ligação a cobrar. As estruturas dos Hospitais envolvidos no estudo também estiveram disponibilizadas a qualquer momento para o atendimento do paciente envolvido no estudo.



5 RESULTADOS

5.1 Artigo Original 1

Efeito da Atorvastatina + Aspirina na função endotelial e na inflamação em Pacientes com HIV e baixo risco cardiovascular: um ensaio clínico randomizado e duplo cego*

Objetivos

Avaliou-se se a associação de atorvastatina com aspirina é superior a placebo na redução da doença cardiovascular e inflamação em pacientes com HIV.

Métodos

Avaliou-se por 24 semanas o efeito da Atorvastatina associada ao ácidoacetilsalicílico na função endotelial e na inflamação em 99 pacientes com HIV, em uso de antirretrovirais e baixo risco cardiovascular. Todos os pacientes apresentavam carga viral indetectável e utilizavam esquemas com inibidores da transcriptase reversa nucleosídeo e não nucleosídeo. Alocou-se os sujeitos do estudo no grupo intervenção: Atorvastatina 20mg ao dia associado com aspirina 100mg e comparou-se com os controles, que utilizaram placebo. A resposta endotelial foi avaliada pela dilatação da artéria braquial (DILA) e medida da espessura médio-intimal da carótida por ultrassom (EMI) nos momentos 0, 12 e 24 semanas. Os níveis de marcadores inflamatórios IL-1 β , IL-6, ICAM-1, VCAM-1, IFN- γ , e PCR-us também foram medidos.

Resultados

O grupo intervenção comparado ao placebo não aumentou a vasodilatação medida por DILA (-0,01mm vs 0,00mm $P=0,981$). Não se observou mudança na progressão da carótida pelo EMI (-0,02mm vs 0,00mm $P=0,486$). Os marcadores inflamatórios não reduziram de forma significativa nos dois grupos. COL e LDL reduziram no grupo intervenção (-14,79% vs -3,11% $P=0,002$), (-19,35% vs -0,94% $P=0,009$) respectivamente.

*Artigo formatado conforme Normas da Revista **HIV Medicine**, versão em inglês (APÊNDICE F)

Conclusões

Não foram observadas diferenças significantes na DILA, EMI nem nos níveis dos marcadores inflamatórios após um período de 24 semanas de uso. COL e LDL reduziram e confirmam estudos semelhantes. Mais estudos são necessários para que se possa esclarecer o impacto do uso de estatinas associadas a aspirina na função endotelial e na inflamação. Inclusive sua utilização por tempo mais prolongado.

Introdução

A ocorrência de complicações cardiovasculares é mais frequente entre indivíduos infectados com HIV do que entre pessoas da população em geral [1, 2]. Este fenômeno decorre em parte pelo uso de antirretrovirais [3]. Nos últimos anos, outras causas para a ocorrência de tais eventos têm sido elucidadas, como a convivência com o próprio vírus, que desencadeia um estado de inflamação persistente, apesar da redução da carga viral obtida com os medicamentos [4-6]. A disfunção do endotélio é uma das consequências deletérias deste processo inflamatório, passo inicial do processo aterosclerótico [7].

Diante de tal problemática, intervenções para a redução do risco cardiovascular se fazem necessárias, e reduzir a inflamação e a disfunção do endotélio com abordagens farmacológicas, pode ser uma alternativa. As estatinas têm demonstrado efeitos pleiotrópicos tais como: capacidade de redução da inflamação, imunomodulação, ação antitrombogênica e de melhora da disfunção endotelial [8, 9]. Há evidências consistentes que o uso de estatinas reduz o número de mortes por infarto agudo do miocárdio ou outros desfechos cardiovasculares, sendo indicadas em terapias de prevenção primária e secundária como primeira opção para o controle de dislipidemias na população em geral [10]. Estudos que envolveram pacientes sem HIV demonstraram eficácia das estatinas no controle da inflamação, redução da EMI da carótida, e melhora da função endotelial medida por DILA [11-13].

A aspirina também possui efeitos pleiotrópicos, que não estão completamente elucidados. Seu uso tem sido largamente difundido em estudos de prevenção secundária, confirmando sua eficácia na redução de eventos cardiovasculares. Em prevenção primária têm sido necessárias maiores investigações para uma possível expansão neste cenário [14].

Por todos esses fatores justifica-se o presente estudo que buscou avaliar a superioridade da atorvastatina associada ao ácido acetilsalicílico comparada a placebo na redução da doença cardiovascular e inflamação em pacientes com HIV.

Métodos

Desenho do estudo e população

Este estudo é um ensaio clínico randomizado, controlado e duplo cego. Os desfechos primários avaliados foram a dilatação da artéria braquial e complexo médio intimal da carótida comum. Como desfecho secundário buscou-se avaliar o efeito dessa associação em reduzir a inflamação.

A amostra foi calculada tomando-se como referência o artigo de Hurlimann *et al.*[15] a partir da comparação das médias do percentual de DILA após 8 semanas entre os grupos intervenção e placebo. A intervenção consistiu na administração de Atorvastatina 20mg associada a ácido acetilsalicílico 100mg ao dia, comparado a placebo, durante 24 semanas. A medida da dilatação da artéria braquial, complexo médio intimal de carótida, assim como coleta de sangue para avaliação dos níveis de marcadores inflamatórios e lípidos foram realizados nos momentos 0, 12 e 24 semanas.

Foram incluídos 99 indivíduos, com idades entre 18 e 60 anos e baixo risco cardiovascular calculado pelo Escore de Risco de Framingham (ERF). Todos os pacientes encontravam-se em uso de terapia antirretroviral, com esquemas de 2 inibidores da transcriptase reversa nucleosídeo e 1 inibidor não nucleosídeo, e carga viral indetectável. Foram excluídos pacientes com TGO ou TGP três vezes acima dos limites de normalidade, creatinofosfoquinase ≥ 167 U/L e uso concomitante de estatina, fibratos ou ácido acetilsalicílico.

Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco sob o número 13097213.2.0000.5208 e registrado na *International Clinical Trials Registry Platform* (RBR-bjm4). O estudo foi conduzido no ambulatório de doenças infecciosas e parasitárias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco/Recife, Brasil.

Avaliação Clínica

Os retornos eram agendados mensalmente, e os efeitos adversos monitorados e avaliados pelos Critérios Comuns de Toxicidade do *National Cancer Institute*, versão brasileira de 2002 [16]. Adesão ao tratamento foi avaliada pela escala de Morisky Green [17]. Possíveis danos hepáticos e musculares foram monitorados pelos níveis de transaminases e CPK. Critérios pré-especificados para descontinuação da estatina incluem: 1) CPK > 3 a 5 vezes o limite da normalidade associado com mialgia, miosite ou rabdomiólise; 2) CPK > 10 vezes o limite da normalidade; TGO ou TGP > 3 vezes o limite da normalidade. A estatina era descontinuada até que o paciente apresentasse os níveis de TGO, TGP e CPK anteriormente especificados, quando então era reintroduzida.

Avaliações Laboratoriais

O sangue periférico era coletado após 12 horas de jejum. Um tubo seco era enviado ao laboratório de análises clínicas do Hospital para a mensuração do LDL, colesterol total, HDL, triglicerídeos, transaminases e creatinofosfoquinase (CPK). Resultados de carga viral e CD4 eram obtidos do prontuário. As dosagens dos marcadores inflamatórios IL-1 β , IL-6, ICAM-1, VCAM-1, IFN- γ e TNF foram realizadas pelo sistema BD™ Cytometric Bead Array Flex Set (BD Biosciences). As aquisições das beads foram feitas utilizando um FACSCalibur de 4 canais (BD Biosciences). As análises foram realizadas através do Software FCAP Arrays, versão 3.1. A proteína C-reativa ultrasensível foi medida pelo método de Imunoturbidimetria com látex em analisador automático que mede a absorbância a 570nm, marca Wienerlab Group, modelo MD 800iX1.

Medições vasculares

Utilizou-se aparelho de ultrassom portátil modelo LOGIQe BT12 com medida automática, da General Electric® (GE) com transdutor Linear GE 9-L RS multifrequencial, trabalhando-se numa frequência entre 7 -10 MHz. As medidas foram realizadas de acordo com técnicas padronizadas[18, 19].

DILA: Mediu-se o diâmetro da artéria braquial em repouso e após estímulo. Para causar estímulo na artéria braquial um esfigmomanômetro marca Becton Dickinson® colocado no braço é inflado 30mmHg acima da pressão sistólica durante 5 minutos, e em seguida liberado. Após 1 minuto da liberação da braçadeira o diâmetro

da artéria é novamente medido. Considera-se dentro da normalidade a dilatação $\geq 10\%$.

EMI: A Espessura médio-intimal da carótida comum foi considerada como medida de referência. Avaliou-se em cortes transversal e longitudinal, desde o segmento proximal até a bifurcação e as carótidas internas e externas. A medida da EMI foi realizada na parede posterior da carótida comum. A placa carotídea foi definida como uma estrutura focal estendendo-se no mínimo 0,5 mm para a luz do vaso e/ou medindo mais do que 50% do valor da EMI adjacente e/ou uma medida da EMI maior que 1,5mm [20].

Análise Estatística

Todas as análises foram inicialmente efetivadas utilizando-se os princípios de intenção de tratar, com base na randomização inicial. Como os resultados das análises por protocolo não diferiram da intenção de tratar, apenas estes são apresentados.

Para as variáveis numéricas foram utilizados os testes t-Student com variâncias iguais, e Mann-Whitney na comparação entre as avaliações. Nos dados pareados utilizou-se t-Student pareado ou Mann-Whitney. Os dados foram descritos por médias, desvio padrão e medianas. Quanto às variáveis categóricas utilizaram-se os testes Qui-quadrado de Pearson ou o teste Exato de Fischer quando o Qui-quadrado foi utilizado. Os dados foram descritos por frequências absolutas ou percentuais. A margem de erro utilizada na decisão dos testes estatísticos foi de 5,0% e os intervalos para o protocolo e intenção de tratar foi 95,0%.

A escolha dos testes t-Student com variâncias iguais e t-Student pareado ocorreram nas situações em que foram verificadas distribuições normais nos testes de Mann-Whitney e Wilcoxon para dados pareados nos casos de rejeição da normalidade. Para a verificação da normalidade utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk e a hipótese de igualdade de variâncias através do teste F de Levene.

Os dados foram digitados na planilha EXCEL e o programa utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos foi o IMB- SPSS versão 23.

RESULTADOS

Características dos pacientes à inclusão no estudo

Noventa e nove pacientes foram randomizados para seguimento. Deste grupo inicial, 19 pacientes foram excluídos, sendo 13 deles no grupo intervenção (9 não retornaram no tempo previsto, 2 por perda de contato, 1 não preenchia o critério de inclusão e 1 por efeito adverso). No grupo placebo ocorreram 6 exclusões (4 não retornaram no tempo previsto e 2 se mudaram para outro estado). Finalizaram o estudo 80 pacientes, sendo 38 do grupo intervenção e 42 do grupo placebo (Figura 1).

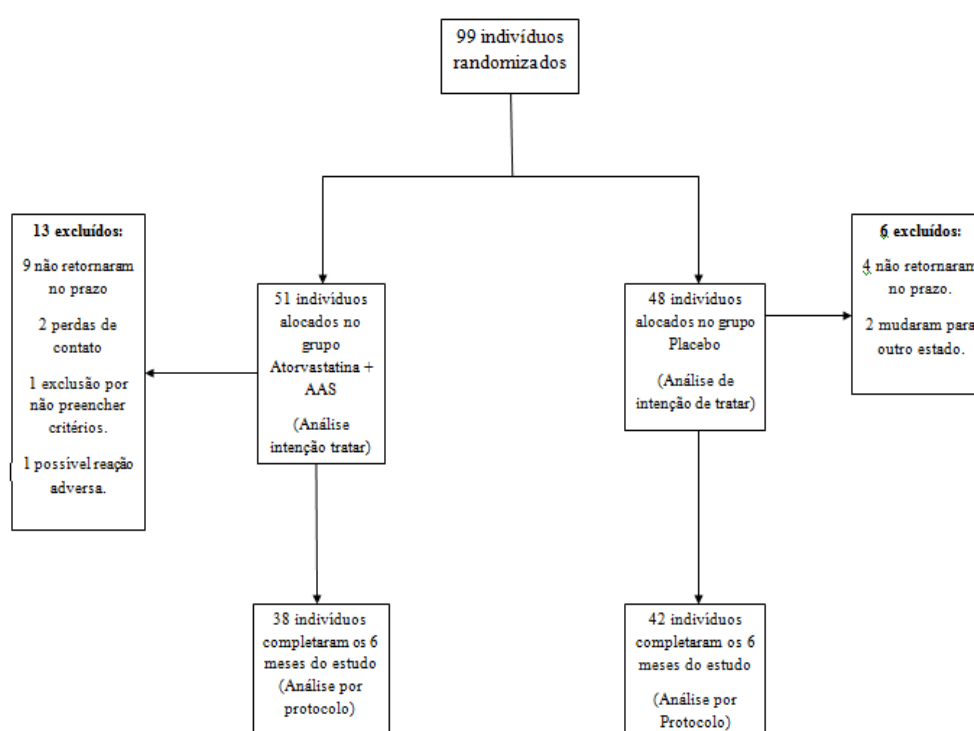


Fig. 1 Fluxograma dos pacientes envolvidos no estudo.

As características dos pacientes à inclusão no estudo são descritas na tabela 1, sendo que tais características foram balanceadas entre os dois grupos. As médias entre os grupos intervenção e placebo respectivamente foram: (idade 42,63 e 44,43 anos; $P = 0,385$), sexo masculino 52,6% e 69%; $P = 0,132$), (IMC 25,29 e 23,84; $P = 0,143$). A média de CD4+ apresentou-se em torno de 700 entre os dois grupos (724 em intervenção e 681 em placebo). Os tempos médios de tratamento estiveram em torno de 6,5 anos, média próxima dos tempos de diagnóstico (7,59 vs 6,89). Quanto ao tabagismo 15,8% do grupo intervenção mantinham hábito de fumar, enquanto a frequência no grupo placebo foi de 23,8%. A prevalência de diabetes e hipertensão foi baixa entre os dois grupos (5,3% vs 9,5% e 7,9% vs 11,9% respectivamente). Na referida tabela também foram descritas algumas características por subgrupos, como faixas de idade, peso, tempo de diagnóstico e tempo de tratamento antirretroviral.

Tabela 1. Características dos sujeitos incluídos no estudo

Variável	Grupo		Valor de P
	Atorvastatina + Aspirina (n=38)	Placebo (n=42)	
Idade:	42,63 ± 8,8	44,43 ± 8,11	0,385
Faixa etária: n (%)			0,205
21 a 39	16 (42,1)	12 (28,6)	
40 a 59	22 (57,9)	30 (71,4)	
Sexo: n (%)			0,132
Masculino	20 (52,6)	29 (69,0)	
Feminino	18 (47,4)	13 (31,0)	
Etnia: n (%)			0,696
Branco	15 (39,5)	13 (31,0)	
Negro	4 (10,5)	6 (14,3)	
Pardo	19 (50,0)	23 (54,8)	
Escolaridade: n (%)			0,412
Fundamental	13 (34,2)	19 (45,2)	
Médio	18 (47,4)	19 (45,2)	
Superior	7 (18,4)	4 (9,5)	
IMC:	25,29 ± 4,83	23,84 ± 4,56	0,143
Estado nutricional: n (%)			0,561
Abaixo do peso ideal	-	2 (4,8)	
Peso ideal	23 (60,5)	28 (66,7)	
Sobrepeso	8 (21,1)	7 (16,7)	
Obesidade	7 (18,4)	5 (11,9)	
PAS:	118,68 ± 11,89	120,00 ± 15,93	0,863
PAD:	79,21 ± 8,18	78,10 ± 9,43	0,763
HAS:			0,715
Sim	3 (7,9)	5 (11,9)	
Não	35 (92,1)	37 (88,1)	
Histórico familiar de doença cardiovascular:			0,408
Sim	12 (31,6)	17 (40,5)	
Não	26 (68,4)	25 (59,5)	
DM: n (%)			0,678
Sim	2 (5,3)	4 (9,5)	
Não	36 (94,7)	38 (90,5)	
Hábito do tabagismo:			0,370
Sim	6 (15,8)	10 (23,8)	
Não	32 (84,2)	32 (76,2)	

CD4+	724,00 ± 354,69	681,21 ± 270,00	0,900
Tempo de diagnóstico:	7,59 ± 5,01	6,89 ± 4,45	0,639
Tempo de diagnóstico			0,949
Até 1 ano	4 (10,5)	6 (14,3)	
2 a 5	12 (31,6)	14 (33,3)	
6 a 10	12 (31,6)	12 (28,6)	
Mais de 10	10 (26,3)	10 (23,8)	
Tempo de HAART	6,59 ± 4,80	6,47 ± 4,32	0,958
Tempo de HAART			0,994
Até 1 ano	5 (13,2)	6 (14,3)	
2 a 5	13 (34,2)	15 (35,7)	
6 a 10	11 (28,9)	12 (28,6)	
Mais de 10	9 (23,7)	9 (21,4)	
Nadir CD4	362,34 ± 239,51	359,52 ± 195,59	0,912
Esquema antirretroviral:			0,066
AZT+ 3TC + EFV	21 (55,3)	31 (73,8)	
TDF + 3TC + EFV	13 (34,2)	7 (16,7)	
AZT + 3TC + NEV	1 (2,6)	2 (4,8)	
DDI + 3TC + EFV	-	2 (4,8)	
NEV + 3TC + TDF	2 (5,3)	-	
AZT + DDI + EFV	1 (2,6)	-	

Índice de massa corporal=IMC; diabetes mellitus=DM; pressão arterial sistólica=PAS; pressão arterial diastólica=PAD; hipertensão arterial sistêmica=HAS; Terapia antirretroviral=TARV; zidovudina=AZT; efavirenz=EFV; lamivudina=3-TC; NVP=nevirapina; tenofovir=TDF.

Os dados são apresentados como médias e desvio padrão ou n (%) de indivíduos.

Dados relativos à segurança

Um paciente do grupo placebo teve elevação transitória nos níveis de transaminases. Dois pacientes do grupo intervenção apresentaram elevação significativa nos níveis de CPK (> 1000 U/L) sem mialgia. Tais pacientes após um mês de seguimento retornaram aos parâmetros de normalidade e deram continuidade ao tratamento. Um único paciente relatou mialgia através de contato telefônico, porém não retornou para reavaliação e foi excluído do estudo.

Variações nas medidas da dilatação da artéria braquial e camada médio-intimal das carótidas comuns.

Não foram observadas diferenças significantes nas variações destas artérias. Com relação à braquial observou-se pequena redução na dilatação do grupo intervenção, enquanto no grupo placebo se manteve constante. Quando se comparou os dois grupos não se observou diferença estatisticamente significativa ($-0,001\text{mm}$ vs $0,00\text{m}$ $P=0,981$). Observou-se que a média da espessura da carótida comum no grupo intervenção foi menor após seis meses ($-0,02\text{mm}$), porém sem significância estatística (Figura 2). No grupo placebo não se observou redução (Tabela 2). Também não se obteve significância estatística quando se comparou as médias de variação entre os dois grupos ($P=0,486$) (Tabela 3).

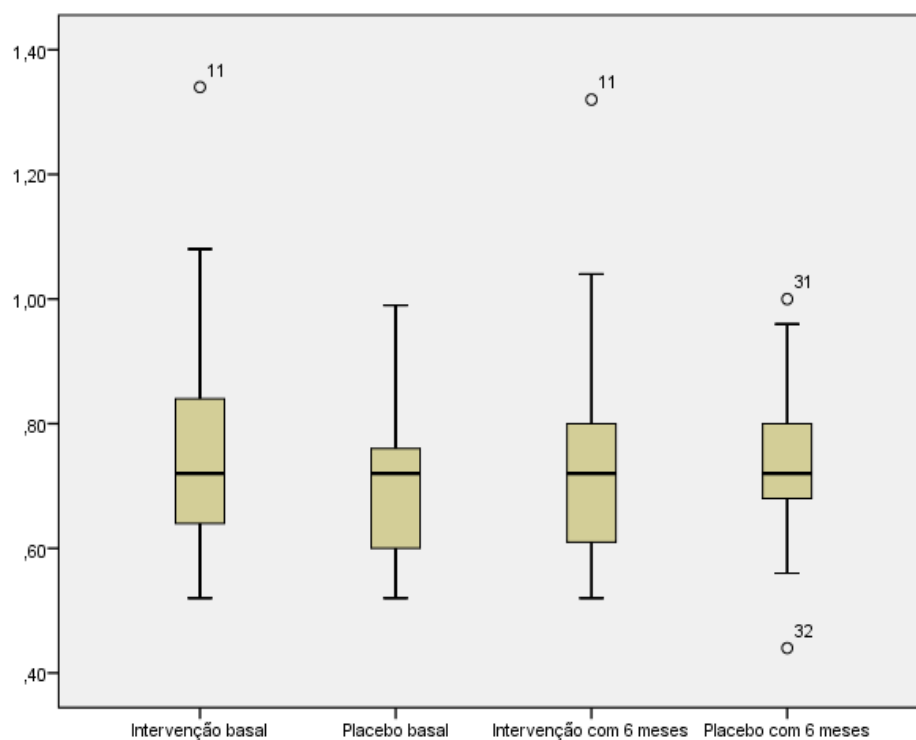


Fig. 2 Comparação dos resultados de EMI entre os grupos intervenção e placebo. Observa-se que não ocorreram alterações significativas após 24 semanas de tratamento.

Tabela 2. Medidas basais e após 6 meses de DILA, EMI, bioquímica e marcadores inflamatórios.

Medida	Momento	Grupo		P
		Atorvastatina + Aspirina n=38	Placebo n=42	
Dilatação da artéria braquial (DILA - mm)	Basal	0,06± 0,03	0,06± 0,05	0,969
	Após 6 meses	0,05± 0,04	0,06± 0,03	0,289
Espessura da carótida comum (EMI - mm)	Basal	0,62 ± 0,11	0,59 ± 0,09	0,199
	Após 6 meses	0,60 ± 0,14	0,59 ± 0,09	0,817
COL mg/dL	Basal	179,75± 33,76	188,95± 33,62	0,227
	Após 6 meses	151,36± 32,77	179,88± 28,68	< 0,001
HDL mg/dL	Basal	45,91± 10,75	51,28± 10,57	0,017
	Após 6 meses	43,22± 9,57	49,84± 13,65	0,015
LDLmg/dL	Basal	96,55± 38,95	101,39± 29,92	0,787
	Após 6 meses	80,16± 32,81	98,00± 20,87	0,006
TGC mg/dL	Basal	166,14± 162,81	162,57± 156,33	0,596
	Após 6 meses	151,24± 111,17	139,35± 48,31	0,639
PCR-us mg/dL	Basal	0,22± 0,25	0,43± 0,88	0,744
	Após 6 meses	0,49± 1,00	0,59± 0,87	0,172
CPK U/L	Basal	155,63± 115,04	172,85± 168,72	0,874
	Após 6 meses	160,73± 107,73	122,10± 59,63	0,178
TGO U/L	Basal	24,50± 10,60	25,59± 9,09	0,251
	Após 6 meses	26,69± 12,79	26,21± 10,12	0,851
TGP U/L	Basal	27,03± 12,96	24,79± 15,20	0,160
	Após 6 meses	29,79±15,89	25,63± 10,36	0,424
VCAM-1 pg/mL	Basal	11,96± 1,08	12,07± 1,08	0,518
	Após 6 meses	10,97± 1,19	10,86± 1,59	0,754
IFN pg/mL	Basal	2,28± 0,77	2,51± 1,13	0,105
	Após 6 meses	1,89± 0,60	2,26± 1,21	0,216
TNF pg/mL	Basal	2,26± 0,00	2,89± 2,49	0,053
	Após 6 meses	2,50± 1,45	2,39± 0,56	0,379

*Os dados são apresentados como médias e desvio padrão.

Tabela 3.Variação nas medidas da dilatação da braquial e da espessura da carótida comum.

Medida	Grupo		P
	Atorvastatina + Aspirina n= 38 Média (mm)	Placebo n= 42 Média (mm)	
Dilatação da artéria braquial (DILA)	-0,01	0,00	= 0,981
Espessura da carótida (EMI)	-0,02	0,00	= 0,486

Variações nos níveis de Colesterol total e frações

Os pacientes do grupo intervenção obtiveram redução nos níveis de colesterol total e LDL (-14,79%, $P < 0,001$ e -19,35%, $P = 0,007$). Não houve significância estatística nas variações dos níveis de HDL e TGC (-3,96%, $P = 0,067$ e -28,24%, $P = 0,845$ respectivamente). Os pacientes do grupo placebo não obtiveram redução com significância estatística nestes índices (COL-3,11, $P = 0,079$; HDL -0,75, $P = 0,518$; LDL -0,94, $P = 0,525$; TGC -13,42, $P = 0,975$). A diferença entre os grupos intervenção e placebo foi significativa na variação dos níveis de COL e LDL ($P = 0,002$ e $P = 0,009$) (Tabela 4).

Variações nos marcadores inflamatórios

Foram realizadas medições nos seguintes marcadores: PCR ultrasensível, ICAM-1, VCAM-1, IL-1, IL-6 e TNF. Os índices foram muito baixos em todos os marcadores avaliados, sendo que em alguns deles não foi possível fazer a sua detecção, como ICAM-1, IL-1 e IL-6. Em nenhum dos marcadores referidos foi observada redução significativa em seus níveis. A PCR ultrasensível elevou-se nos dois grupos, sendo que a média dos níveis das avaliações basal e final estiveram dentro da normalidade e não houve diferença estatística (intervenção: basal = 0,22mg/dL e após 6 meses= 0,49mg/dL, $P = 0,084$; placebo: basal=0,43mg/dL e após 6 meses= 0,59mg/dL, $P = 0,117$) (Tabela 3). Não se observou diferença com significância estatística na média de variação entre os grupos intervenção (120,64%) e placebo(103,35%), $P = 0,949$ (Tabela 4).

Os níveis de VCAM-1 reduziram com significância estatística em cada grupo após 6 meses (intervenção -7,69%, $P < 0,001$ e placebo -10,28, $P < 0,001$), porém quando se avalia a redução entre os dois grupos a significância estatística não se manteve ($P = 0,123$). O mesmo ocorre com os níveis de IFN que reduziram nos dois grupos (intervenção -11,93%, $P = 0,014$ e placebo -4,99%, $P = 0,011$), que não se

manteve quando a comparação é realizada entre os dois grupos ($P=0,544$). Os níveis do TNF não variaram com significância estatística nos 6 meses (intervenção 10,42%, $P=0,317$ e placebo -1,42, $P=0,225$) (Tabela 4).

Tabela 4. Percentual de variação nas medidas de Colesterol total, LDL e marcadores inflamatórios

Variável	Grupo		Valor de P
	Atorvastatina + Aspirina n=38	Placebo n=42	
COL	-14,79 ± 16,71	-3,11 ± 16,42	= 0,002
LDL	-19,35 ± 29,15	-0,94 ± 28,34	= 0,009
PCR-us	120,64 ± 289,55	103,35 ± 336,87	= 0,949
VCAM-1	-7,69 ± 11,55	-10,28 ± 11,69	= 0,123
IFN	-11,93 ± 32,88	-4,99 ± 50,50	= 0,544
TNF	10,42 ± 64,24	-1,42 ± 29,81	= 0,107

Os resultados são apresentados como médias e desvio padrão

DISCUSSÃO

Este é o primeiro ensaio clínico randomizado duplo cego que avaliou efeito da associação de uma estatina com aspirina na disfunção endotelial e na inflamação em pacientes com HIV, sem uso de inibidores de protease e baixo risco cardiovascular. Em nosso estudo a associação destes dois medicamentos foi capaz de reduzir os níveis de LDL em 19,35%. Em contrapartida, não foram observados efeitos no aumento da dilatação da artéria braquial (DILA), na progressão da espessura da carótida (EMI) e nem na redução dos marcadores inflamatórios.

Um dos desfechos primários medidos neste estudo foi a dilatação da artéria braquial (DILA). Após seis meses a DILA não revelou diferenças entre os grupos. Dois ensaios clínicos que testaram o mesmo desfecho em pacientes com HIV em uso de inibidores da protease foram publicados na década passada e utilizaram pravastatina por 8 semanas. Os resultados foram conflitantes, pois o primeiro estudo envolveu 20 pacientes e não resultou em melhoria da resposta endotelial [21]. O segundo estudo envolveu 29 homens em uso de Inibidores da Protease (IP) e obteve melhoria da DILA [15]. Ensaio clínico conduzido por Zhao *et al.* [22] utilizou pivastatina por 8 semanas e

envolveu 40 pacientes sem HIV com resultados favoráveis na DILA. Muito tem se conjecturado a respeito dos resultados conflitantes dos estudos que utilizam o DILA como marcador de resposta ao tratamento. Variabilidade na técnica, inclusão de populações heterogêneas ou número inadequado de participantes podem ser as causas que expliquem tais resultados [23,24]. A validade da DILA como medida de risco cardiovascular, seja na população em geral quanto no HIV ainda permanece indefinida, portanto mais estudos são necessários para a sua efetiva comprovação.

Ao avaliarmos o desfecho progressão do espessamento da carótida também não observamos redução da IMT. Alguns estudos observacionais e de intervenção em indivíduos com HIV apresentam resultados animadores quanto à redução da progressão da espessura da carótida. Num estudo observacional 36 pacientes com HIV foram acompanhados por 2 anos em uso de rosuvastatina observaram redução em mais de 20% no IMT [25]. No estudo METEOR Trial que envolveu 984 pacientes sem HIV, com baixo risco cardiovascular e moderada aterosclerose subclínica, os autores também utilizaram rosuvastatina e observaram redução no espessamento da carótida [26]. Mais recentemente Longenecker *et al.* [27] conduziram ensaio clínico onde selecionaram indivíduos com $LDL \leq 130$, $PCR \geq 2$ e soropositividade para HIV. Utilizaram rosuvastatina 10mg por 2 anos e obtiveram redução da progressão da IMT quando compararam com placebo. Em contrapartida, Zhao *et al.* [22] não obtiveram tais resultados positivos quando utilizaram pivastatina por 2 meses em indivíduos sem HIV. Diante dos dados obtidos, parece provável que o efeito da estatina retardando e até regredindo o espessamento da carótida pode ser conseguido com um tempo de uso maior que 6 meses. Este desfecho provavelmente seria uma consequência posterior de efeitos mais imediatos, como o controle da dislipidemia e inflamação.

Não obtivemos redução nos níveis dos marcadores inflamatórios após os 6 meses. Ademais, os níveis de us-PCR e de diversas citocinas inflamatórias medidas no início do estudo foram muito baixos. Tal fato se deve às características dos sujeitos selecionados, que eram indivíduos jovens, com baixo risco cardiovascular, além do HIV controlado e tratamento antirretroviral num tempo considerável, em média de 6,5 anos. Nesse grupo é provável que o processo inflamatório desencadeado pelo HIV esteja bem controlado, e outros possíveis fatores pró-inflamatórios como tabagismo, obesidade e dislipidemias sejam pouco comuns. A imunossupressão também associada ao IL-6 mostrou-se controlada, haja vista os níveis médios de CD4 ser de 700. Pode-se pressupor que diante de tantos fatores, a associação de estatina +

aspirina não exerceu influência nos níveis de us-PCR e citocinas, que já eram muito baixos. Ao avaliarmos os estudos publicados por outros pesquisadores observamos que os resultados são contraditórios em pacientes com HIV. Estudos observacionais demonstraram redução de IL8 e IL12 [28], PCR e TNF [29]. Ensaio clínico que utiliza pravastatina em pacientes com HIV não foi capaz de reduzir PCR após 6 meses [30]. Dois ensaios clínicos publicados recentemente também não obtiveram redução dos níveis de PCR, IL6 e IFN [27, 31]. Estudos também recentes demonstraram redução da fosfolipase A2[31-33].

Os estudos que utilizaram aspirina também demonstraram resultados contraditórios. Num estudo retrospectivo Yoo *et al.*[34] observaram redução de proteína C-reativa em crianças com síndrome de Kawasaki que utilizaram aspirina em baixas doses. Ensaio clínico conduzido por O'Brien *et al.*[35] não reduziu IL-6 nem obteve melhoria em FMD em pacientes com HIV. Tais autores utilizaram aspirina nas doses de 300 e 100mg em dois grupos e compararam com placebo.

Foi demonstrada efetiva redução dos níveis de COL e LDL, o que confirma os resultados de diversos outros autores [25, 29, 36]. Recentes estudos têm avaliado a ação sobre a LDL oxidada e sobre a qual também demonstraram efetividade na redução desta forma aterogênica da LDL [31, 33, 37].

Nosso estudo foi concebido de forma a apresentar algo novo, pois selecionou indivíduos com HIV com baixo risco cardiovascular e sem uso de IP. Sendo a aterosclerose um processo lento e que se inicia muito antes de um evento cardiovascular, a prevenção primária seria algo extremamente importante para a redução de tais eventos. Há limitações a serem citadas, e destacamos o tempo de uso da estatina, que foi de apenas seis meses. Estudos que demonstraram resultados animadores utilizaram por um tempo bem maior do que o nosso, o que sugere um caminho a ser seguido. Outra questão se refere ao perfil dos pacientes envolvidos no nosso estudo, que tinham poucos fatores tradicionais de risco cardiovascular, com HIV controlado e vários anos de uso de antirretrovirais. Tal seleção resultou num grupo de indivíduos com pouca ou nenhuma inflamação como pode ser avaliado pelos níveis baixos de marcadores inflamatórios, mostrando, portanto, uma população para a qual o uso das estatinas associado à aspirina, provavelmente não resulte em efeitos tão evidentes em curto prazo de uso.

O estudo revelou que a associação de atorvastatina com aspirina foi efetiva na redução de COL e LDL em pacientes com HIV e baixo risco cardiovascular, uma

associação segura e que confirma outros semelhantes. Com relação à melhoria da função endotelial, progressão da IMT e redução do processo inflamatório não foi capaz de comprovar a sua eficácia. Tais questionamentos ainda merecem ser elucidados a partir da condução de outros estudos.

REFERÊNCIAS

1. Behrouz R, Topel CH, Seifi A *et al.* Risk of intracerebral hemorrhage in HIV/AIDS: a systematic review and meta-analysis. *J Neurovirol* 2016; 22: 634–640.
2. Quiros-Roldan E, Raffetti E, Foca E *et al.* Incidence of cardiovascular events in HIV-positive patients compared to general population over the last decade: a population-based study from 2000 to 2012. *AIDS Care* 2016; 28: 1551–1558.
3. Smith CJ, Levy I, Sabin CA *et al.* Cardiovascular disease risk factors and antiretroviral therapy in an HIV-positive UK population. *HIV Med* 2004; 5: 88–92.
4. Aberg JA. Aging, inflammation, and HIV infection. *Top Antivir Med* 2012; 20: 101–105.
5. Appay V, Almeida JR, Sauce D *et al.* Accelerated immune senescence and HIV-1 infection. *Exp Gerontol* 2007; 42: 432–427.
6. Deeks SG, Verdin E, McCune JM. Immunosenescence and HIV. *Curr Opin Immunol* 2012; 24: 501–506.
7. Graham SM, Rajwans N, Jaoko W *et al.* Endothelial activation biomarkers increase after HIV-1 acquisition: plasma vascular cell adhesion molecule-1 predicts disease progression. *AIDS* 2013; 27: 1803–1813.
8. Blum A, Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis* 2009; 203: 325–230.
9. Liao JK. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2005; 96: 24F–33F.
10. Baigent C, Blackwell L, Emberson J *et al.* Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.

11. Kitagawa K, Hosomi N, Nagai Y *et al.* Reduction in High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels in Patients with Ischemic Stroke by Statin Treatment: Hs-CRP Sub-Study in J-STARS. *J AtherosclerThromb*2017; 24: 1039–1047.
12. Yu D, Wang Y, Chi J *et al.* Impacts of atorvastatin on blood lipids and arterial media thickness in new-onset type 2 diabetes patients. *Zhonghua Liu Xing Binq Xue Za Zhi* 2014; 35: 733–736.
13. Kabaclık A, Frás Z. Moderate-dose atorvastatin improves arterial endothelial function in patients with angina pectoris and normal coronary angiogram: a pilot study. *Arch Med Sci*2017; 13: 827–836.
14. Dzeshka M S, Shantsila A, Lip G Y. Effects of aspirin on endothelial function and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18: 83.
15. Hurlimann D, Chenevard R, Ruschitzka F *et al.* Effects of statins on endothelial function and lipid profile in HIV infected persons receiving protease inhibitor-containing anti-retroviral combination therapy: a randomised double blind crossover trial. *Heart* 2006; 92: 110–112.
16. Saad ED, Hoff PM, Canelós RP *et al.* Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos. *Rev Bras Cancerol* 2002; 48: 62–96.
17. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67–74.
18. Corretti M.C, Anderson TJ, Benjamin EJ *et al.* International brachial artery reactivity task force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *Journal of the American College of Cardiology*, United States, v.39, n.2,p.257-265, 2002.
19. Freire CM, Alcântara ML, Santos SN *et al.* Recomendação para a quantificação pelo ultrassom da doença aterosclerótica das artérias carótidas e vertebrais: grupo de trabalho do departamento de imagem cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – DIC – SBC. *Arq Bras Cardiol* 2015; 28: e1–e64.
20. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S *et al.* Mannheim carotidintima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels,

- Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34: 290–296.
21. Stein JH, Merwood MA, Bellehumeur JL *et al.* Effects of pravastatin on lipoproteins and endothelial function in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Am Heart J* 2004; 147: E18.
22. Zhao J, Yan H, LI Y *et al.* Pitavastatin calcium improves endothelial function and delays the progress of atherosclerosis in patients with hypercholesterolemia. *J Zhejiang Univ-Sci B* 2015; 16: 380–387.
23. Yan RT, Anderson TJ, Charbonneau F *et al.* Relationship between carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged healthy men. *J Am Coll Cardiol* 2005, 45: 1980–1986.
24. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML *et al.* Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and metaanalysis. *Circulation* 2007; 115: 459–467.
25. Calza L, Manfredi R, Colangeli V *et al.* Two-year treatment with rosuvastatin reduces carotid intima-media thickness in HIV type 1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy with asymptomatic atherosclerosis and moderate cardiovascular risk. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; 29: 547–556.
26. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA *et al.* Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *Jama* 2007; 297: 1344–1353.
27. Longenecker CT, Sattar A, Gilkeson R *et al.* Rosuvastatin slows progression of subclinical atherosclerosis in patients with treated HIV infection. *AIDS* 2016; 30: 2195–2203.
28. Calza L, Colangeli V, Magistrelli E *et al.* Significant Decrease in Plasma Levels of D-Dimer, Interleukin-8, and Interleukin-12 After a 12-Month Treatment with Rosuvastatin in HIV-Infected Patients Under Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2016; 33: 126–132.
29. Calza L, Trapani F, Bartoletti M *et al.* Statin therapy decreases serum levels of high-sensitivity C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha in HIV-infected patients treated with ritonavir-boosted protease inhibitors. *HIV Clin Trials* 2012; 13: 153–161.

30. Fichtenbaum C, Yeh T, Evans S *et al.* Treatment with pravastatin and fenofibrate improves atherogenic lipid profiles but not inflammatory markers in ACTG 5087. *J Clin Lipidol* 2010; 4: 279–287.
31. Nixon DE, Bosch RJ, Chan ES *et al.* Effects of atorvastatin on biomarkers of immune activation, inflammation, and lipids in virologically suppressed, human immunodeficiency virus-1-infected individuals with low-density lipoprotein cholesterol <130 mg/dL. *J Clin Lipidol* 2017; 11: 61–69.
32. Eckard AR, Jiang Y, Debanne SM *et al.* Effect of 24 weeks of statin therapy on systemic and vascular inflammation in HIV-infected subjects receiving antiretroviral therapy. *JID* 2014; 209: 1157–1164.
33. Toribio M, Fitch KV, Sanchez L *et al.* Effects of pitavastatin and pravastatin on markers of immune activation and arterial inflammation in HIV. *AIDS* 2017; 31: 797–806.
34. Yoo JW, Kim JM, KII HR. The outcome of short-term low-dose aspirin treatment in Kawasaki disease based on inflammatory markers. *Korean J Pediatr* 2017; 60: 24–29.
35. O'Brien MP, Hunt PW, Kitch DW *et al.* A randomized placebo controlled trial of aspirin effects on immune activation in chronically human immunodeficiency virus-infected adults on virologically suppressive antiretroviral therapy. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4: 278.
36. Stein JH, Merwood MA, Bellehumeur JL *et al.* Effects of pravastatin on lipoproteins and endothelial function in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Am Heart J* 2004; 147: E18.
37. Nou E, Lu MT, Looby SE *et al.* Serum oxidized LDL decreases in response to statin therapy and relates independently to reductions in coronary plaque in patients with HIV. *AIDS* 2016; 30: 583–590.

5.2 Artigo 2

O efeito da Atorvastatina + aspirina na função endotelial difere com a idade em pacientes com HIV: Um Estudo Caso-controle*.

*Artigo formatado conforme Normas da Revista **JAIDS**, versão em inglês (APÊNDICE G).

Introdução

Pacientes com HIV têm maior predisposição a doenças cardiovasculares quando comparados com a população em geral. Escassos e conflitantes estudos têm avaliado o uso de técnicas de ultrassom como resposta ao uso de estatinas em pacientes com HIV. Este é um estudo caso controle que teve como objetivo avaliar quais fatores se associaram com a redução do espessamento médio-intimal da carótida (EMI) e aumento da dilatação do fluxo da artéria braquial (DILA) em pacientes com HIV que utilizaram atorvastatina+aspirina por 6 meses.

Métodos

Uma amostra de 38 pacientes com HIV e baixo risco cardiovascular participantes de um ensaio clínico foram avaliados. Os pacientes selecionados no nosso estudo representaram o grupo intervenção do ensaio clínico. Foram tratados com a associação atorvastatina + aspirina por 6 meses e realizaram ultrassom da artéria braquial e carótida no início e final do referido estudo. Para efeito de análise neste caso-controle considerou-se casos os que responderam com aumento da dilatação da artéria braquial medido por DILA e redução da espessura da carótida (EMI), e controle os que não responderam. Avaliamos os fatores associados com as respostas positivas obtidas através do EMI e DILA.

Resultados

A redução da EMI não se associou significativamente com nenhum fator de risco avaliado: idade ($P = 0,211$), sexo ($P = 0,260$), tabagismo ($P = 0,131$) ou tempo de diagnóstico do HIV ($P = 0,836$). O aumento da DILA se associou significativamente com a idade na faixa etária entre 40-59 anos $P = 0,015$ (OR= 4,37; IC 95%: 1,07-17,79); com o sexo houve um resultado borderline ($P = 0,076$), onde o sexo feminino apresentou 3,5 vezes maior chance de responder com aumento da DILA (OR=3,50; IC 95%: 0,85-14,41). Não houve significância estatística para os demais fatores: IMC ($P = 0,250$); HAS ($P = 0,542$); DM ($P = 1,000$); tabagismo ($P = 0,383$).

Conclusões

Indivíduos de maior faixa etária apresentam maior dilatação da artéria braquial após 6 meses de tratamento com atorvastatina associado a aspirina. Ou seja, indivíduos entre 40-59 anos demonstraram mais benefício do que os mais jovens no aumento da DILA, aspecto que não foi evidenciado no estudo da EMI. Outros fatores como obesidade, tabagismo, DM ou hipertensão não mostraram associação com a resposta

benéfica ao tratamento. Estudos que envolvam um número maior de pacientes são necessários para confirmar os achados e verificar os fatores associados à melhor resposta endotelial com o tratamento de atorvastatina e aspirina.

INTRODUÇÃO

A expectativa e qualidade de vida entre as pessoas infectadas com o HIV aumentou significativamente nas últimas décadas. Tal fato se deve ao grande sucesso da terapia antirretroviral.¹ Conviver com o vírus tornou-se atualmente uma condição crônica, o que impõe o desafio de manutenção da supressão viral aliada ao manejo das comorbidades associadas ao envelhecimento.² Um aumento importante de mortes não relacionadas à AIDS como aquelas relacionadas a doenças cardiovasculares tem sido relatado,³ doenças estas mais prevalentes nestes indivíduos quando comparadas com a população em geral.^{4, 5}

A aterosclerose tem início com a disfunção do endotélio, e prevenir tal disfunção pode ser uma alternativa para prevenção de eventos cardiovasculares futuros. A aspirina, e mais recentemente as estatinas têm revelado efeitos pleiotrópicos, como: ações imunomoduladoras, antitrombogênicas e anti-inflamatórias. Tais medicamentos podem ser uma alternativa para a prevenção primária e secundária destes eventos entre pessoas que convivem com o HIV.⁶⁻⁸

Estudos observacionais e de intervenção têm avaliado a ação das estatinas na melhoria da função endotelial e na progressão do espessamento da carótida em indivíduos com e sem HIV. Tais estudos utilizaram técnicas ultrassonográficas não invasivas, como a DILA que mede a dilatação fluxo mediada da artéria braquial, e a EMI, que mede o espessamento da carótida e apresentaram resultados conflitantes.⁹⁻¹² Para contribuir nessa discussão, nosso estudo propõe avaliar os fatores associados à melhoria da função endotelial e espessura da carótida medidas por DILA e EMI em indivíduos com HIV, com carga viral controlada que foram tratados com a associação de atorvastatina + aspirina durante 6 meses.

MÉTODOS

Este é um estudo que envolveu 38 pacientes, participantes do braço de intervenção num ensaio clínico que foram tratados com a associação de atorvastatina 20mg+ aspirina 100mg ao dia por 6 meses. Os pacientes tinham baixo risco cardiovascular medido pelo Escore de Framingham (ERF), eram tratados com esquemas de 2 inibidores da transcriptase reversa nucleosídeo e 1 inibidor não

nucleosídeo e carga viral indetectável. Tal ensaio avaliou a resposta da associação medicamentosa por medidas ultrassonográficas através da dilatação fluxo mediada da artéria braquial (DILA) e espessamento da carótida (EMI). Nosso estudo de caso-controle foi dividido em duas partes. Na primeira, consideramos como casos os pacientes que obtiveram resposta positiva à dilatação $\geq 10\%$ da artéria braquial medida por DILA e controles os que não obtiveram tal resposta. Na segunda parte, foram considerados casos os pacientes que apresentaram a redução na progressão do espessamento da camada íntima média da carótida (EMI) e controles os que não obtiveram redução do espessamento. Após selecionados, os grupos foram avaliados quanto a possíveis associações dos fatores com a resposta positiva à DILA e ao EMI.

Os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco sob o número 13097213.2.0000.5208 e conduzido no ambulatório de doenças infecciosas e parasitárias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco/Recife, Brasil.

Todos os dados clínicos e sociodemográficos foram coletados das fichas dos pacientes que participaram do ensaio clínico. Os resultados das medições vasculares foram coletados dos registros obtidos do referido estudo, enquanto as técnicas encontram-se descritas a seguir.

Medições vasculares

Utilizou-se aparelho de ultrassom modelo LOGIQe BT12 DICOM 3.0 AUTO IMT, da General Electric® (GE) com transdutor Linear multifrequencial GE 9-L RS, trabalhando-se numa frequência entre 7 -10 MHz. As medidas foram realizadas de acordo com técnicas padronizadas.^{13,14}

DILA: Mediu-se o diâmetro da artéria braquial em repouso e após estímulo. Para causar estímulo na artéria braquial um esfigmomanômetro marca Becton Dickinson® colocado no braço é inflado 30mmHg acima da pressão sistólica durante 5 minutos, e em seguida liberado. Após 1 minuto da liberação da braçadeira o diâmetro da artéria é novamente medido. Considera-se dentro da normalidade a dilatação $\geq 10\%$.

EMI: A espessura médio-intimal da carótida comum em área livre de placa foi considerada como medida de referência. Avaliou-se em cortes transversal e longitudinal, desde o segmento proximal até a bifurcação e as carótidas internas e

externas. A medida da EMI foi realizada na parede posterior da carótida comum, a 1 cm proximal à bifurcação. A placa carotídea foi definida como uma estrutura focal estendendo-se no mínimo 0,5 mm para a luz do vaso e/ou medindo mais do que 50% do valor da EMI adjacente e/ou uma medida da EMI maior que 1,5mm.¹⁵

Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa IMB- SPSS versão 23. $P \leq 0.05$ foi considerado como estatisticamente significativo. Para a verificação da normalidade foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk e a hipótese de igualdade de variâncias através do teste F de Levene. Na avaliação de variáveis numéricas foram utilizados os testes t-Student ou Mann-Whitney quando houve comparação entre os grupos e t-Student pareado ou Wilcoxon para dados pareados. Em relação às variáveis categóricas foram utilizados os testes Qui-quadrado de Pearson ou o teste Exato de Fisher. Os dados foram descritos por médias, desvio padrão e mediana para as variáveis numéricas e percentuais para as variáveis categóricas.

RESULTADOS

As características dos pacientes são descritas na Tabela 1. Os resultados foram: idade (42,63 anos), tempo de diagnóstico (7,59 anos), tempo de terapia antirretroviral (6,59 anos). Sexo masculino (52,6%), hipertensos (7,9%), diabéticos (5,26%), tabagistas (15,79%). Algumas características foram descritas por subgrupo, como faixa etária (21-39 e 40-59 anos), etnia (branco, negro e pardo), estado nutricional (peso ideal, sobrepeso e obesidade).

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes.

Variável	Total
Grupo Total:	38 (100,0)
Idade: Média	42,63 $\pm$ 8,85
Faixa etária:	
21 a 39	16 (42)
40 a 59	22 (58)
Sexo:	
Masculino	20 (52,6)
Feminino	18 (47,4)

Etnia:	
Branco	15 (39,5)
Negro	4 (10,52)
Pardo	19 (50)
Escolaridade:	
Fundamental	13 (34,2)
Médio	18 (47,37)
Superior	7 (18,43)
IMC:	25,29 ± 4,83
Estado nutricional:	
Peso ideal	23 (60,53)
Sobrepeso	8 (21,05)
Obesidade	7 (18,42)
PAS:	118,68 ± 11,89
PAD:	79,21 ± 8,18
HAS:	
Sim	3 (7,9)
Não	35 (92,1)
Histórico familiar de doença cardiovascular:	
Sim	12 (31,58)
Não	26 (68,42)
DM:	
Sim	2 (5,26)
Não	36 (94,74)
Hábito do tabagismo:	
Sim	6 (15,79)
Não	32 (84,21)
Tempo de diagnóstico:	7,59 ± 5,01
Tempo de diagnóstico:	
Até 1 ano	4 (10,53)
2 a 5	12 (31,58)
6 a 10	12 (31,58)
Mais de 10	10 (26,31)
Tempo de TARV:	6,59 ± 4,80
Tempo de TARV:	
Até 1 ano	5 (13,16)
2 a 5	13 (34,21)
6 a 10	11 (28,95)
Mais de 10	9 (23,68)
NadirTCD4:	362,34 ± 239,51

CD4:	724,00 ± 354,69
Esquema:	
AZT+ 3 TC + EFV	21 (55,26)
TDF + 3TC + EFV	13 (34,22)
AZT + 3TC + NEV	1 (2,63)
NEV + 3TC + TDF	2 (5,26)
AZT + DDI + EFV	1 (2,63)

Índice de massa corporal=IMC; diabetes mellitus=DM; pressão arterial sistólica=PAS; pressão arterial diastólica=PAD; hipertensão arterial sistêmica=HAS; Terapia Antirretroviral=TARV; zidovudina=AZT; efavirenz=EFV; lamivudina=3-TC; NVP, nevirapina; tenofovir=TDF.

Os dados são apresentados como médias e desvio padrão ou n (%) de indivíduos.

Associação dos fatores de risco à dilatação da braquial (DILA).

Obteve-se associação estatisticamente significativa com a média de idade ($P = 0,015$). Quando se avaliou por faixas de idade (21-39 anos e 40-59 anos) a significância se manteve ($P = 0,034$). Ao se avaliar o grupo de maior faixa etária observou-se que houve uma excelente resposta à dilatação da artéria braquial ($OR=4,37$; IC 95%: 1,07-17,79), comparado ao obtido no grupo de 21-39 anos.

Quando avaliamos o desfecho a partir do sexo obtivemos um resultado borderline ($P = 0,076$; com $OR=3,5$ (IC 95%: 0,85-14,41) para indivíduos do sexo feminino. Os demais fatores de risco avaliados não revelaram significância estatística: hipertensão arterial (HAS; $P = 0,542$); diabetes mellitus (DM; $P=1,00$); tabagismo ($P = 0,383$) (Tabela 2).

Tabela 2. Fatores de risco associados ao DILA.

Variável	DILA		Valor de P	OR (IC à 95%)
	Resposta	Não resposta		
Grupo Total:	24 (63,2)	14 (36,8)		
Idade: Média $\pm$ DP	45,25 $\pm$ 8,81	38,14 $\pm$ 7,15	= 0,015*	
Faixa etária:			= 0,034*	
21 a 39	7 (43,8)	9 (56,3)		1,00
40 a 59	17 (77,3)	5 (22,7)		4,37 (1,07-17,79)
Sexo:			= 0,076	
Masculino	10 (50,0)	10 (50,0)		1,00
Feminino	14 (77,8)	4 (22,2)		3,50 (0,85-14,41)
Etnia:			= 0,744	
Branco	9 (60,0)	6 (40,0)		1,00
Não branco	15 (65,2)	8 (34,8)		1,25 (0,33-4,79)
Escolaridade:			= 0,157	
Fundamental	11 (84,6)	2 (15,4)		**
Médio	9 (50,0)	9 (50,0)		**
Superior	4 (57,1)	3 (42,9)		**
IMC:	24,59 $\pm$ 4,95	26,48 $\pm$ 4,56	= 0,250	
Estado nutricional: n (%)			= 0,574	
Peso ideal	16 (69,6)	7 (30,4)		1,71 (0,30-9,77)
Sobrepeso	4 (50,0)	4 (50,0)		0,75 (0,10-5,77)
Obesidade	4 (57,1)	3 (42,9)		1,00
PAS:	119,58 $\pm$ 13,01	117,14 $\pm$ 9,94	= 0,747	
PAD:	79,17 $\pm$ 8,81	79,29 $\pm$ 7,30	= 0,767	
HAS:			= 0,542	
Sim	1 (33,3)	2 (66,7)		**
Não	23 (65,7)	12 (34,3)		
Histórico familiar de doença cardiovascular:			= 1,000	
Sim	8 (66,7)	4 (33,3)		1,25 (0,30-5,26)
Não	16 (61,5)	10 (38,5)		1,00
DM:			= 1,000	
Sim	1 (50,0)	1 (50,0)		**
Não	23 (63,9)	13 (36,1)		
Hábito do tabagismo:			= 0,383	
Sim	5 (83,3)	1 (16,7)		**
Não	19 (59,4)	13 (40,6)		
Tempo de diagnóstico:	8,29 $\pm$ 4,80	6,39 $\pm$ 5,31	= 0,264	
Tempo de diagnóstico:			= 0,152	

Até 5 anos	8 (50,0)	8 (50,0)		1,00
6ou mais	16 (72,7)	6 (27,3)		2,67 (0,69-10,36)
Tempo de TARV:	7,29 ± 4,64	5,39 ± 5,01	= 0,149	
Tempo de TARV:			= 0,111	
Até 5 anos	9 (50,0)	9 (50,0)		1,00
6ou mais	15 (75,0)	5 (25,0)		3,00 (0,76-11,81)
NadirTCD4:	373,83 ± 247,84	342,64 ± 232,25	= 0,704	
CD4:	754,25 ± 391,54	672,14 ± 286,80	= 0,499	
Esquema:			= 0,724	
AZT + 3TC + EFV	13 (61,9)	8 (38,1)		**
TDF + 3TC + EFV	9 (69,2)	4 (30,8)		**
AZT + 3TC + NEV	-	1 (100,0)		**
NEV + 3TC + TDF	1 (50,0)	1 (50,0)		**
AZT + DDI + EFV	1 (100,0)	-		**

Índice de massa corporal=IMC; diabetes mellitus=DM; pressão arterial sistólica=PAS; pressão arterial diastólica=PAD; hipertensão arterial sistêmica=HAS; Terapia Antirretroviral=TARV; zidovudina=AZT; efavirenz=EFV; lamivudina=3-TC; NVP, nevirapina; tenofovir=TDF.

Os dados são apresentados como médias e desvio padrão ou n (%) de indivíduos.

(**) Não foi possível ser determinado devido à ocorrência de frequências nulas e muito baixas.

Associação dos fatores de risco à espessura da carótida (EMI).

Não foram obtidas associações estatisticamente significantes com nenhuma das variáveis avaliadas com relação à redução da espessura da carótida: idade (P =0,706); sexo (P =0,260);HAS e DM (P =1,00); tabagismo (P =0,131), IMC (P =0,945) (Tabela 3).

Tabela 3. Fatores de risco associados à EMI.

Variável	EMI		Valor de P	OR (IC à 95%)
	Resposta	Não resposta		
Grupo Total:	29 (76,3)	9 (23,7)		
Idade:	41,62 ± 8,97	45,89 ± 8,07	= 0,211	
Faixa etária:			= 0,706	
21 a 39	13 (81,3)	3 (18,8)		1,63 (0,34-7,79)
40 a 59	16 (72,7)	6 (27,3)		1,00
Sexo:			= 0,260	
Masculino	17 (85,0)	3 (15,0)		2,83 (0,59-13,63)
Feminino	12 (66,7)	6 (33,3)		1,00
Etnia:			= 1,000	
Branco	11 (73,3)	4 (26,7)		1,00
Não branco	18 (78,3)	5 (21,7)		1,31 (0,29-5,95)
Escolaridade:			= 0,782	
Fundamental	9 (69,2)	4 (30,8)		**
Médio	14 (77,8)	4 (22,2)		**
Superior	6 (85,7)	1 (14,3)		**
IMC:	25,14 ± 4,63	25,78 ± 5,72	= 0,945	
Estado nutricional:			= 0,757	
Peso ideal	17 (73,9)	6 (26,1)		**
Sobrepeso	7 (87,5)	1 (12,5)		**
Obesidade	5 (71,4)	2 (28,6)		**
PAS:	117,24 ± 10,66	123,33 ± 15,00	= 0,272	
PAD:	79,31 ± 7,53	78,89 ± 10,54	= 0,653	
HAS:			= 1,000	
Sim	3 (100,0)	-		**
Não	26 (74,3)	9 (25,7)		
Histórico familiar de doença cardiovascular:			= 0,423	
Sim	8 (66,7)	4 (33,3)		1,00
Não	21 (80,8)	5 (19,2)		2,10 (0,45-9,86)
DM:			= 1,000	
Sim	2 (100,0)	-		**
Não	27 (75,0)	9 (25,0)		
Hábito do tabagismo:			= 0,131	
Sim	3 (50,0)	3 (50,0)		1,00
Não	26 (81,3)	6 (18,8)		4,33 (0,70-27,01)
Tempo de diagnóstico:	7,57 ± 5,18	7,67 ± 4,72	= 0,836	
Tempo de diagnóstico:			= 0,706	

Até 5 anos	13 (81,3)	3 (18,7)		1,63 (0,34-7,79)
6 ou mais	16 (72,7)	6 (27,3)		1,00
Tempo de TARV:	6,91 ± 5,10 (6,00)	5,56 ± 3,78 (6,00)	= 0,593	
Tempo de TARV:			= 1,000	
Até 5 anos	14 (77,8)	4 (22,2)		1,17 (0,26-5,24)
6 ou mais	15 (75,0)	5 (25,0)		1,00
NadirTCD4:	350,24 ± 236,88	401,33 ± 258,22	= 0,583	
CD4:	750,83 ± 375,59	637,56 ± 277,67	= 0,410	
Esquema:			= 1,000	
AZT+3TC + EFV	15 (71,4)	6 (28,6)		**
TDF + 3TC + EFV	10 (76,9)	3 (23,1)		**
AZT+3TC + NEV	1 (100,0)	-		**
NEV + 3TC + TDF	2 (100,0)	-		**
AZT + DDI + EFV	1 (100,0)	-		**

Índice de massa corporal=IMC; diabetes mellitus=DM; pressão arterial sistólica=PAS; pressão arterial diastólica=PAD; hipertensão arterial sistêmica=HAS; Terapia Antirretroviral=TARV; zidovudina=AZT; efavirenz=EFV; lamivudina=3-TC; NVP, nevirapina; tenofovir=TDF.

Os dados são apresentados como médias e desvio padrão ou n (%) de indivíduos.

(**) Não foi possível ser determinado devido à ocorrência de frequências nulas e muito baixas.

DISCUSSÃO

Nosso estudo avaliou pacientes com HIV controlado com terapia antirretroviral e baixo risco cardiovascular que utilizaram a associação atorvastatina + aspirina durante 6 meses. Realizou-se uma análise exploratória como forma de avaliar fatores associados à resposta positiva ao tratamento, através das técnicas vasculares DILA e EMI.

Os resultados revelaram que os indivíduos pertencentes à maior faixa etária (entre 40 e 59 anos) responderam positivamente à associação atorvastatina + aspirina, ou seja, com aumento da vasodilatação ao final do estudo. Podemos inferir que tal resultado ocorreu devido à possibilidade dos indivíduos de maior faixa etária encontrarem-se a mais tempo sob tratamento antirretroviral, e consequentemente, maior período de controle da viremia e inflamação, fatores desencadeantes da disfunção endotelial. Estes achados aproximam-se aos obtidos por outros autores, os quais comprovaram que em pacientes com elevado nível de replicação do vírus há uma piora na dilatação da artéria braquial.¹⁶ Contrariamente, quanto maior o controle viral melhor também será a função do endotélio.¹⁷ Outra hipótese seria que os indivíduos com mais idade, mais sujeitos às consequências do processo aterosclerótico relacionado à idade somado aos efeitos do HIV, por serem mais intensos, seriam mais sensíveis às ações pleiotróficas da associação de atorvastatina + aspirina. Tais resultados do DILA revelam informações importantes que podem ser promissoras na prevenção de doenças cardiovasculares em indivíduos com HIV. Nesta faixa etária tais eventos ocorrem com maior frequência e o uso da associação medicamentosa atorvastatina + aspirina pode ser realidade futura em possível prevenção primária entre indivíduos com HIV e baixo risco cardiovascular. Guidelines mais recentes das diversas sociedades médicas não recomendam tal indicação em indivíduos com este perfil, haja vista não haver evidências suficientes que suportem esta prática.^{18,19}

Quando avaliamos a resposta a partir do sexo obtivemos um resultado borderline, no qual a OR para o grupo do sexo feminino foi igual a 3,5. Apesar da não significância estatística, tal resposta nos chama a atenção, pois sugere que as mulheres poderiam ter melhor resposta que os homens ao tratamento com atorvastatina + aspirina. Os estudos sugerem que entre as pessoas que vivem com HIV as mulheres apresentam maiores níveis de ativação imune e inflamação do que

homens.²⁰ Considerando que as medicações em uso têm importante efeito redutor da inflamação, mecanismo intrinsecamente relacionado à progressão da aterosclerose, poderíamos inferir que esta seria a possível razão de uma resposta mais evidente nas mulheres do que nos homens. Nosso estudo não foi capaz de confirmar tal associação, porém outros que envolvam um maior número de indivíduos, possam ter poder suficiente para obter significância estatística. Estudos que relacionem o sexo com resposta na função endotelial seriam importantes.

Os esquemas antirretrovirais utilizados não se associaram significativamente com as respostas da DILA e EMI, porém tais esquemas não utilizam inibidores da protease (IP). Sabe-se que dentre os medicamentos utilizados na atualidade os IP provocam maiores distúrbios metabólicos que os demais e consequentemente predispõem a maior risco cardiovascular.²¹ Dube et al²² num estudo transversal que compara indivíduos com ou sem uso de IP não observou diferença na resposta ao DILA, entretanto diversos autores encontraram maior espessamento da carótida medida por EMI em usuários de IP quando comparados aos não IP.^{23,24}

Tabagismo não se associou às respostas do DILA nem EMI. Estudo recente demonstrou que o hábito de fumar resulta em piores resultados de controle viral e resposta imunológica,²⁵ os quais como já foi dito anteriormente resultam em maior risco cardiovascular. Estudo de coorte relaciona tabagismo a pior progressão do espessamento de carótida.²⁶ Mais estudos que avaliem tal associação são necessários ser conduzidos, pois no nosso estudo a prevalência de tabagismo entre os participantes foi pequena. Deve-se pontuar também o baixo risco cardiovascular entre os indivíduos participantes do nosso estudo. Sendo o risco cardiovascular a medida de um conjunto de fatores, tal conjunto pode influenciar no desfecho final.

Nossos achados não revelaram nenhuma relação entre obesidade e resposta na função endotelial medido por DILA nem na progressão da espessura da carótida (EMI). Num estudo de coorte que acompanhou pacientes obesos com HIV e comparou com obesos sem HIV observou distúrbios no metabolismo da glicose e inflamação quando comparou os casos com os controles, porém o DILA e EMI não diferem entre os dois grupos.²⁷ Estudos demonstram relação entre lipodistrofia e pior função endotelial²⁸ e maior espessamento da carótida, especialmente entre os indivíduos com obesidade visceral.²⁹ No nosso estudo não diagnosticamos lipodistrofia, apenas avaliamos a composição corporal pelo índice de massa corpórea (IMC) e classificamos os indivíduos de acordo com as faixas para baixo peso, eutrofia,

sobrepeso ou obesidade. Entretanto por ser alta a prevalência de lipodistrofia entre pacientes com HIV, e o IMC não ser um índice que possa nos fornecer correlação com este distúrbio, tal fator de risco deve ser avaliado nestes indivíduos.

A associação da idade com a resposta positiva ao tratamento foi diferente quando comparados os métodos utilizados para a sua avaliação: enquanto o DILA mostrou melhora com o tratamento em faixa etária mais elevada, a avaliação da EMI não mostrou essa diferença entre os grupos. DILA e EMI são métodos frequentemente utilizados como medidas substitutas para a aterosclerose subclínica. Enquanto a EMI identifica as anormalidades estruturais precoces, a DILA, considerada um bioensaio endotelial, avalia a integridade funcional do vaso.³⁰ Há dados demonstrando que os dois métodos são únicos e independentes e que não apresentam correlação entre si, apesar de serem válidos para detectar a aterosclerose subclínica. Eles provavelmente refletem aspectos e estágios diferentes da aterosclerose precoce.^{30,31} Portanto, a divergência dos resultados no nosso estudo é coerente com a literatura e mostra que a DILA se mostrou capaz de identificar benefício do uso da associação da atorvastatina + aspirina em indivíduos com HIV com idades entre 40-59 anos comparados aos mais jovens.

Destacam-se como pontos fortes do estudo a seleção de indivíduos com baixo risco cardiovascular e em uso de medicamentos antirretrovirais com baixo potencial de provocar distúrbios metabólicos. Tais características permitiram que fossem investigados possíveis efeitos dos medicamentos e os fatores associados a melhor desfecho numa fase precoce da doença aterosclerótica, ou seja, período onde ocorrem as alterações no endotélio vascular e, sujeito a reversibilidade do processo. Um possível ponto fraco a ser destacado, porém deveu-se ao fato de que o número de indivíduos envolvidos no estudo foi pequeno. Tal amostra pode ter sido insuficiente para que pudéssemos detectar possíveis associações a fatores que porventura poderiam ser evidenciadas num quantitativo maior de indivíduos.

O estudo revelou que o fator idade tem influência na melhoria da função endotelial em indivíduos com HIV e baixo risco cardiovascular em uso da associação atorvastatina + aspirina. Mostrou que a DILA é o método capaz de evidenciar este efeito. Estudos semelhantes que envolvam maior número de indivíduos são necessários para confirmar nossa hipótese e embasar a utilização precoce da associação atorvastatina + aspirina em indivíduos com idades entre 40 e 59 anos, sob

tratamento antirretroviral e com baixo risco cardiovascular para a prevenção da doença cardiovascular.

REFERÊNCIAS

1. Oguntibeju OO. Quality of life of people living with HIV and AIDS and antiretroviral therapy. *HIV AIDS*. 2012;4:117–124.
2. Nugent DB, Chowdhury M, Waters LJ. The changing face of an epidemic: healthy old age with HIV. *Br J Hosp Med*. 2017;78:516–522.
3. Trickey A, May MT, Vehreschild J, et al. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Cause-specific mortality in hiv positive patients who survived ten years after starting antiretroviral therapy. *PLoS ONE*. 2016;11:e0160460.
4. Tripathi A, Liese AD, Winniford MD, et al. Impact of clinical and therapeutic factors on incident cardiovascular and cerebrovascular events in a population-based cohort of HIV-infected and non-HIV-infected adults. *Clin Cardiol*. 2014;37:517–522.
5. Drozd DR, Kitahata MM, Althoff KN, et al. Increased Risk of Myocardial Infarction in HIV-Infected Individuals in North America Compared With the General Population. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75:568–576.
6. Blum A, Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis*. 2009;203:325–30.
7. Liao JK. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 2005;96:24F–33F.
8. Dzeshka MS, Shantsila A, Lip GY. Effects of Aspirin on Endothelial Function and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18:83.
9. Stein JH, Merwood MA, Bellehumeur JL, et al. Effects of pravastatin on lipoproteins and endothelial function in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Am Heart J*. 2004;147:E18.
10. Hurlimann D, Chenevard R, Ruschitzka F, et al. Effects of statins on endothelial function and lipid profile in HIV infected persons receiving protease inhibitor-

- containing anti-retroviral combination therapy: a randomised double blind crossover trial. *Heart*. 2006;92:110–112.
11. Longenecker CT, Sattar A, Gilkeson R, et al. Rosuvastatin slows progression of subclinical atherosclerosis in patients with treated HIV infection. *AIDS*. 2016;30:2195–21203.
 12. Zhao J, Yan H, LI Y, et al. Pitavastatin calcium improves endothelial function and delays the progress of atherosclerosis in patients with hypercholesterolemia. *J Zhejiang Univ-Sci B*. 2015;16:380–387.
 13. Corretti M.C, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. International brachial artery reactivity task force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *Journal of the American College of Cardiology*, United States, v.39, n.2,p.257-265, 2002.
 14. Freire CM, Alcântara ML, Santos SN, et al. Recomendação para a quantificação pelo ultrassom da doença aterosclerótica das artérias carótidas e vertebrais: grupo de trabalho do departamento de imagem cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – DIC – SBC. *Arq Bras Cardiol*. 2015;28:e1–e64.
 15. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotidintima-mediathickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:290–296.
 16. Solages A, Vita JA, Thornton DJ, et al. Endothelial function in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1325–1332.
 17. Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naïve subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:569–76.
 18. Jellinger PS, Yehuda H, Rosenblit P, et al. American association of clinical endocrinologists and American College of Endocrinology. Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *EndocrPract*. 2017;23:1–87.

19. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *ArqBrasCardiol*.2017;109:1–76.
20. Raghavan A, Rimmelin DE, Fitch KV, et al. Sex Differences in Select Non-communicable HIV-Associated Comorbidities: Exploring the Role of Systemic Immune Activation/Inflammation. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2017.
21. Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S, et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. *BMC Infect Dis*. 2017;17:551.
22. Dubé MP, Shen C, Mather KJ, et al. Relationship of body composition, metabolic status, antiretroviral use, and HIV disease factors to endothelial dysfunction in HIV-infected subjects. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010;26:847–854.
23. Ferraro S, Paolillo S, Gargiulo M, et al. Effect of antiretroviral therapy on carotid intima-media thickness in HIV-infected patients. *G Ital Cardiol*. 2009;10:596–601.
24. Godoi ET, Brandt CT, Lacerda HR, et al. Intima-Media thickness in the carotid and femoral arteries for detection of arteriosclerosis in human immunodeficiency vírus-positive individuals. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108:3–11.
25. Hile SJ, Feldman MB, Alexy ER, et al. Recent Tobacco Smoking is Associated with Poor HIV Medical Outcomes Among HIV-Infected Individuals in New York. *AIDS Behav*. 2016;20:1722–1729.
26. Oduyungbo A, Smieja M, Thabane L, et al. Comparison of brachial and carotid artery ultrasound for assessing extent of subclinical atherosclerosis in HIV: a prospective cohort study. *AIDS Res Ther*. 2009;6–11.
27. Koethe JR, Grome H, Jenkins CA, et al. The Metabolic and cardiovascular consequences of obesity in persons with hiv on long-term antiretroviral therapy. *AIDS*. 2016;30: 83–91.
28. Masiá M, Padilla S, García N, et al. Endothelial function is impaired in HIV-infected patients with lipodystrophy. *Antivir Ther*. 2010;15:101–110.
29. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, et al. Carotid intima media thickness is associated with body fat abnormalities in HIV-infected patients. *BMC Infect Dis*. 2014;14:348.
30. Yan RT, Anderson TJ, Charbonneau F. Relationship between carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged healthy men. *J Am CollCardiol*.2005;45:1980–1986.

31. Yeboah J, Burke GL, Crouse JR, et al. Relationship Between Brachial Flow - Mediated Dilation and Carotid Intima- Media Thickness in an Elderly Cohort: The Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*. 2008; 197:840–845.



6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar das enormes adversidades enfrentadas, o Grupo de Pesquisa pôde conduzir um ensaio clínico com tal complexidade em pleno nordeste do Brasil, provando que é possível realizar aqui pesquisa com qualidade comparável a grandes Centros internacionais. Devemos também salientar o contributo na elucidação de diversas perguntas que ainda permeiam as questões relativas aos temas em questão. Tais temas são relativamente novos para a ciência, porém as futuras soluções serão de capital importância para os pacientes que enfrentam tantas adversidades.

Com relação aos pacientes envolvidos no estudo podemos afirmar que foram beneficiados, pois tiveram a oportunidade de realizar exames pouco acessíveis na Rede. Foram feitas investigações minuciosas, e indivíduos com alterações não só em carótida, mas inclusive na glândula tireoide obtiveram encaminhamento para investigação e tratamento. Devemos salientar adicionalmente a aquisição do aparelho de ultrassom com Doppler, obtido através de verba com projeto submetido ao CNPq. Tal aparelho integra-se ao patrimônio da Universidade e terá função importante para o desenvolvimento de futuras pesquisas.

O estudo conseguiu atingir os objetivos a que se propôs. Apesar de não ter encontrado diferenças na função endotelial, espessamento da carótida e inflamação, a partir de uma subanálise pudemos detectar que pessoas de maior faixa etária podem se beneficiar da associação atorvastatina com ácido acetilsalicílico. Diante do exposto, será importante que outros estudos de intervenção sejam conduzidos e utilizem a associação medicamentosa por mais que seis meses em indivíduos com maior faixa etária.



REFERÊNCIAS*

ABERG, J.A. Cardiovascular complications in HIV management: past, present and future. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, New York, v. 50, n.1, p.54-64, 2009.

ALBERTI, K.G.M.M. et al. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*, England, v. 366, n. 9491, p. 1059-1062, 2005.

ANDRADE, A.C.; COTTER, B. Endothelial function and cardiovascular diseases in HIV infected patient. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, São Paulo, v.10, n.2, p.139-145, 2006.

APPAY, V. et al. Accelerated immune senescence and HIV-1 infection. *Experimental Gerontology*, England, v.42, n. 5, p.432-437, 2007.

BELLOSTA, S.; PAOLETTI, A.; CORSINI, A. Safety of statins focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation*, United States, v.109, suppl. I, p. 50-57, 2004.

BERGERSEN, B.M. et al. Elevated Framingham risk score in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy: results from a Norwegian study of 721 subjects. *European Journal of Clinical Microbiology*, Germany, v. 23, n.8, p. 625-630, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico HIV/AIDS*. Ano II, n. 1. Brasília: DF, 2013a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST AIDS e Hepatites Virais. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos*. Brasília: DF, 2013b.

*ABNT NBR 6023, *Informação e documentação – Referências – Elaboração*.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico HIV/AIDS*. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ano V, n. 1, Brasília: DF, 2016.

BRITO, A.M.et al. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: Uma epidemia multifacetada. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Minas Gerais, v.34, n.2, p.207-217, 2001.

CALZA, L. et al. Significant decrease in plasma levels of D-Dimer, interleukin-8, and interleukin-12 after a 12-month treatment with rosuvastatin in HIV-infected patients under antiretroviral therapy. *AIDS Research and Human Retroviruses*, United States, v. 33, n.2, p.126-132, 2016.

CAMPOS, V.S.; CARVALHO, I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. *Química Nova*, São Paulo, v.30, n.2, p.425-430, 2007.

CERVERO, M.et al. Aging and influence of inversion of the CD4:CD8 ratio in the incidence of co-morbidities and mortality in a cohort of patients infected with human immunodeficiency virus. *Medicina Clínica*, Spain, v.146, n.5. p.189-193, 2016.

CORRETTI, M.C.et al. International brachial artery reactivity task force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *Journal of the American College of Cardiology*, United States, v.39, n.2, p.257-265, 2002.

CZESNIKIEWICZ-GUZYK, M.et al. T cell subset-specific susceptibility to aging. *Clinical Immunology*, United States, v.127, n. 1, p.107-118, 2008.

DEN RUIJTER, H.M. et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, United States, v.308, n.8, p.796-803, 2012.

DEEKS, S. HIV-Infection, Inflammation, Immunosenescence and Aging. *Annual Review of Medicine*, United States, v.62, p.141-155, 2011.

DESAI, S.; LANDAY, A. Early immune senescence in HIV disease. *Current HIV/AIDS Reports*, United States, v.7, n. 1, p.4-10, 2010.

DIMALA, C.A.; BLENCOWE, H. Association between highly active antiretroviral therapy and selected cardiovascular disease risk factors in sub-Saharan África: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*, England, v.7, n.3, p.e013353, 2017.

DUPREZ, D.A. et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PLoS ONE*, United States, v.7, n. 9, p.e44454, 2012.

DZAU, V.J. Markers of malign across the cardiovascular continuum: interpretation and application. *Circulation*, United States, v.25, suppl 1, 2004.

ECONOMIDES, P. et al. The effects of atorvastatin on endothelial function in diabetic patients and subjects at risk for type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, United States, v.89, n.2, p.740-747, 2004.

EL-SADR, W.M. et al. Risk for opportunistic disease and death after reinitiating continuous antiretroviral therapy in patients with HIV previously receiving episodic therapy: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, United States, v.149, n.5, p.289-299, 2008.

ERLANDSON, K.M. et al. Effects of 96 weeks of rosuvastatin on bone, muscle, and fat in HIV-infected adults on effective antiretroviral therapy. *AIDS Research and Human Retroviruses*, United States, v.32, n.4, p.311-316, 2016.

FALUDI, A. A. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arquivos Brasileiro de Cardiologia*, Brasil, v.109, supl.1, p.1-76, 2017.

FERREIRA, G.A. et al. Atorvastatin therapy improves endothelial-dependent vasodilation in patients with systemic lupus erythematosus: an 8 weeks controlled trial. *Rheumatology*, England, v.46, n.10, p.1560-1565, 2007.

FOLSOM, A.R. et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Archives of Internal Medicine*, United States, v.168, n.12, p.1333-1339, 2008.

FREIRE, C.M. et al. Recomendação para a quantificação pelo ultrassom da doença aterosclerótica das artérias carótidas e vertebrais: grupo de trabalho do departamento de imagem cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – DIC – SBC. *Arquivos Brasileiro de Cardiologia*, Brazil, v.28, n.1, p.e1-e64, 2015.

FRIIS-MOLLER, N. et al. DAD study group. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS*, England, v.14, n.8, p.1179-1193, 2003.

FRIIS-MOLLER, N. et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, England, v.17, n.5, p.491-501, 2010.

FULOP, T. et al. Cellular senescence, immunosenescence and HIV. *Interdisciplinary Topics in Gerontology and Geriatrics*, Switzerland, v.42, p.28-46, 2017.

GAY, P. et al. Cross-sectional detection of acute HIV infection: timing of transmission, inflammation and antiretroviral therapy. *PloS One*, United States, v.6, n.5, p.e19617, 2011.

GOFF JR, D.C. et al. ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, United States, v.63, n.25, p.2935-2959, 2014.

KIM, G.H.; YOUN, H.J. Is carotid artery ultrasound still useful method for evaluation of atherosclerosis? *Korean Circulation Journal*, Korea, v.47, n.1, p.1-8, 2017.

HANSSON, G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*, United States, v.352, n.16, p.1685-1695, 2005.

HASSE, B. et al. Morbidity and aging in HIV-Infected persons: The Swiss HIV Cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, United States, v.53, n.11, p.1130-1139, 2011.

HAVERKATE, F. et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet*, England, v.349, n.9050, p.462-466, 1997.

HEIN, T.W. et al. Human C-reactive protein induces endothelial dysfunction and uncoupling of eNOS in vivo. *Atherosclerosis*, Ireland, v.206, n.1, p.61-68, 2009.

HSUE, P.; DEEKS, S.G.; HUNT, P.W. Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults. *The Journal of Infectious Diseases*, United States, v.205, suppl 3, p. 375-382, 2012.

HURLIMANN,D. et al. Effects of statins on endothelial function and lipid profile in HIV infected persons receiving protease inhibitor-containing anti-retroviral combination therapy: a randomised double blind crossover trial. *Heart*, England, v.92, n.1, p.110-112, 2006.

HUSSAIN, M.et al. Aspirin and immune system. *International Immunopharmacology*.Netherlands, v.12, n.1, p.10-11, 2012.

JOANNIDES, R.et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*, United States, v.91, n.5, p.1314-1319, 1995.

KLEIN, D. et al. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection?*Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, New York, v.30, n.5, p.471-477, 2002.

KRANE, V.; WANNER, C.Statins, inflammation and kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, England, v.7, n.7, p.385-389, 2011.

KULLER, L.H.et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*, United States, v.5, n.10, p.e203, 2008.

KWAK, B. et al. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nature Medicine*, United States, v.6, n.12, p.1399-1402, 2000.

LAW, M.G.et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D: A:D. Study. *HIV Medicine*, England, v.7, n.4, p.218-30, 2006.

LIBBY, P.; RIDKER, P.M.; MASERI, A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, United States, v.105, n.9, p.1135-1143, 2002.

LINDMARK, E.et al. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *Journal of the American Medical Association*, United States,v.286, n.17, p.2107-2113, 2001.

LONGENECKER, C.T.et al. Rosuvastatin slows progression of subclinical atherosclerosis in patients with treated HIV infection. *Aids*,England, v.30, n.14, p.2195-2203, 2016.

LORENZ, M.W. et al. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*, United States, v.37, n.1, p.87-92, 2006.

LOSINA, E. et al. Projecting 10-yr, 20-yr and lifetime risks of cardiovascular disease in persons living with human immunodeficiency virus in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, United States, v. 65, n.8, p.1266-1271, 2017.

MARY-KRAUSE, M. et al. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *Aids*, England, v.17, n.17, p.2479-2486, 2003.

MORISKY, D.E.; GREEN, L.W.; LEVINE, D.M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medication adherence. *Medical Care*, United States, v.24, n.1, p.67-74, 1986.

MUSSELWHITE, L.W. et al. Markers of endothelial dysfunction, coagulation and tissue fibrosis independently predict venous thromboembolism in HIV. *Aids*, England, v.25, n.6, p.787-795, 2011.

NISSEN, S.E. et al. Effect of very high intensity Statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. *Journal of the American Medical Association*, United States, v.295, n.13, p.1556-1565, 2006.

RIDKER, P.M. et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *The New England Journal of Medicine*, United States, v.336, n.14, p.1671-1674, 1997.

SANTOS, I.S. et al. Carotid intima-media thickness value distributions in The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Atherosclerosis*, Ireland, v.237, n.1, p.227-235, 2014.

SCHMIDT, M.I. et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*, England, v.377, p.1949-1961, 2011.

SPOSITO, A.C. et al. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v.88, supl. I, 2007.

STANLEY, T.L. et al. Effects of tesamorelin on inflammatory markers in HIV patients with excess abdominal fat: relationship with visceral adipose reduction. *Aids*, England, v.25, n.10, p.1281-1218, 2011.

STEFFEL, J.; LUSCHER, T.F. Predicting the development of atherosclerosis. *Circulation*, United States, v.119, n.7, p.919-921, 2009.

STEIN, J.H. 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. *Journal of the American Society of Echocardiography*, United States, v. 21, n.2, p.93-111, 2008.

SUBRAMANIAN, S. et al. Arterial Inflammation in patients with HIV. *Journal of the American Medical Association*, United States, v.308, n.4, p. 379-386, 2012.

TAN, K.C.B. et al. Atorvastatin lowers C-reactive protein and improves endothelium-dependent vasodilation in Type 2 Diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolismo*, United States, v.87, n.2, p.563-568, 2002.

TORIBIO, M. et al. Effects of pitavastatin and pravastatin on markers of immune activation and arterial inflammation in HIV. *Aids*, England, v.31, n.6, p.797-806, 2017.

TOUBOUL, P.J. et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovascular Diseases*, Switzerland, v.34, n.4, p.290-296, 2012.

TRIAANT, V.A. HIV Infection and Coronary Heart Disease: An Intersection of Epidemics. *The Journal of Infectious Diseases*, United States, v.205, suppl.3, p.S355-61, 2012.

TSIMIKAS, S.; WILLERSON, J. T.; RIDKER, P. M. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *Journal of the American College of Cardiology*, United States, v.18, n.47, p.c19-31, 2006.

XAVIER, H.T. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Brasil, v.101, suppl.3, p.1-22, 2013.

YLA-HERTTUALA, S. Oxidized LDL and atherogenesis. *Annals of the New York Academy Sciences*, United States, v.874, n.6, p.134-137, 1999.

ZANNI, M.; GRINSPOON, S. HIV-Specific Immune Dysregulation and Atherosclerosis. *Current HIV/AIDS Report*, United States, v.9, n.3, p.200-205, 2012.



APÊNDICES

APÊNDICE A - FORMULÁRIO DE INCLUSÃO DE PACIENTES

ENSAIO CLÍNICO – ATORVASTATINA/AAS

Nome _____

Código _____ Data entrada _____ Registro _____

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- 1) Idade entre ≥ 18 e ≤ 50 anos? S ☐ N ☐
- 2) Uso de esquemas que utilizem 2 Inibidores da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeos (ITRN) + 1 Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeo (ITRNN) S ☐ N ☐
- 3) Uso de TARV entre 6 a 18 meses S ☐ N ☐
- 4) Baixo Risco Cardiovascular S ☐ N ☐

Escore de Risco de Framingham _____%

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- 1) Histórico de internação hospitalar e/ou infecções oportunistas nos últimos 90 dias ?
S ☐ N ☐
- 2) Histórico de disfunção hepática crônica? S ☐ N ☐

- 3) Disfunção tireoidiana? S ☐ N ☐
- 4) Doença auto-imune (lúpus, artrite, etc.)? S ☐ N ☐
- 5) Histórico de hepatite B ou C? S ☐ N ☐
- 6) Gravidez ou amamentação? S ☐ N ☐
- 7) **Uso atual ou até 6 meses antes de:** estatinas, fibratos, ezetemibe, ômega 3, AAS, antiinflamatórios, anticoagulantes orais, interferon, interleucinas, hormônio do crescimento, imunoglobulinas, glicocorticoides (inclusive os de uso intranasal) ou outros imunossupressores (ciclosporina, metotretaxe, azatioprina, etc.) S ☐ N ☐
- 8) Uso atual de: Ciclosporina, eritromicina, cetoconazol, metotrexato, digoxina, hipoglicemiantes orais, antiagregantes plaquetários, ácido valpróico?
S ☐ N ☐
- 9) Abuso de álcool? S ☐ N ☐
- Vc já sentiu necessidade de parar de beber? S ☐ N ☐

Vc já se sentiu chateado por pessoas que criticam seu hábito de beber? S ☐ N ☐

Vc já se sentiu culpado por beber? S ☐ N ☐

Vc já bebeu álcool de manhã para acordar? S ☐ N ☐

2 Respostas SIM indicam abuso de álcool.

Mayfield et al. The CAGE Questionnaire 1974.
- 10) Prévia intolerância a estatinas e/ou AAS? S ☐ N ☐
- 11) Hemofilia? S ☐ N ☐
- 12) TGO e TGP ≥ 120 UI/L, CPK ≥ 167 U/L ? S ☐ N ☐

V Diretriz Bras. de Dislipidemias e prevenção da Aterosclerose. SBC 2013.

13) Trauma muscular recente ou cirurgia realizada até 4 meses anteriormente?

S ☐ N ☐

14) Histórico de doença cardiovascular, gastrite, diabetes, câncer e disfunção renal?

S ☐ N ☐

APÊNDICE B – FORMULÁRIO PRIMEIRA CONSULTA

Formulário 1ª Consulta ENSAIO CLÍNICO – ATORVASTATINA/AAS

Nome _____

Código _____ Data entrada _____ Registro _____

TEL.

CONTATO _____ OP _____ / _____ OP _____ / _____ OP _____ / _____ OP _____

_____ OP _____ / _____ OP _____ / _____ OP _____

e-mail _____ / _____

Endereço Completo _____

Fund. Incom	Sup. Incom	☐
Fund. Compl	Sup Compl	☐
Médio Incom	Pós grad.	☐
Médio Compl		☐
(IBGE – 2009)		

BR	☐
PAR	☐
PRE	☐
AM	☐
IN	☐
(IBGE 2009)	

Idade _____ Sexo _____ Escolaridade Raça _____

Data Diagnóstico da infecção HIV _____ Data de Início TARV ____/____/____

Esquema de TARV em uso _____

Uso atual de Outros medicamentos ? S ☐ N ☐ (Descrever na tabela abaixo)

Medicamento	Dose	Posologia	Via	Indicação	Data início	Data término

Condições oportunistas prévias _____

Tabagismo atual? S ☐ N ☐ tempo _____ Etilismo atual? S ☐ N ☐ Quantas X por semana? _____

Drogas ilícitas atual ? S ☐ N ☐ Qual? _____

História de Dças anteriores _____ Diabetes S ☐ N ☐ HAS S ☐ N ☐

Dislipid S ☐ N ☐ Dças cardiovasculares? S ☐ N ☐ Qual? _____

APÊNDICE C – FICHA DE EVOLUÇÃO E EVENTOS ADVERSOS

ENSAIO CLÍNICO – ATORVASTATINA/AAS

Nome _____ Código _____

EVOLUÇÃO

PARÂMETRO	MÊS 2 Data			MÊS 3 Data			MÊS 4 Data			MÊS 5 Data			MÊS 6 Data		
	R	RE	B	R	RE	B	R	RE	B	R	RE	B	R	RE	B
Estado geral	S		N	S		N	S		N	S		N	S		N
Gravidez	S		N	S		N	S		N	S		N	S		N
Alteração do esquema ARV?	S		N	S		N	S		N	S		N	S		N
Uso regular dos medic.?	S		N	S		N	S		N	S		N	S		N
Evento cardiov.?	S		N	S		N	S		N	S		N	S		N
Trauma ou cirurgia de grande porte?	S		N	S		N	S		N	S		N	S		N
Infecção aguda grave?	S		N	S		N	S		N	S		N	S		N
TGO e TGP $\geq$ 120 U/L?	S		N	S		N	S		N	S		N	S		N
CPK $\geq$ 167 U/L?	S		N	S		N	S		N	S		N	S		N

- R = ruim, RE = Regular, B = Bom
- S = Sim, N = Não

EVENTOS ADVERSOS (Ocorreu algum efeito colateral neste último mês?)

EVENTO	MÊS 2		MÊS 3		MÊS 4		MÊS 5		MÊS 6	
Torácico e Mediastinal	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N
Aumento de peso	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N
TGI	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N
Músculo esquelético	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N
Olhos	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N
Ouvidos	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N
faringe, laringe	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N
Pele	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N
TGU	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N
Neurológico	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N

GRAUS DE TOXICIDADE

G1 – Não requer tratamento.

G2 – Os sintomas não alteram a vida do paciente.

G3 – Os sintomas alteram a vida do paciente. Hospitalização ou cirurgia de pequeno porte.

G4 – Hospitalização prolongada e/ou cirurgia de grande porte.

- Classificar os graus abaixo do S

APÊNDICE D – FICHA DE REGISTRO DE RESULTADOS LABORATORIAIS, CONTROLE DE MEDICAÇÃO E AGENDAMENTO.

RESULTADOS DE EXAMES LABORATORIAIS E CONTROLE MEDICAÇÃO

EXAME	SEM 0 Data _/_/	LAB.	SEM 4 Data _/_/	LAB.	SEM 8 Data _/_/	SEM 12 Data _/_/	LAB	SEM 16 Data _/_/	SEM 24 Data _/_/	LAB
COL										
HDL										
LDL										
TGC										
CPK										
TGO										
TGP										
CD4										
CV										
MEDICAÇÃO 1 MÊS										
MEDICAÇÃO 2 MESES										

AGENDAMENTO RETORNOS

RETORNO	SEM 0 (US, Col, Med)	SEM 4 (Col, Med)	SEM 8 (Med.)	SEM 12 (US, Col, Med)	SEM 16 (Med.)	SEM 24 (US, Col, Med)
	Data _/_/	Data _/_/	Data _/_/	Data _/_/	Data _/_/	Data _/_/
REAGENDAMENTO	Data _/_/	Data _/_/	Data _/_/	Data _/_/	Data _/_/	Data _/_/

APÊNDICE E – FICHA DE REGISTRO DE RESULTADOS DE EXAMES DE IMAGEM

RESULTADOS DE IMAGEM

EXAME	SEM 0	SEM 12	SEM 24
	Data ____/____/____	Data ____/____/____	Data ____/____/____
IMT Dir.	Máx.	Máx.	Máx.
	Média	Média	Média
IMT Esq.	Máx.	Máx.	Máx.
	Média	Média	Média
BD Antes	Int.	Int.	Int.
	Ext.	Ext.	Ext.
BD Após	Int.	Int.	Int.
	Ext.	Ext.	Ext.
BE Antes	Int.	Int.	Int.
	Ext.	Ext.	Ext.
BE Após	Int.	Int.	Int.
	Ext.	Ext.	Ext.

APÊNDICE F – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convido o (a) Sr.(a) para participar, como voluntário (a), da pesquisa :

“Efeito da Atorvastatina/ácido acetilsalicílico *versus* placebo em pacientes com Hiv em uso de Antirretrovirais e com baixo risco cardiovascular na função endotelial e na inflamação: um ensaio clínico randomizado.”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Gerson Gomes Dos Santos Junior

TELEFONE: (81) 9560-6785

E-MAIL gergomes@yahoo.com.br

PESQUISADORA PARTICIPANTE: Heloísa Ramos Lacerda de Melo

TELEFONE: (81)2126-3902 (81) 9213-3885

E-MAIL helramos@terra.com.br

PESQUISADORA PARTICIPANTE Fabiana Gonzaga

(81) 9720-9959

fagonzaga@gmail.com

PESQUISADORA PARTICIPANTE Kaliene Maria Estevão Leite

(81) 9827-0270

Kaliene_pe@hotmail.com

Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado (a) de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Você está sendo convidado(a) para participar desta pesquisa porque é paciente que faz tratamento no ambulatório do Serviço de Doenças Infecciosas. Este documento é chamado termo de consentimento livre e esclarecido, que contém informações sobre a pesquisa. Após ler este termo e discutir suas dúvidas com a equipe responsável pelo estudo, você decidirá se quer ou não participar. Se quiser, você e um dos pesquisadores assinarão e datarão duas vias deste documento. Uma delas ficará com você e outra ficará arquivada com os pesquisadores.

É importante que você saiba que sua participação é totalmente voluntária. Você pode decidir participar ou não, a qualquer momento sem prejuízo algum para o seu acompanhamento médico ou para o seu tratamento.

Por que esta pesquisa está sendo feita e quais são os objetivos?

A pesquisa está sendo realizada para saber se o uso diário de alguns medicamentos podem reduzir a inflamação causada pelo Hiv e pelos medicamentos usados no seu tratamento. Se a inflamação puder ser reduzida, o risco com futuros problemas cardíacos e vasculares também pode ser reduzido e ajudar aos portadores do Hiv a prevenir certas doenças.

O que eu deverei fazer se decidir participar da pesquisa?

Durante seis meses além dos medicamentos que toma para controlar o Hiv, você terá que tomar mais dois medicamentos por dia. A cada mês durante os seis meses terá que vir receber os medicamentos e responder um questionário sobre o uso e os efeitos destes medicamentos. O preenchimento deste questionário poderá exigir até meia hora do seu tempo.

Você terá que fazer exames de sangue, antes de iniciar os medicamentos, no primeiro, no terceiro e no sexto mês da pesquisa.

Você terá que fazer exames de ultrassom nas veias do braço, antes de iniciar os medicamentos, no terceiro e no sexto mês da pesquisa.

Um grupo usará Atorvastatina 10 a 20mg 1 comprimido por dia + ácido acetil salicílico 100mg 1 comprimido por dia. O outro grupo vai tomar comprimidos feitos sem remédio nenhum, para que os pesquisadores possam comprovar se o medicamento faz ou não o efeito esperado. O paciente receberá uma quantidade de 60 comprimidos para tomar durante o mês e não pode saber se está tomando medicamento de verdade ou comprimidos sem remédio.

Quantas pessoas participarão da pesquisa?

Serão 90 pessoas portadoras do Hiv e que usam medicamentos para controlar o vírus. A participação é voluntária.

Quanto tempo durará a pesquisa?

Aproximadamente dois anos, mas a sua participação será de apenas seis meses.

Eu corro algum risco por participar deste estudo?

Os medicamentos do estudo já são receitados pelos médicos para a população em geral. A atorvastatina é usada normalmente para baixar o colesterol e triglicerídeos. O ácido acetil salicílico é usado para tratar inflamações e prevenir formação de trombos (afinar o sangue). Raramente causam efeitos colaterais, mas eles podem acontecer, e os que mais ocorrem são dor no estômago e no músculo. Caso ocorra algum destes efeitos você deve falar quando vier para o acompanhamento mensal, ou entrar em contato a qualquer momento do dia ou da noite com os pesquisadores ou os médicos que estarão lhe acompanhando. O acompanhamento mensal também servirá para prevenir ou evitar os efeitos colaterais. Mulheres grávidas, que desejam engravidar ou estejam amamentando não devem participar do estudo.

Eu terei algum benefício por participar deste estudo?

Os resultados poderão ser de utilidade para melhorar o tratamento das pessoas portadoras do Hiv.

Sua participação neste estudo não interferirá no tratamento que você está recebendo nem no acompanhamento habitual que realiza no hospital.

Além disso você terá benefícios diretos com a sua participação, como acompanhamento mais próximo dos profissionais que fazem parte do serviço e da equipe de pesquisadores, maior número de consultas, melhor detecção de problemas e dificuldades relativas à sua patologia com consequentemente maior resolutividade, acesso a exames médicos altamente especializados e de alto custo não disponíveis na rede pública e/ou privada.

Eu receberei algum dinheiro pela participação neste estudo?

A participação é voluntária, as pessoas não serão remuneradas em dinheiro.

Terei despesas por participar desta pesquisa?

Você não terá nenhuma despesa por participar deste estudo. Os medicamentos exames e consultas, assim como qualquer atendimento não serão pagos pelo voluntário.

Minhas informações pessoais serão divulgadas?

Os dados do estudo são confidenciais e apenas terão acesso a eles os pesquisadores envolvidos no estudo, o pessoal autorizado que analisará os dados, o comitê de ética que aprova a realização da pesquisa (comitê de ética em pesquisa do centro de ciências da saúde da universidade federal de Pernambuco).

Nenhum resultado desta pesquisa divulgará dados pessoais que possam identificá-lo(a). Os resultados desta pesquisa serão analisados e possivelmente publicados em revistas médicas, mas em momento algum seu nome será exposto ou divulgado. Toda a informação será registrada de forma anônima.

Este material será arquivado de forma a garantir acesso restrito aos pesquisadores envolvidos, e será guardado por cinco anos. Depois dos cinco anos os formulários serão destruídos (queimados).

As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas nos computadores e arquivos da sala do grupo de pesquisa (epidemiologia, manifestações clínicas da infecção pelo Hiv/Aids, complicações da terapia anti-retroviral e resistência viral na infecção pelo Hiv/Aids), localizada no oitavo andar do hospital das clínicas /universidade federal de pernambuco (UFPE) – Av. Prof. Moraes Rego 1235, Cidade Universitária - Recife (Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias-DIP), sob a responsabilidade da Profa. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo.

Quais as minhas alternativas caso não queira participar ou desista de participar deste estudo ?

Se você não quiser participar deste estudo seu acompanhamento de saúde habitual continuará a ser feito no Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da UFPE ou do Hospital Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco (UPE). Você não deixará de receber nenhum cuidado disponível por não participar da pesquisa.

Quais são os meus direitos como voluntário(a) em uma pesquisa?

A participação nesta pesquisa tem caráter voluntário e ainda que você decida participar, conserva a possibilidade de se retirar a qualquer momento e por qualquer motivo, sem prejuízo algum para você. Esta decisão não afetará a sua relação com o seu médico/s nem o seu acesso a futuros tratamentos.

Caso você tenha alguma necessidade de ser atendido por complicações com o uso dos

medicamentos, os médicos e os Hospitais envolvidos na pesquisa estarão a qualquer momento disponíveis para prestar seu atendimento.

Se decidir participar, será solicitado que você dê o seu consentimento por escrito assinando este documento.

Em que situações devo procurar imediatamente os pesquisadores?

- 1) Cirurgias de grande porte
- 2) Acidentes que causem fraturas de ossos e machuquem o músculo.
- 3) Caso engravide.
- 4) Caso tenha um problema do tipo enfarto do coração ou acidente vascular cerebral (AVC - derrame).
- 5) Dor ou fraqueza no músculo acompanhado de febre e urina escurecida.
- 6) Reação alérgica ou problema na pele.

Quem devo procurar em caso de dúvidas?

Se tiver alguma dúvida sobre sua participação nessa pesquisa ou sobre as informações contidas nesse termo de consentimento livre e esclarecido, favor entrar em contato com:

Gerson Gomes dos Santos Junior (81) 95606785

Heloísa Ramos Lacerda de Melo (81) 9213-3885

Fabiana Gonzaga (81) 9720-9959

Kaliene Maria Estevão Leite (81) 9827-0270

SERVIÇO DE DOENÇAS INFECCIOSAS

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE, 8º. ANDAR

FONES: (81) 2126-3902 / (81) 9213-3885/ (82) 8886-3495

NOME E ASSINATURA DO PESQUISADOR

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____, RG/
CPF/ _____

abaixo assinado, concordo em participar do estudo como sujeito. Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelo(a) pesquisador(a) _____ sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento.

Local e data _____

Assinatura do voluntário ou responsável:

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.

02 testemunhas (imparciais)

Nome: _____

Assinatura: _____

Data ____ / ____ / ____

Nome: _____

Assinatura: _____

Data ____ / ____ / ____

APÊNDICE G – VERSÃO DO ARTIGO ORIGINAL 1 EM INGLÊS

The effect of atorvastatin + aspirin on endothelial function and inflammation in patients with HIV and low cardiovascular risk: a randomized, double blind clinical trial.

Gerson Gomes dos Santos Junior¹, Adriana Ferraz de Vasconcelos², Emmanuelle Tenório Albuquerque Madruga Godoi², Kaliene Maria Estevão Leite¹, Paulo Sergio Ramos de Araújo³, Heloisa Ramos Lacerda^{1,2}.

¹Post-Graduation Program in Tropical Medicine, UFPE, ² Department of Clinical Medicine, UFPE, ³Department of Tropical Medicine, UFPE

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Objectives

We assessed whether an association of atorvastatin with aspirin is more effective than placebo in reducing cardiovascular disease and inflammation in HIV patients.

Methods

For a period of 24 weeks, we evaluated the effect of atorvastatin associated with acetylsalicylic acid on endothelial function and inflammation in 99 patients with HIV, on antiretroviral therapy and with low cardiovascular risk. All patients presented with an undetectable viral load, and were taking nucleoside and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. The study subjects were assigned to the intervention group: they took 20mg atorvastatin per day associated with 100mg aspirin, compared to the controls, who took placebo. The endothelial response was evaluated by flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery and the intima-media thickness (IMT) of the carotid was measured by ultrasound at 0, 12 and 24 weeks. The levels of inflammatory markers IL-1 β , IL-6, ICAM-1, VCAM-1, IFN- γ , VCAM-1 and us-CRP were also measured.

Results

Vasodilatation, measured by FMD (-0.01mm vs 0.00mm $P = 0.981$), did not increase in the intervention group when compared to the placebo group. No change was detected in the progression of carotid IMT (-0.02 mm vs 0.00mm $P = 0.486$). There was no significant reduction in inflammatory markers in either of the two groups. Levels of cholesterol (CHL) and LDL decreased in the intervention group (-14.79% vs -3.11% $P = 0.002$), (-19.35% vs -0.94% $P = 0.009$) respectively.

Conclusions

No significant differences were observed in the FMD, IMT, or inflammatory markers after a 24-week period of use. Levels of CHL and LDL were reduced, as confirmed by similar studies. Further studies are needed to clarify the impact of the use of statins and aspirin on endothelial function and inflammation. Longer periods of time should also be studied.

Introduction

The occurrence of cardiovascular complications is more frequent among HIV-infected individuals than among people in the general population [1, 2]. This phenomenon is partly due to the use of antiretroviral therapy [3]. In recent years, other causes for the occurrence of such events have been revealed, such as living with the virus itself, which triggers a state of persistent inflammation, despite a reduction in the viral load obtained through taking drugs [4-6]. Endothelium dysfunction is one of the deleterious consequences of this inflammatory process, an initial stage in atherosclerosis [7].

Faced with such a problem, interventions to reduce cardiovascular risk are necessary, and reducing inflammation and endothelial dysfunction with pharmacological approaches, may be an alternative. Statins have demonstrated pleiotropic effects such as: the capacity to reduce inflammation, immunomodulation, antithrombogenic action and to improve endothelial dysfunction [8, 9]. There is consistent evidence that the use of statins reduces the number of deaths due to acute myocardial infarction or other cardiovascular outcomes, and is indicated in primary and secondary prevention therapies as the first option to control dyslipidemias in the general population [10]. Studies involving patients without HIV have demonstrated the efficacy of statins in controlling inflammation, reducing the intima-media thickness (IMT) of the carotid artery, and improving the endothelial function measured by flow-mediated dilation (FMD) [11-13].

Aspirin also possesses pleiotropic effects, which have not been completely clarified. Its use has been widely disseminated in secondary prevention studies, confirming its effectiveness in reducing cardiovascular events. In primary prevention, further investigations have been necessary for the possible expansion of this scenario [14].

Due to all these factors, the present study set out to evaluate the effectiveness of atorvastatin associated with acetylsalicylic acid, compared to placebo, in reducing cardiovascular disease and inflammation in patients with HIV.

Methods

Study design and population

This was a randomized, controlled, double blind trial. The primary outcomes were the dilation of the brachial artery and the progression of carotid intima-media thickness. As

a secondary outcome we also sought to evaluate the effect of this association in reducing inflammation.

By taking the Hurlimann *et al.* [15] article as our reference, the study sample was calculated by comparing the mean percentages of FMD after 8 weeks, in both the intervention and the placebo groups. Intervention consisted of administering a combination of 20mg atorvastatin and 100mg acetylsalicylic acid per day, compared to placebo, for 24 weeks. Measurements of the brachial artery dilatation, the carotid thickness, as well as blood collection in order to evaluate inflammation levels and lipid markers were performed at 0, 12 and 24 weeks.

The study included 99 subjects, aged between 18 and 60 years, with low cardiovascular risk, calculated by using the Framingham Risk Score (FRS). All patients were on antiretroviral therapy, with regimens of 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors and 1 non-nucleoside inhibitor, and an undetectable viral load. Patients with AST or ALT three times above the normal limits, creatine phosphokinase (CPK) ≥ 167 U / L and concomitant use of statin, fibrates or acetylsalicylic acid were excluded.

All patients signed the informed consent forms. The study was approved by the Research Ethics Committee at the Universidade Federal de Pernambuco, with reference number 13097213.2.0000.5208, and registered with the International Clinical Trials Registry Platform (RBR-bjm4). The study was conducted at the infectious and parasitic diseases clinic at the Hospital das Clínicas at Universidade Federal de Pernambuco/Recife, Brazil.

Clinical assessment

Monthly return visits were scheduled, during which any adverse effects were monitored and evaluated by the 2002 Brazilian version of the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria [16]. Adherence to treatment was assessed with the Morisky-Green scale [17]. Possible liver and muscle damage were monitored through the transaminase and CPK levels. Pre-specified criteria for statin discontinuation included 1) CPK $> 5x$ the normal limit associated with myalgia, myositis, or rhabdomyolysis; 2) CPK $> 10x$ the normal limit; AST or ALT $> 3x$ the normal limit. In such cases, statins were discontinued until the patient presented with previously specified ALT, AST and CPK levels, at which point statins were reintroduced.

Laboratory assessment

Peripheral blood was collected after 12 hours of fasting. A dry tube was sent to the hospital's clinical laboratory in order to measure total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides, transaminases, and CPK. Results of the viral load and the CD4 count were obtained from medical records. Inflammatory markers IL-6, ICAM-1, VCAM-1, IFN- γ , and were examined with the Cytometric Bead Array (CBA) method using the BD CBA Human (BD Biosciences) kits. Results were generated in tabular and graphical format using the BD CBA Analysis Software. Ultrasensitive C-reactive protein (us-CRP) was measured by the latex immunoturbidimetric method in an automatic analyser that measures absorbance at 570nm, Wienerlab Group, model MD 800iX1.

Vascular measurements

A General Electric® (GE) LOGIQe BT12 DICOM 3.0 AUTO IMT ultrasound device was used with a GE 9-L RS Linear transducer, working at a frequency of between 7-10 MHz. The measurements were performed according to standardized techniques [18, 19].

FMD: The diameter of the brachial artery was measured at rest and after stimulation. To stimulate the brachial artery, a Becton Dickinson® sphygmomanometer placed on the arm was inflated to a level of 30mmHg above the systolic pressure for 5 minutes, and then released. One minute after clamp release, the diameter of the artery was measured again. Normal dilation was considered $\geq 10\%$.

IMT: The intima-media thickness of the common carotid plaque-free area was considered as a reference measure. It was assessed in longitudinal and transversal sections, from the proximal segment to the bifurcation and the internal and external carotids. The IMT was measured on the posterior wall of the common carotid plaque-free area. The carotid plaque was defined as a focal structure extending at least 0.5 mm to the lumen vessel and/or measuring more than 50% of the adjacent IMT value and/or an IMT measurement greater than 1.5 mm [20].

Statistical analysis

All analyses were initially performed using the intent-to-treat principle, based on initial randomization. Since the results of the analyses per protocol did not differ from the intention to treat, only these are presented.

The Student's t-tests with equal variances were used for the numerical variables, and the Mann-Whitney test was used to compare the assessments. The paired data used

the paired Student's-t or the Mann-Whitney tests. Data were described in means, standard deviation and medians. The Pearson's Chi-square test was used for the categorical variables, or the Fischer's exact test when Chi-square was used. Data were described in absolute or percentage frequencies. The margin of error used in the statistical test decision was 5.0% and the intervals for the protocol and intention to treat were 95.0%.

The choice of the Student's t-tests with equal variances and the paired Student's t-tests occurred in situations where normal distributions were verified in the Mann-Whitney and Wilcoxon tests for paired data in cases where normality was rejected. Normality was verified using the Shapiro-Wilk test and the equality of variances hypothesis with the Levene F test.

Data was entered onto an EXCEL worksheet and the program used to obtain the statistical calculations was the IMB-SPSS version 23.

Results

Characteristics of patients included in the study

Ninety-nine patients were randomized for follow-up. Of this initial group, 19 patients were excluded. Thirteen were from the intervention group (9 did not return for the scheduled appointment, 2 due to contact loss, 1 did not meet the inclusion criterion and 1 due to adverse effects). In the placebo group 6 patients were excluded (4 did not return for the scheduled appointment and 2 moved to another state). The study was completed with 80 patients, 38 in the intervention group and 42 in the placebo group (Figure 1).

The characteristics of the patients included in the study are described in Table 1, where characteristics were balanced between the two groups. The mean values of the intervention and the placebo groups were respectively: (age 42.63 and 44.43 years, $P = 0.385$), (male 52.6% and 69%; $P = 0.132$), and (BMI 25.29 and 23.84, $P = 0.143$). The mean CD4+ count was around 700 in the two groups (724 in the intervention group and 681 in the placebo). The mean treatment time was around 6.5 years, approximate mean values of the diagnosis times (7.59 vs 6.89). In the intervention group, 15.8% maintained the habit of smoking, while in the placebo group, the frequency was 23.8%. The prevalence of diabetes and hypertension was low in both groups (5.3% vs 9.5% and 7.9% vs 11.9%, respectively). Table 1 also describes

some subgroup characteristics, such as age range, weight, time of diagnosis and time of antiretroviral treatment.

Data relating to security

One patient in the placebo group presented with mildly elevated transaminase levels. Two patients in the intervention group presented with a significant increase in CPK levels ($> 1000 \text{ U / L}$) without myalgia. After one month of follow-up, these patients returned to normal parameters and continued the treatment. One patient reported myalgia by telephone contact, but did not return for reassessment and was therefore excluded from the study.

Measurement variations in the dilation of the brachial artery and intima-media layer of the carotid arteries

No significant differences were observed in the variations of these arteries. A small reduction was observed in the brachial dilation of the intervention group, while in the placebo group it remained constant. When comparing the two groups, no statistically significant difference was observed (-0.001mm vs 0.00m $P = 0.981$). It was detected that the mean carotid thickness in the intervention group was lower after 6 months (-0.02 mm), but there was no statistical significance (Figure 2). No reduction was observed in the placebo group (Table 2). Statistical significance was not obtained when comparing the mean variation levels between the two groups ($P = 0.486$) (Table 3).

Variations in total cholesterol and fractions

The patients in the intervention group presented a reduction in total cholesterol and LDL levels (-4.79% , $P < 0.001$ and -19.35% , $P = 0.007$). There was no statistical significance in the variations of HDL and TGC levels (-3.96% , $P = 0.067$ and -28.24% , $P = 0.845$ respectively). Patients in the placebo group did not achieve a statistically significant reduction in these indices (CHL -3.11 , $P = 0.079$, HDL -0.75 , $P = 0.518$, LDL -0.94 , $P = 0.525$, TGC -13.42 , $P = 0.975$). The difference between the intervention and placebo groups was significant in the variations of the CHL and LDL levels ($P = 0.002$ and $P = 0.009$). Table 4.

Variations in the inflammatory markers

Measurements of the following markers were performed: ultrasensitive PCR, ICAM-1, VCAM-1, IL-1, IL-6 and TNF. The levels were very low in all the assessed markers, and some could not be detected, such as ICAM-1, IL-1 and IL-6. No significant reduction was observed in the levels of any of the referred markers. The ultrasensitive CRP was elevated in both groups, although the mean levels of the basal and final assessments were normal and no statistical difference was observed (intervention: basal = 0.22mg/dL and after 6 months = 0.49mg/dL, $P = 0.084$; placebo: basal=0.43mg/dL and after 6 months = 0.59mg/dL, $P = 0.117$) (Table 3). No statistically significant difference was observed between the mean variations of the intervention (120.64%) and the placebo (103.35%) groups, $P = 0.949$ (Table 4).

There was a statistically significant reduction in the VCAM-1 levels in each group after 6 months (intervention -7.69%, $P < 0.001$ and placebo -10.28, $P < 0.001$), but when the reduction between the two groups was assessed, this statistical significance was not maintained ($P = 0.123$). The same is also true of the IFN levels, which decreased in both groups (intervention -11.93%, $P = 0.014$ and placebo -4.99%, $P = 0.011$), but was not maintained when the two groups were compared ($P = 0.544$). No statistically significant variations were observed in the TNF levels at 6 months (intervention 10.42%, $P = 0.317$ and placebo -1.42, $P = 0.225$). Table 4

Discussion

This is the first double-blind randomized clinical trial to assess the effect of an association of statins and aspirin on endothelial dysfunction and inflammation in HIV patients not taking protease inhibitors (PIs) with a low cardiovascular risk. In our study, the association of these two drugs was able to reduce LDL levels by 19.35%. On the other hand, there was no effect on the increased brachial artery dilatation (FMD), the progression of carotid thickness (IMT) or in reducing inflammatory markers.

One of the primary outcomes measured in this study was the dilation of the brachial artery (FMD). After 6 months the FMD displayed no differences between the groups. Two clinical trials published during the past decade, tested the same outcome in HIV-positive patients taking protease inhibitors and used pravastatin for 8 weeks. These studies produced conflicting results, since the first involved 20 patients and demonstrated no improvement in the endothelial response [21]. The second study involved 29 males taking protease inhibitors (PI) and demonstrated an improvement in the FMD [15]. A clinical trial conducted by Zhao *et al.* [22] used pravastatin for 8 weeks

and involved 40 HIV-free patients with favourable FMD results. There has been much conjecture regarding the conflicting results of studies using FMD as a response marker for treatment. Variability in the technique, inclusion of heterogeneous populations or an inadequate number of participants may possibly have caused such results [23,24]. The validity of FMD as a measure of cardiovascular risk in the general population and in HIV still remains undefined. Therefore, more studies are necessary in order to provide effective verification.

When assessing the outcome of the progression of carotid thickening, we were also unable to observe a reduction in IMT. Some observational and interventional studies in individuals with HIV have presented encouraging results in terms of reduced progression and carotid thickness. In one observational study, 36 HIV-positive patients taking rosuvastatin were monitored for 2 years, and a reduction was observed of more than 20% in IMT [25]. In the METEOR Trial study involving 984 non-HIV patients with low cardiovascular risk and moderate subclinical atherosclerosis, the authors also used rosuvastatin and observed a reduction in carotid progression [26]. More recently, Longenecker *et al.* [27] conducted a clinical trial in which they selected individuals with $LDL \leq 130$, $CRP \geq 2$ and HIV seropositivity. They used 10mg rosuvastatin over 2 years and achieved a reduction in the progression of IMT when compared to placebo. On the other hand, Zhao *et al.* [22] failed to obtain such positive results when using pivalastatin for 2 months with HIV-free individuals. In view of the data obtained, it would seem likely that the effect of statin in delaying and even regressing carotid thickening may be achieved by taking it for a longer period than 6 months. This outcome would probably be a later consequence of more immediate effects, such as the control of dyslipidemia and inflammation.

Our results did not demonstrate a reduction in the level of inflammatory markers after 6 months. Furthermore, the us-CRP levels and various inflammatory cytokines measured at baseline were very low. This fact is due to the characteristics of the selected subjects, who were young, with low cardiovascular risk, and well-controlled HIV, having taken antiretroviral treatment for a considerable time, a mean period of 6.5 years. It is probable that in this group, the inflammatory process triggered by HIV was well under control, and other possible pro-inflammatory factors such as smoking, obesity and dyslipidemias were uncommon. Immunosuppression also associated with IL-6 was demonstrated to be under control, since the mean CD4 levels were 700. It may be assumed that, due to many factors, the association of statin + aspirin had no

influence on the levels of us-CRP and cytokines, which were already very low. When evaluating the studies published by other researchers we observed that results are contradictory in patients with HIV. Observational studies have shown a reduction of IL8 and IL12 [28], CRP and TNF [29]. A clinical trial using pravastatin in HIV patients was unable to reduce CRP after 6 months [30]. Two recently published clinical trials also failed to reduce CRP levels, IL6 and IFN [27, 31]. Also recent studies have demonstrated a reduction in phospholipase A2 [31-33].

Studies using aspirin have also demonstrated contradictory results. In a retrospective study Yoo *et al.* [34] observed reductions in C-reactive protein in children with Kawasaki syndrome, who were taking low doses of aspirin. A clinical trial conducted by O'Brien *et al.* [35] did not reduce IL-6 or improve FMD in HIV patients. These authors used aspirin with doses of 300 and 100mg in two groups and compared with placebo.

The effective lowering of CHL and LDL levels was demonstrated, thereby confirming the results of several other authors [25, 29, 36]. Recent studies have evaluated the action on oxidized LDL, and on which effectiveness was also demonstrated in reducing this atherogenic form of LDL [31, 33, 37].

Our study was designed to present something new, since it selected individuals with HIV not taking PIs and with low cardiovascular risk. Since atherosclerosis is a slow process that starts well before a cardiovascular event, primary prevention would be extremely important for reducing such events. The study limitations should be mentioned, and we would highlight the time of taking statins, which was only 6 months. Studies that have demonstrated encouraging results used statins for much longer periods than ours, thereby suggesting a path to follow. One further question concerns the profile of the patients involved in our study. They all presented with few traditional factors of cardiovascular risk, their HIV was well under control and they had been on antiretroviral treatment for several years. This selection resulted in a group of individuals with little or no inflammation, as may be assessed through the low levels of inflammatory markers, thus revealing a population for which the short-term use of statins associated with aspirin will probably not provide any effective results.

The present study has revealed that the association of atorvastatin with aspirin was effective in reducing CHL and LDL in patients with HIV and low cardiovascular risk, which is a safe association and confirms other similar studies. In terms of improving endothelial function, it was not possible to confirm its efficacy in IMT

progression or in reducing the inflammatory process. Such questions still require clarification through further studies.

References

1. Behrouz R, Topel CH, Seifi A *et al.* Risk of intracerebral hemorrhage in HIV/AIDS: a systematic review and meta-analysis. *J Neurovirol* 2016; 22: 634–640.
2. Quiros-Roldan E, Raffetti E, Foca E *et al.* Incidence of cardiovascular events in HIV-positive patients compared to general population over the last decade: a population-based study from 2000 to 2012. *AIDS Care* 2016; 28:1551–1558.
3. Smith CJ, Levy I, Sabin CA *et al.* Cardiovascular disease risk factors and antiretroviral therapy in an HIV-positive UK population. *HIV Med* 2004; 5: 88–92.
4. Aberg JA. Aging, inflammation, and HIV infection. *Top Antivir Med* 2012; 20: 101–105.
5. Appay V, Almeida JR, Sauce D *et al.* Accelerated immune senescence and HIV-1 infection. *Exp Gerontol* 2007; 42: 432–427.
6. Deeks SG, Verdin E, McCune JM. Immunosenescence and HIV. *Curr Opin Immunol* 2012; 24: 501–506.
7. Graham SM, Rajwans N, Jaoko W *et al.* Endothelial activation biomarkers increase after HIV-1 acquisition: plasma vascular cell adhesion molecule-1 predicts disease progression. *AIDS* 2013; 27: 1803–1813.
8. Blum A, Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis* 2009; 203: 325–230.
9. Liao JK. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2005; 96: 24F–33F.
10. Baigent C, Blackwell L, Emberson J *et al.* Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
11. Kitagawa K, Hosomi N, Nagai Y *et al.* Reduction in High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels in Patients with Ischemic Stroke by Statin Treatment: Hs-CRP Sub-Study in J-STARS. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 1039–1047.

12. Yu D, Wang Y, Chi J *et al.* Impacts of atorvastatin on blood lipids and arterial media thickness in new-onset type 2 diabetes patients. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2014; 35: 733–736.
13. Kabaclick A, Fras Z. Moderate-dose atorvastatin improves arterial endothelial function in patients with angina pectoris and normal coronary angiogram: a pilot study. *Arch Med Sci* 2017; 13: 827–836.
14. Dzeshka M S, Shantsila A, Lip G Y. Effects of aspirin on endothelial function and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18: 83.
15. Hurlimann D, Chenevard R, Ruschitzka F *et al.* Effects of statins on endothelial function and lipid profile in HIV infected persons receiving protease inhibitor-containing anti-retroviral combination therapy: a randomised double blind crossover trial. *Heart* 2006; 92: 110–112.
16. Saad ED, Hoff PM, Canelós RP *et al.* Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos. *Rev Bras Cancerol* 2002; 48: 62–96.
17. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67–74.
18. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM *et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–1115.
19. Freire CM, Alcântara ML, Santos SN *et al.* Recomendação para a quantificação pelo ultrassom da doença aterosclerótica das artérias carótidas e vertebrais: grupo de trabalho do departamento de imagem cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – DIC – SBC. *Arq Bras Cardiol* 2015; 28: e1–e64.
20. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S *et al.* Mannheim carotidintima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34: 290–296.
21. Stein JH, Merwood MA, Bellehumeur JL *et al.* Effects of pravastatin on lipoproteins and endothelial function in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Am Heart J* 2004; 147: E18.

22. Zhao J, Yan H, LI Y *et al.* Pitavastatin calcium improves endothelial function and delays the progress of atherosclerosis in patients with hypercholesterolemia. *J Zhejiang Univ-Sci B* 2015; 16: 380–387.
23. Yan RT, Anderson TJ, Charbonneau F *et al.* Relationship between carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged healthy men. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1980–1986.
24. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML *et al.* Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and metaanalysis. *Circulation* 2007; 115: 459–467.
25. Calza L, Manfredi R, Colangeli V *et al.* Two-year treatment with rosuvastatin reduces carotid intima-media thickness in HIV type 1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy with asymptomatic atherosclerosis and moderate cardiovascular risk. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; 29: 547–556.
26. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA *et al.* Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *Jama* 2007; 297: 1344–1353.
27. Longenecker CT, Sattar A, Gilkeson R *et al.* Rosuvastatin slows progression of subclinical atherosclerosis in patients with treated HIV infection. *AIDS* 2016; 30: 2195–2203.
28. Calza L, Colangeli V, Magistrelli E *et al.* Significant Decrease in Plasma Levels of D-Dimer, Interleukin-8, and Interleukin-12 After a 12-Month Treatment with Rosuvastatin in HIV-Infected Patients Under Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2016; 33: 126–132.
29. Calza L, Trapani F, Bartoletti M *et al.* Statin therapy decreases serum levels of high-sensitivity C-reactive protein and tumor necrosis factor- α in HIV-infected patients treated with ritonavir-boosted protease inhibitors. *HIV Clin Trials* 2012; 13: 153–161.
30. Fichtenbaum C, Yeh T, Evans S *et al.* Treatment with pravastatin and fenofibrate improves atherogenic lipid profiles but not inflammatory markers in ACTG 5087. *J Clin Lipidol* 2010; 4: 279–287.
31. Nixon DE, Bosch RJ, Chan ES *et al.* Effects of atorvastatin on biomarkers of immune activation, inflammation, and lipids in virologically suppressed, human immunodeficiency virus-1-infected individuals with low-density lipoprotein cholesterol <130 mg/dL. *J Clin Lipidol* 2017; 11: 61–69.

32. Eckard AR, Jiang Y, Debanne SM *et al.* Effect of 24 weeks of statin therapy on systemic and vascular inflammation in HIV-infected subjects receiving antiretroviral therapy. *JID* 2014; 209: 1157–1164.
33. Toribio M, Fitch KV, Sanchez L *et al.* Effects of pitavastatin and pravastatin on markers of immune activation and arterial inflammation in HIV. *AIDS* 2017; 31: 797–806.
34. Yoo JW, Kim JM, Kil HR. The outcome of short-term low-dose aspirin treatment in Kawasaki disease based on inflammatory markers. *Korean J Pediatr* 2017; 60: 24–29.
35. O'Brien MP, Hunt PW, Kitch DW *et al.* A randomized placebo controlled trial of aspirin effects on immune activation in chronically human immunodeficiency virus-infected adults on virologically suppressive antiretroviral therapy. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4: 278.
36. Stein JH, Merwood MA, Bellehumeur JL *et al.* Effects of pravastatin on lipoproteins and endothelial function in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Am Heart J* 2004; 147: E18.
37. Nou E, Lu MT, Looby SE *et al.* Serum oxidized LDL decreases in response to statin therapy and relates independently to reductions in coronary plaque in patients with HIV. *AIDS* 2016; 30: 583–590.

FIGURES

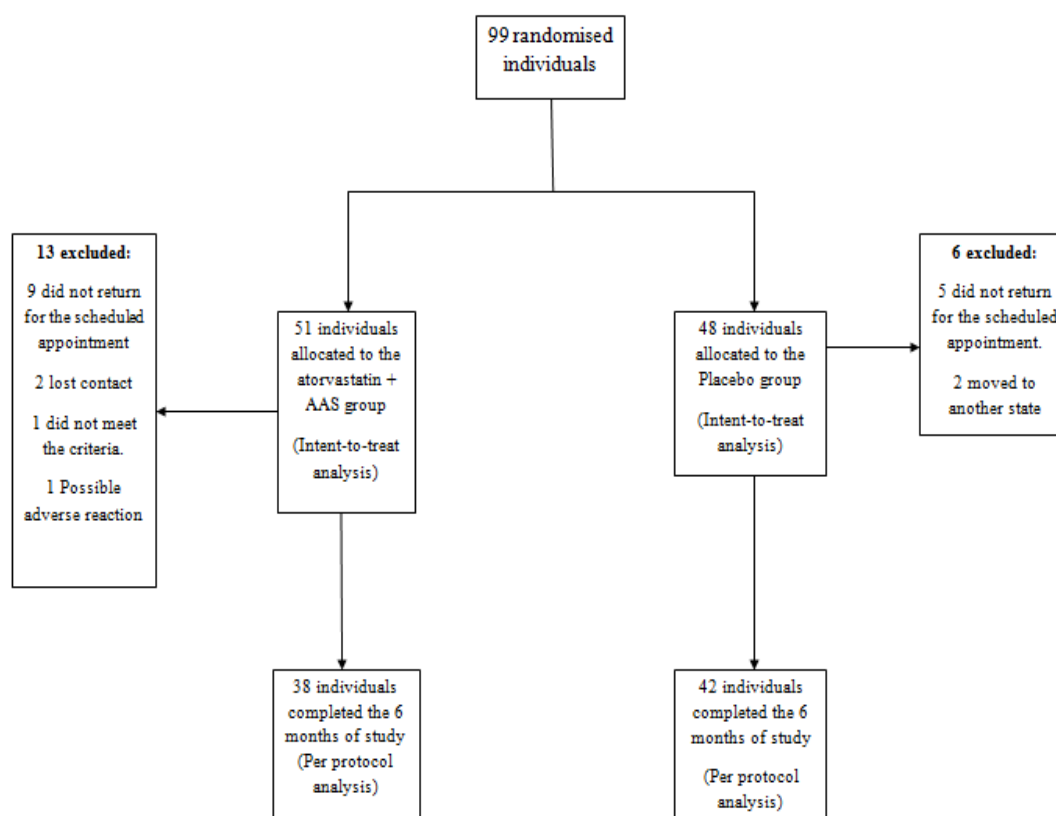


Figure 1.Flow chart of patients involved in the study.

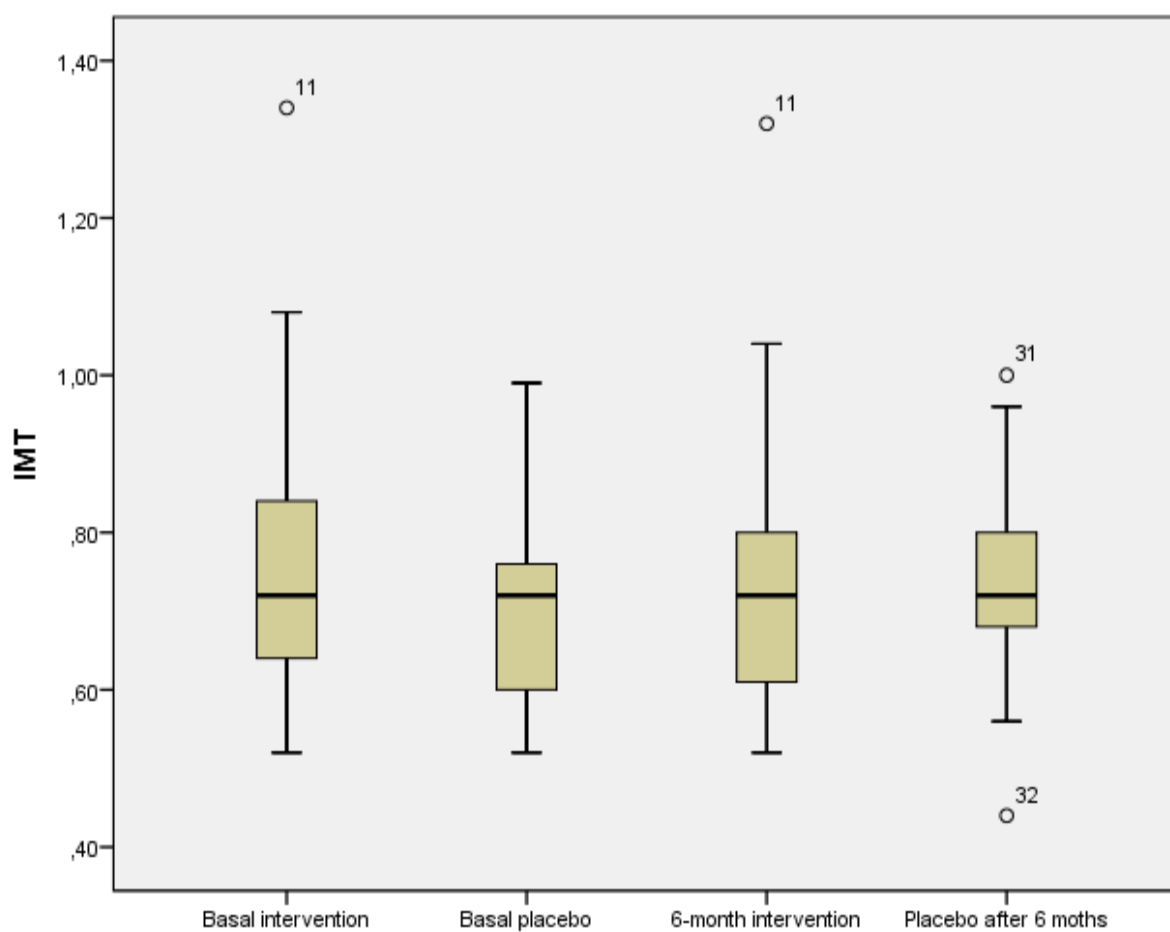


Figure 2. Comparison of the IMT results between the intervention and the placebo groups. It may be observed that there were no significant changes after 24 months of treatment.

TABELAS

Table 1. Characteristics of patients included in the study

Variable	Group (80 patients)		P-Value
	Atorvastatin + Aspirin (n=38)	Placebo (n=41)	
Age:	42.63 ± 8.8	44.43 ± 8.11	0.385
Age range: n (%)			0.205
21 to 39	16 (42.1)	12 (28.6)	
40 to 59	22 (57.9)	30 (71.4)	
Sex: n (%)			0.132
Male	20 (52.6)	29 (69.0)	
Female	18 (47.4)	13 (31.0)	
Ethnicity: n (%)			0.696
White	15 (39.5)	13 (31.0)	
Black	4 (10.5)	6 (14.3)	
Dark-skinned	19 (50.0)	23 (54.8)	
Schooling: n (%)			0.412
Primary	13 (34.2)	19 (45.2)	
Middle	18 (47.4)	19 (45.2)	
High	7 (18.4)	4 (9.5)	
BMI:	25.29 ± 4.83	23.84 ± 4.56	0.143
Nutritional state: n (%)			0.561
Below ideal weigh	-	2 (4.8)	
Ideal weight	23 (60.5)	28 (66.7)	
Overweight	8 (21.1)	7 (16.7)	
Obese	7 (18.4)	5 (11.9)	
SBP:	118.68 ± 11.89	120.00 ± 15.93	0.863
DBP:	79.21 ± 8.18	78.10 ± 9.43	0.763
SAH:			0.715
Yes	3 (7.9)	5 (11.9)	
No	35 (92.1)	37 (88.1)	
Family history of cardiovascular disease:			0.408
Yes	12 (31.6)	17 (40.5)	
No	26 (68.4)	25 (59.5)	
DM: n (%)			0.678
Yes	2 (5.3)	4 (9.5)	
No	36 (94.7)	38 (90.5)	
Smokes:			0.370
Yes	6 (15.8)	10 (23.8)	

No	32 (84.2)	32 (76.2)	
CD4+	724.00 ± 354.69	681.21 ± 270.00	0.900
Time of diagnosis:	7.59 ± 5.01	6.89 ± 4.45	0.639
Time of diagnosis			0.949
Less than 1 year	4 (10.5)	6 (14.3)	
2 to 5	12 (31.6)	14 (33.3)	
6 to 10	12 (31.6)	12 (28.6)	
More than 10	10 (26.3)	10 (23.8)	
Time on HAART	6.59 ± 4.80	6.47 ± 4.32	0.958
Time on HAART			0.994
Less than 1 year	5 (13.2)	6 (14.3)	
2 to 5	13 (34.2)	15 (35.7)	
6 to 10	11 (28.9)	12 (28.6)	
More than 10	9 (23.7)	9 (21.4)	
Nadir CD4 count	362.34 ± 239.51	359.52 ± 195.59	0.912
Antiretroviral:			0.066
AZT + 3TC + EFV	21 (55.3)	31 (73.8)	
TDF + 3TC + EFV	13 (34.2)	7 (16.7)	
AZT + 3TC + NVP	1 (2.6)	2 (4.8)	
DDI + 3TC + EFV	-	2 (4.8)	
NVP + 3TC + TDF	2 (5.3)	-	
AZT + DDI + EFV	1 (2.6)	-	

Bodymass index=BMI; diabetes mellitus=DM; systolic blood pressure=SBP; diastolic blood pressure=DBP; systemic arterial hypertension=SAH; Antiretroviral therapy=HAART; azidothymidine=AZT; didanosine=DDI, efavirenz=EFV; lamivudine=3TC; nevirapine=NVP; tenofovir=TDF.

Data is presented as mean values and standard variation or n (%) of individuals.

Table 2. The basal and 6-month measurements of the FMD, IMT, biochemical and inflammatory markers.

Measurement	Moment	Group		P
		Atorvastatin + Aspirin (n= 38)	Placebo (n=42)	
Dilation of the brachial artery (FMD - mm)	Basal	0.06± 0.03	0,06± 0,05	0,969
	After 6 months	0.05± 0.04	0,06± 0,03	0,289
Carotid thickness (IMT - mm)	Basal	0.62 ± 0.11	0.59 ± 0.09	0.199
	After 6 months	0.60 ± 0.14	0.59 ± 0.09	0.817
CHL mg/dL	Basal	179.75± 33.76	188.95± 33.62	0.227
	After 6 months	151.36± 32.77	179.88± 28.68	< 0.001
HDL mg/dL	Basal	45.91± 10.75	51.28± 10.57	0.017
	After 6 months	43.22± 9.57	49.84± 13.65	0.015
LDL mg/dL	Basal	96.55± 38.95	101.39± 29.92	0.787
	After 6 months	80.16± 32.81	98.00± 20.87	0.006
TGC mg/dL	Basal	166.14± 162.81	162.57± 156.33	0.596
	After 6 months	151.24± 111.17	139.35± 48.31	0.639
us-CRP mg/dL	Basal	0.22± 0.25	0.43± 0.88	0.744
	After 6 months	0.49± 1.00	0.59± 0.87	0.172
CPK U/L	Basal	155.63± 115.04	172.85± 168.72	0.874
	After 6 months	160.73± 107.73	122.10± 59.63	0.178
AST U/L	Basal	24.50± 10.60	25.59± 9.09	0.251
	After 6 months	26.69± 12.79	26.21± 10.12	0.851
ALT U/L	Basal	27.03± 12.96	24.79± 15.20	0.160
	After 6 months	29.79±15.89	25.63± 10.36	0.424
VCAM-1 pg/mL	Basal	11.96± 1.08	12.07± 1.08	0.518
	After 6 months	10.97± 1.19	10.86± 1.59	0.754
IFN pg/mL	Basal	2.28± 0.77	2.51± 1.13	0.105
	After 6 months	1.89± 0.60	2.26± 1.21	0.216
TNF pg/mL	Basal	2.26± 0.00	2.89± 2.49	0.053
	After 6 months	2.50± 1.45	2.39± 0.56	0.379

Data presented as mean values and standard deviation.

Table 3. Measurement variations in the brachial dilation and carotid thickness.

Measurement	Group		P-Value
	Atorvastatin + Aspirin n= 38	Placebo n= 42	
	Mean (mm)	Mean (mm)	
Dilation of the brachial artery (FMD)	-0.01	0.00	= 0.981
Carotid thickness (IMT)	-0.02	0.00	= 0.486

Table 4. Variation percentages of the measurements of total cholesterol, LDL and inflammatory markers

Variable	Group		P-Value
	Atorvastatin + Aspirin n=38	Placebo n=42	
CHL	-14.79 ± 16.71	-3.11 ± 16.42	= 0.002
LDL	-19.35 ± 29.15	-0.94 ± 28.34	= 0.009
us-CRP	120.64 ± 289.55	103.35 ± 336.87	= 0.949
VCAM-1	-7.69 ± 11.55	-10.28 ± 11.69	= 0.123
IFN	-11.93 ± 32.88	-4.99 ± 50.50	= 0.544
TNF	10.42 ± 64.24	-1.42 ± 29.81	= 0.107

Results are presented as mean value and standard deviation

APÊNDICE H – VERSÃO DO ARTIGO ORIGINAL 2 EM INGLÊS

The effect of atorvastatin + aspirin on endothelial function differs with age in patients with HIV: A case-control study.

Gerson Gomes dos Santos Junior¹, Adriana Ferraz de Vasconcelos², Emmanuelle Tenório Albuquerque Madruga Godoi², Kaliene Maria Estevão Leite¹, Paulo Sergio Ramos de Araújo³, Heloisa Ramos Lacerda^{1,2}.

¹Post-Graduation Program in Tropical Medicine, UFPE, ²Department of Clinical Medicine, UFPE, ³Department of Tropical Medicine, UFPE

Introduction

Patients with HIV are more likely to present with cardiovascular disease when compared to the general population. A few, conflicting studies have evaluated the use of ultrasound techniques as a response to the use of statins in HIV patients. This is a case-control study that aimed to assess which factors were associated with a reduction in the intima-media thickness (IMT) of the carotid and an increase in the flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery in HIV patients who took atorvastatin + aspirin for 6 months.

Methods

We assessed a sample of 38 patients with HIV and low cardiovascular risk, who participated in a clinical trial. The patients selected for our study represented the intervention group in the clinical trial. All patients were treated for a period of 6 months with a combination of atorvastatin + aspirin, and underwent carotid and brachial artery ultrasound at the beginning and end of the study. For the purposes of analysis in this case-control study, cases were considered as those who responded with an increase in the brachial artery dilation measured by FMD and a reduction in the carotid thickness (IMT), and controls were those who presented no response. We assessed the factors associated with the positive responses obtained through IMT and FMD.

Results

A reduction in the IMT was not significantly associated with any of the evaluated risk factors: age ($P = 0.211$), sex ($P = 0.260$), smoking ($P = 0.131$) or time of HIV diagnosis ($P = 0.836$). An increase in the FMD was significantly associated with age in the 40-59

age group, $P = 0.015$ (OR = 4.37; 95% CI: 1.07-17.79); with sex there was a borderline result ($P = 0.076$), where females were 3.5 times more likely to respond with an increase in the FMD (OR = 3.50; 95% CI: 0.85-14.41). There was no statistical significance for the other factors: BMI ($P = 0.250$); SAH ($P = 0.542$); DM ($P = 1,000$); and smoking ($P = 0.383$).

Conclusions

The brachial artery dilatation was greater in older individuals after 6 months of treatment with atorvastatin associated with aspirin. This signifies that individuals aged 40-59 years demonstrated more benefit than younger patients in increasing the FMD, an aspect, which was not verified in the IMT study. Other factors such as obesity, smoking, DM or hypertension were not associated with a beneficial response to treatment. Studies involving a greater number of patients are needed in order to confirm the findings and to verify the factors associated with an improved endothelial response with the treatment of atorvastatin and aspirin.

INTRODUCTION

The expectation and quality of life among people infected with HIV has increased significantly over recent decades. This is due to the great success of antiretroviral therapy.¹ Living with the virus has now become a chronic condition, which imposes the challenge of maintaining viral suppression coupled with the management of age-related comorbidities.² A significant increase in non-AIDS-related deaths such as those related to cardiovascular diseases has been reported,³ and these diseases are shown to be more prevalent in these individuals when compared to the general population.^{4,5}

Atherosclerosis begins with endothelial dysfunction, and preventing this dysfunction may be an alternative in order to prevent future cardiovascular events. Aspirin and, more recently, statins have demonstrated pleiotropic effects, such as: immunomodulatory, and antithrombogenic and anti-inflammatory effects. Such medications may be an alternative for the primary and secondary prevention of these events among people living with HIV.⁶⁻⁸

Observational and interventional studies have evaluated the action of statins in improving endothelial function, and on the progression of carotid thickening in individuals both with and without HIV. These studies have used non-invasive ultrasound techniques, such as FMD, which measures the mediated flow of the

brachial artery, and IMT, which measures carotid thickening, and conflicting results have been presented.⁹⁻¹² To contribute to this discussion, our study proposes to assess the factors associated with improving the endothelial function and carotid thickness measured by FMD and IMT in subjects with HIV, with a controlled viral load, who were treated with an association of atorvastatin + aspirin for a period of 6 months.

METHODS

This is a study involving 38 patients, who participated in the intervention arm of a clinical trial, and treated with a combination of 20mg atorvastatin + 100mg aspirin daily for 6 months. Patients presented with low cardiovascular risk, as measured by the Framingham Risk Score (FRS), and were being treated with regimens of 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors and 1 non-nucleoside inhibitor, and with an undetectable viral load. The study assessed the response of the drug combination with ultrasound measurements through dilation (FMD) of the brachial artery and carotid thickening (IMT). Our case-control study was divided into two parts. In the first, we considered cases as patients who obtained a positive response to dilatation of the brachial artery $\geq 10\%$, measured by FMD, and controls as those who did not obtain the same response. In the second part, cases were considered as those patients who presented with a reduction in the progression of the carotid intima-media thickness (IMT), and those who did not obtain a reduction in thickening were considered controls. After selection, the groups were assessed for possible associations of factors with a positive response to FMD and IMT.

All patients signed the informed consent forms. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Pernambuco with reference number 13097213.2.0000.5208. The study was conducted at the clinic for infectious and parasitic diseases at the Hospital das Clínicas in the Universidade Federal de Pernambuco/Recife, Brazil.

All clinical and socio-demographic data were collected from the records of patients who participated in the clinical trial. The results of the vascular measurements were obtained from records used in the above mentioned study, while the techniques are described below.

Vascular measurements

A General Electric® (GE) LOGIQe BT12 DICOM 3.0 AUTO IMT ultrasound device was used with a GE 9-L RS Linear transducer, working at a frequency of between 7-10 MHz. The measurements were performed according to standardized techniques.^{13,14}

FMD: The diameter of the brachial artery was measured at rest and after stimulation. To stimulate the brachial artery, a Becton Dickinson® sphygmomanometer placed on the arm was inflated to a level of 30mmHg above the systolic pressure for 1 minute, and then released. Five minutes after clamp release, the diameter of the artery was measured again. Normal dilation was considered >10%.

IMT: The intima-media thickness of the common carotid plaque-free area was considered as a reference measure. It was assessed in longitudinal and transversal sections, from the proximal segment to the bifurcation and the internal and external carotids. The IMT was measured on the posterior wall of the common carotid plaque-free area. The carotid plaque was defined as a focal structure extending at least 0.5 mm to the lumen vessel and/or measuring more than 50% of the adjacent IMT value and/or an IMT measurement greater than 1.5 mm.¹⁵

Statistical analysis

All statistical analyzes were performed with IMB-SPSS version 23. A P-value ≤ 0.05 was considered as statistically significant. Normality was verified using the Shapiro-Wilk test and the equality of variances hypothesis with the Levene F test. The Student's t-test was used to assess the numerical variables and the Mann-Whitney test when there was a comparison between the groups. The paired data used the paired Student's-t or the Mann-Whitney tests. The Pearson's Chi-square test or the Fisher's exact test were used for categorical variables. Data were described in means, standard deviation and median for the numerical and percentage variables for the categorical variables.

RESULTS

Patient characteristics are described in Table 1. The results were: age (42.63 years), time of diagnosis (7.59 years), time on antiretroviral therapy (6.59 years), males (52.6%), hypertension (7.9%), diabetic (5.26%), smokers (15.79%). Some characteristics of the subgroups were also described, such as age range (21-39 and

40-59 years), ethnicity (white, black and dark-skinned), nutritional state (ideal weight, overweight and obese).

Association of risk factors for brachial dilatation (FMD).

A statistically significant association was obtained with the mean age ($P = 0.015$). When assessing by age ranges (21-39 years and 40-59 years) significance was maintained ($P = 0.034$). When evaluating the older age group, it was observed that there was an excellent response to brachial artery dilation ($OR=4.37$, $CI\ 95\%: 1.07$ to 17.79), compared to that obtained in the 21- 39 year olds.

When we assessed the outcome with regard to sex, a borderline result was obtained ($P = 0.076$, with $OR = 3.5$ ($CI\ 95\%: 0.85-14.41$) for female subjects ($p = 0.353$). The other risk factors assessed did not reveal any statistical significance: arterial hypertension (SAH, $P = 0.542$); diabetes mellitus (DM; $P = 1.00$); smoking ($P = 0.383$) Table 2.

Association of risk factors for carotid thickness (IMT).

No statistically significant associations were observed with any of the variables assessed in relation to a reduction in the carotid thickness: age ($P = 0.706$); sex ($P = 0.260$), SAH and DM ($P = 1.00$); smoking ($P = 0.131$), BMI ($P = 0.945$) Table 3.

DISCUSSION

Our study assessed patients with HIV controlled by antiretroviral therapy and low cardiovascular risk, and who took a combination of atorvastatin + aspirin during 6 months. An exploratory analysis was performed as a way of evaluating factors associated with a positive response to the treatment assessed through FMD and IMT vascular techniques.

Results demonstrated that individuals belonging to the older age group (between 40 and 59 years) responded positively to the association with atorvastatin + aspirin, i.e., with increased vasodilation at the end of the study. It may therefore be inferred that this result occurred due to the possibility that older individuals would have been on antiretroviral treatment for longer, and consequently, thereby constituting a longer period to control viremia and inflammation, factors that trigger endothelial dysfunction. These findings are similar to those obtained by other authors, which have demonstrated that brachial artery dilation is worse in patients with a high level of virus

replication.¹⁶ Conversely, when there is better viral control, the endothelium function improves.¹⁷ Another hypothesis could be that older individuals, who are more prone to the consequences of age-related atherosclerosis, added to the effects of HIV, which are more intense, could be more sensitive to the pleiotrophic actions of the combination of atorvastatin + aspirin. Such FMD results reveal important, encouraging information, which may be useful in preventing cardiovascular disease in HIV-positive individuals. In this age group such events occur more frequently, and the use of the atorvastatin + aspirin combination may be a future reality for possible primary prevention among individuals with HIV and low cardiovascular risk. More recent guidelines from several different medical societies have not approved such recommendations in individuals with this profile, since there is insufficient evidence to support the practice.^{18,19}

When we assessed the response related to sex, we obtained a borderline result, in which the OR for the female group was equal to 3.5. Despite the non-statistical significance, this response nonetheless attracted our attention, since it suggests that women may respond better than men to treatment with atorvastatin + aspirin. Studies have suggested that amongst people living with HIV, women present higher levels of immune activation and inflammation than men.²⁰ Considering that the medications in use have an important reducing effect on inflammation, a mechanism intrinsically related to the progression of atherosclerosis, we could infer that this may be the possible reason for a more evident response in women than in men. Our study was unable to confirm such an association, but others that have involved a greater number of individuals, may have sufficient power to obtain statistical significance. Studies that relate sex with a response to endothelial function would be important.

The antiretroviral regimens used were not significantly associated with FMD and IMT responses, but such schemes did not use protease inhibitors (PIs). It is known that amongst the medications currently used, PIs cause more metabolic disorders than others and consequently predispose to a higher cardiovascular risk.²¹ Dube et al.²² in a cross-sectional study comparing individuals with or without the use of PIs did not observe a difference in the response to FMD. However, several authors have discovered greater carotid thickening measured by IMT in PI users when compared to non-PI users.^{23,24}

Smoking was not associated with FMD or IMT responses. One recent study demonstrated that smoking produces poor results in viral control and immune response,²⁵ which, as previously mentioned, result in a higher cardiovascular risk. One

cohort study has related smoking to a worsening progression of carotid thickening.²⁶ More studies that assess such an association need to be conducted, because in our study the prevalence of smokers was low. The low cardiovascular risk among the individuals participating in our study should also be noted. Since cardiovascular risk is the measure of a set of factors, which as such may influence the final outcome.

Our findings did not reveal any relationship between obesity and an endothelial function response as measured by FMD, nor in the progression of carotid thickness (IMT). In a cohort study that monitored obese patients with HIV and compared them with non-HIV-infected obesity, disorders were observed in glucose metabolism and inflammation when comparing cases with controls, but FMD and IMT did not differ between the two groups.²⁷ Studies have revealed a relationship between lipodystrophy and poor endothelial function²⁸ and increased carotid thickening, especially among individuals with visceral obesity.²⁹ In our study, we did not diagnose lipodystrophy. We only assessed body composition by body mass index (BMI) and classified individuals according to low weight, eutrophy, overweight or obesity. However, because there is a high prevalence of lipodystrophy among HIV patients, and BMI is not an index that may provide us with a correlation with this disorder, such a risk factor should be evaluated in these individuals.

The association of age with a positive response to treatment was different when compared to the methods used for its evaluation: while FMD displayed an improvement with treatment in the older patients, the IMT assessment did not show this difference between the groups. FMD and IMT are frequently used as surrogate measures for subclinical atherosclerosis. While IMT identifies early structural abnormalities, FMD, considered an endothelial bioassay, evaluates the functional integrity of the vessel.³⁰ There are data demonstrating that the two methods are unique and independent and do not correlate with each other, although they are considered valid for detecting subclinical atherosclerosis. They probably reflect different aspects and stages of early atherosclerosis.^{30,31} Therefore, the divergence of the results in our study is consistent with the literature, and demonstrates that FMD has proven that it is able to identify the benefit of using the combination of atorvastatin + aspirin in HIV-positive individuals aged 40-59 years when compared to younger patients

Strong points highlighted by the study are the selection of individuals with low cardiovascular risk and the use of antiretroviral drugs with a low potential for metabolic

disorders. These characteristics enabled investigation into the possible effects of the drugs and the factors associated with a better outcome in an early stage of atherosclerotic disease, i.e., the period in which changes in vascular endothelium occur, and that it is a process subject to reversibility. One possible weak point however, was the fact that the study involved a small number of individuals. Such a sample may have been insufficient to detect possible associations to factors that could possibly be demonstrated in a larger number of individuals.

The study has revealed that the age factor influences the improvement of endothelial function in subjects with HIV and low cardiovascular risk using the combination of atorvastatin + aspirin. It has also revealed that FMD is capable of presenting this effect. Similar studies involving a greater number of individuals are needed to confirm our hypothesis and to support the early use of the combination atorvastatin + aspirin in subjects aged 40 to 59 years, on antiretroviral treatment and with low cardiovascular risk for the prevention of cardiovascular disease.

REFERENCES

1. Oguntibeju OO. Quality of life of people living with HIV and AIDS and antiretroviral therapy. *HIV AIDS*. 2012;4:117–124.
2. Nugent DB, Chowdhury M, Waters LJ. The changing face of an epidemic: healthy old age with HIV. *Br J Hosp Med*. 2017;78:516–522.
3. Trickey A, May MT, Vehreschild J, et al. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Cause-specific mortality in HIV positive patients who survived ten years after starting antiretroviral therapy. *PLoS ONE*. 2016;11: e0160460.
4. Tripathi A, Liese AD, Winniford MD, et al. Impact of clinical and therapeutic factors on incident cardiovascular and cerebrovascular events in a population-based cohort of HIV-infected and non-HIV-infected adults. *Clin Cardiol*. 2014;37:517–522.
5. Drozd DR, Kitahata MM, Althoff KN, et al. Increased Risk of myocardial Infarction in HIV-Infected Individuals in North America Compared with the General Population. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75:568–576.
6. Blum A, Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis*. 2009;203:325–30.

7. Liao JK. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol.* 2005;96:24F–33F.
8. Dzeshka MS, Shantsila A, Lip GY. Effects of Aspirin on Endothelial Function and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18:83.
9. Stein JH, Merwood MA, Bellehumeur JL, et al. Effects of pravastatin on lipoproteins and endothelial function in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Am Heart J.* 2004;147:E18.
10. Hurlimann D, Chenevard R, Ruschitzka F, et al. Effects of statins on endothelial function and lipid profile in HIV infected persons receiving protease inhibitor-containing anti-retroviral combination therapy: a randomised double blind crossover trial. *Heart.* 2006;92:110–112.
11. Longenecker CT, Sattar A, Gilkeson R, et al. Rosuvastatin slows progression of subclinical atherosclerosis in patients with treated HIV infection. *AIDS.* 2016;30:2195–21203.
12. Zhao J, Yan H, LI Y, et al. Pitavastatin calcium improves endothelial function and delays the progress of atherosclerosis in patients with hypercholesterolemia. *J Zhejiang Univ-Sci B.* 2015;16:380–387.
13. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340:1111–1115.
14. Freire CM, Alcântara ML, Santos SN, et al. Recomendação para a quantificação pelo ultrassom da doença aterosclerótica das artérias carótidas e vertebrais: grupo de trabalho do departamento de imagem cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – DIC – SBC. *ArqBrasCardiol.* 2015;28:e1–e64.
15. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotidintima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34:290–296.
16. Solages A, Vita JA, Thornton DJ, et al. Endothelial function in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1325–1332.

17. Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naive subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. *J Am CollCardiol.* 2008;52:569–76.
18. Jellinger PS, Yehuda H, Rosenblit P, et al. American association of clinical endocrinologists and American College of Endocrinology. Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *EndocrPract.* 2017;23:1–87.
19. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109:1–76.
20. Raghavan A, Rimmelin DE, Fitch KV, et al. Sex Differences in Select Non-communicable HIV-Associated Comorbidities: Exploring the Role of Systemic Immune Activation/Inflammation. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2017.
21. Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S, et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. *BMC Infect Dis.* 2017;17:551.
22. Dubé MP, Shen C, Mather KJ, et al. Relationship of body composition, metabolic status, antiretroviral use, and HIV disease factors to endothelial dysfunction in HIV-infected subjects. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2010;26:847–854.
23. Ferraro S, Paolillo S, Gargiulo M, et al. Effect of antiretroviral therapy on carotid intima-media thickness in HIV-infected patients. *G Ital Cardiol.* 2009; 10:596–601.
24. Godoi ET, Brandt CT, Lacerda HR, et al. Intima-Media thickness in the carotid and femoral arteries for detection of arteriosclerosis in human immunodeficiency virus-positive individuals. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 108:3–11.
25. Hile SJ, Feldman MB, Alexy ER, et al. Recent Tobacco Smoking is Associated with Poor HIV Medical Outcomes Among HIV-Infected Individuals in New York. *AIDS Behav.* 2016;20:1722–1729.
26. Oduyungbo A, Smieja M, Thabane L, et al. Comparison of brachial and carotid artery ultrasound for assessing extent of subclinical atherosclerosis in HIV: a prospective cohort study. *AIDS Res Ther.* 2009;6–11.

27. Koethe JR, Grome H, Jenkins CA, et al. The Metabolic and Cardiovascular Consequences of Obesity in Persons with HIV on Long-term Antiretroviral Therapy. *AIDS*. 2016;30: 83–91.
28. Masiá M, Padilla S, García N, et al. Endothelial function is impaired in HIV-infected patients with lipodystrophy. *Antivir Ther*. 2010;15:101–110.
29. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, et al. Carotid intima media thickness is associated with body fat abnormalities in HIV-infected patients. *BMC Infect Dis*. 2014;14:348.
30. Yan RT, Anderson TJ, Charbonneau F. Relationship between carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged healthy men. *J Am CollCardiol*. 2005;45:1980–1986.
31. Yeboah J, Burke GL, Crouse JR, et al. Relationship Between Brachial Flow - Mediated Dilation and Carotid Intima- Media Thickness in an Elderly Cohort: The Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*. 2008; 197:840–845.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the patients.

Variable	TOTAL
Total Group:	38 (100,0)

Age: Mean	42.63 ± 8.85
Age range:	
21 to 39	16 (42)
40 to 59	22 (58)
Sex:	
Male	20 (52.6)
Female	18 (47.4)
Ethnicity:	
White	15 (39.5)
Black	4 (10.52)
Dark-skinned	19 (50)
Schooling:	
Primary	13 (34.2)
Middle	18 (47.37)
High	7 (18.43)
BMI:	25.29 ± 4.83
Nutritional state:	
Ideal weight	23 (60.53)
Overweight	8 (21.05)
Obese	7 (18.42)
SBP:	118.68 ± 11.89
DBP:	79.21 ± 8.18
SAH:	
Yes	3 (7.9)
No	35 (92.1)
Family history of cardiovascular disease:	
Yes	12 (31.58)
No	26 (68.42)
DM:	
Yes	2 (5.26)
No	36 (94.74)
Smokes:	
Yes	6 (15.79)
No	32 (84.21)
Time of diagnosis:	7.59 ± 5.01
Time of diagnosis:	
Less than 1 year	4 (10.53)
2 to 5	12 (31.58)
6 to 10	12 (31.58)
More than 10	10 (26.31)

Time on : HAART	6.59 ± 4.80
Time on HAART:	
Less than 1 year	5 (13.16)
2 to 5	13 (34.21)
6 to 10	11 (28.95)
More than 10	9 (23.68)
NadirTCD4:	362.34 ± 239.51
CD4:	724.00 ± 354.69
Scheme:	
AZT+ 3 TC + EFV	21 (55.26)
TDF + 3TC + EFV	13 (34.22)
AZT + 3TC + NEV	1 (2.63)
NVP + 3TC + TDF	2 (5.26)
AZT + DDI + EFV	1 (2.63)

Body mass index=BMI; diabetes mellitus=DM; systolic blood pressure=SBP; diastolic blood pressure=DBP; systemic arterial hypertension=SAH; Antiretroviral therapy=HAART; azidothymidine=AZT; didanosine=DDI, efavirenz=EFV; lamivudine=3TC; nevirapine=NVP; tenofovir=TDF.

Data is presented as mean values and standard variation or n (%) of individuals.

Table 2. Risk factors associated with FMD.

FMD

Variable	Response	No response	P-Value	OR (CI 95%)
Total Group:	24 (63.2)	14 (36.8)		
Age: Mean $\pm$ SD	45.25 $\pm$ 8.81	38.14 $\pm$ 7.15	= 0.015*	
Age range:			= 0.034*	
21 to 39	7 (43.8)	9 (56.3)		1.00
40 to 59	17 (77.3)	5 (22.7)		4.37 (1.07-17.79)
Sex:			= 0.076	
Male	10 (50.0)	10 (50.0)		1.00
Female	14 (77.8)	4 (22.2)		3.50 (0.85-14.41)
Ethnicity:			= 0.744	
White	9 (60.0)	6 (40.0)		1.00
Non-white	15 (65.2)	8 (34.8)		1.25 (0.33-4.79)
Schooling:			= 0.157	
Primary	11 (84.6)	2 (15.4)		**
Middle	9 (50.0)	9 (50.0)		**
High	4 (57.1)	3 (42.9)		**
BMI:	24.59 $\pm$ 4.95	26.48 $\pm$ 4.56	= 0.250	
Nutritional state: n (%)			= 0.574	
Ideal weight	16 (69.6)	7 (30.4)		1.71 (0.30-9.77)
Overweight	4 (50.0)	4 (50.0)		0.75 (0.10-5.77)
Obese	4 (57.1)	3 (42.9)		1.00
SBP:	119.58 $\pm$ 13.01	117.14 $\pm$ 9.94	= 0.747	
DBP:	79.17 $\pm$ 8.81	79.29 $\pm$ 7.30	= 0.767	
SAH:			= 0.542	
Yes	1 (33.3)	2 (66.7)		**
No	23 (65.7)	12 (34.3)		
Family history of cardiovascular disease:			= 1.000	
Yes	8 (66.7)	4 (33.3)		1.25 (0.30-5.26)
No	16 (61.5)	10 (38.5)		1.00
DM:			= 1.000	
Yes	1 (50.0)	1 (50.0)		**
No	23 (63.9)	13 (36.1)		
Smokes:			= 0.383	
Yes	5 (83.3)	1 (16.7)		**
No	19 (59.4)	13 (40.6)		
Time of diagnosis:	8.29 $\pm$ 4.80	6.39 $\pm$ 5.31	= 0.264	
Time of diagnosis:			= 0.152	
Less than 5 years	8 (50.0)	8 (50.0)		1.00
6 or more	16 (72.7)	6 (27.3)		2.67 (0.69-10.36)

Time on HAART:	7.29 ± 4.64	5.39 ± 5.01	= 0.149	
Time on HAART:			= 0.111	
Less than 5 years	9 (50.0)	9 (50.0)		1.00
6 or more	15 (75.0)	5 (25.0)		3.00 (0.76-11.81)
NadirTCD4:	373.83 ± 247.84	342.64 ± 232.25	= 0.704	
CD4:	754.25 ± 391.54	672.14 ± 286.80	= 0.499	
Scheme:			= 0.724	
AZT + 3TC + EFV	13 (61.9)	8 (38.1)		**
TDF + 3TC + EFV	9 (69.2)	4 (30.8)		**
AZT + 3TC + NVP	-	1 (100.0)		**
NVP + 3TC + TDF	1 (50.0)	1 (50.0)		**
AZT + DDI + EFV	1 (100.0)	-		**

Body mass index=BMI; diabetes mellitus=DM; systolic blood pressure=SBP; diastolic blood pressure=DBP; systemic arterial hypertension=SAH; Antiretroviral therapy=HAART; azidothymidine=AZT; didanosine=DDI, efavirenz=EFV; lamivudine=3TC; nevirapine=NVP; tenofovir=TDF.

Data is presented as mean values and standard variation or n (%) of individuals.

(**) Could not be determined due to the occurrence of zero and very low frequencies.

Table 3. Risk factors associated with IMT.

Variable	EMI		P-Value	OR (IC 95%)
	Response	No response		
Grupo Total:	29 (76.3)	9 (23.7)		
Total Group:	41.62 ± 8.97	45.89 ± 8.07	= 0.211	
Age: Mean ± SD			= 0.706	
Age range:	13 (81.3)	3 (18.8)		1.63 (0.34-7.79)
21 to 39	16 (72.7)	6 (27.3)		1.00
40 to 59			= 0.260	
Sex:	17 (85.0)	3 (15.0)		2.83 (0.59-13.63)
Male	12 (66.7)	6 (33.3)		1.00
Female			= 1.000	
Ethnicity:	11 (73.3)	4 (26.7)		1.00
White	18 (78.3)	5 (21.7)		1.31 (0.29-5.95)
Non-white			= 0.782	
Schooling:	9 (69.2)	4 (30.8)		**
Primary	14 (77.8)	4 (22.2)		**
Middle	6 (85.7)	1 (14.3)		**
High	25.14 ± 4.63	25.78 ± 5.72	= 0.945	
BMI:			= 0.757	
Nutritional state: n (%)	17 (73.9)	6 (26.1)		**
Ideal weight	7 (87.5)	1 (12.5)		**
Overweight	5 (71.4)	2 (28.6)		**
Obese	117.24 ± 10.66	123.33 ± 15.00	= 0.272	
SBP:	79.31 ± 7.53	78.89 ± 10.54	= 0.653	
DBP:			= 1.000	
SAH:	3 (100.0)	-		**
Yes	26 (74.3)	9 (25.7)		
No			= 0.423	
Family history of	8 (66.7)	4 (33.3)		1.00
cardiovascular disease:				
Yes	21 (80.8)	5 (19.2)		2.10 (0.45-9.86)
No			= 1.000	
DM:	2 (100.0)	-		**
Yes	27 (75.0)	9 (25.0)		
No			= 0.131	
Smokes:	3 (50.0)	3 (50.0)		1.00
Yes	26 (81.3)	6 (18.8)		4.33 (0.70- 27.01)
No	7.57 ± 5.18	7.67 ± 4.72	= 0.836	
Time of diagnosis:			= 0.706	

Time of diagnosis:	13 (81.3)	3 (18.7)		1.63 (0.34-7.79)
Less than 5 years	16 (72.7)	6 (27.3)		1.00
6 or more	6.91 ± 5.10 (6.00)	5.56 ± 3.78 (6.00)	= 0.593	
Time on HAART:			= 1.000	
Time on HAART:	14 (77.8)	4 (22.2)		1.17 (0.26-5.24)
Less than 5 years	15 (75.0)	5 (25.0)		1.00
6 or more	350.24 ± 236.88	401.33 ± 258.22	= 0.583	
NadirTCD4:	750.83 ± 375.59	637.56 ± 277.67	= 0.410	
CD4:			= 1.000	
Scheme:	15 (71.4)	6 (28.6)		**
AZT + 3TC + EFV	10 (76.9)	3 (23.1)		**
TDF + 3TC + EFV	1 (100.0)	-		**
AZT + 3TC + NVP	2 (100.0)	-		**
NVP + 3TC + TDF	1 (100.0)	-		**

Body mass index=BMI; diabetes mellitus=DM; systolic blood pressure=SBP; diastolic blood pressure=DBP; systemic arterial hypertension=SAH; Antiretroviral therapy=HAART; azidothymidine=AZT; didanosine=DDI, efavirenz=EFV; lamivudine=3TC; nevirapine=NVP; tenofovir=TDF.

Data is presented as mean values and standard variation or n (%) of individuals.

(**) Could not be determined due to the occurrence of zero and very low frequencies.



ANEXO

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-		
Continuação do Parecer: 307.087		
Objetivo da Pesquisa: A pesquisa tem por objetivo geral avaliar a eficácia da Atorvastatina e da Atorvastatina + Aspirina versus placebo em pacientes portadores de HIV em uso de antirretrovirais e com baixo risco cardiovascular, em aumentar a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA) e reduzir os níveis dos marcadores inflamatórios e lipídeos e, por objetivos específicos: 1) descrever o efeito da Atorvastatina e da Atorvastatina + AAS comparados a placebo na dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA) e no diâmetro da artéria braquial em repouso entre pacientes com HIV em uso de TARV e com baixo risco cardiovascular.; 2) descrever o efeito da Atorvastatina e da Atorvastatina + AAS comparados a placebo nos níveis dos marcadores inflamatórios e nos níveis de lipídeos entre pacientes com HIV em uso de TARV e com baixo risco cardiovascular; 3) descrever o efeito da Atorvastatina comparado a Atorvastatina + AAS na dilatação fluxo mediada da artéria braquial e no diâmetro da artéria braquial em repouso, assim como nos níveis de marcadores inflamatórios e de lipídeos entre pacientes com HIV e uso de TARV com baixo risco cardiovascular.		
Avaliação dos Riscos e Benefícios: Os profissionais que prescrevem tais medicamentos já possuem uma larga experiência nos serviços que tratam portadores do HIV, assim como a utilização da Atorvastatina nas dosagens de 10 e 20 mg e AAS 100 são comuns nas clínicas de cardiologia que possuem também amplo conhecimento sobre os eventos adversos mais comuns. Eventos que possam vir a ocorrer serão diagnosticados rapidamente pela equipe da pesquisa conforme consta do protocolo. Considerando que as drogas antirretrovirais, reconhecidamente, têm contribuído para o aumento no risco de doenças cardiovasculares nesse grupo, o diagnóstico precoce através dos exames laboratoriais que serão realizados pelo protocolo constitui benefício para os sujeitos incluídos. Quanto à ocorrência de eventos outros adversos, os médicos envolvidos na pesquisa farão o atendimento do paciente a qualquer momento que seja necessário. Os números do telefone celular da equipe médica serão informados a todos os participantes que poderão entrar em contato, inclusive por ligação a cobrar. As estruturas dos Hospitais envolvidos no estudo também estarão disponibilizadas a qualquer momento para o atendimento dos pacientes envolvidos.		
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Trata-se de um estudo importante que fará uma análise comparativa do uso da Atorvastatina isolada (10 e 20 mg) e Atorvastatina (10 e 20 mg) associada a 100 mg de AAS na redução do risco de doenças cardiovasculares em pacientes HIV+ em tratamento com medicamentos antirretrovirais. Reconhecidamente, as complicações cardiovasculares como IAM e AVC têm sido diagnosticadas com cada vez mais frequência em pacientes utilizando tais drogas.		
Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-620 UF: PE Município: RECIFE Telefone: (81)2126-8588 Fax: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br		
Página 02 de 04		

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 307.087

Objetivo da Pesquisa:

A pesquisa tem por objetivo geral avaliar a eficácia da Atorvastatina e da Atorvastatina + Aspirina versus placebo em pacientes portadores de HIV em uso de antirretrovirais e com baixo risco cardiovascular, em aumentar a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA) e reduzir os níveis dos marcadores inflamatórios e lipídeos e, por objetivos específicos: 1) descrever o efeito da Atorvastatina e da Atorvastatina + AAS comparados a placebo na dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA) e no diâmetro da artéria braquial em repouso entre pacientes com HIV em uso de TARV e com baixo risco cardiovascular; 2) descrever o efeito da Atorvastatina e da Atorvastatina + AAS comparados a placebo nos níveis dos marcadores inflamatórios e nos níveis de lipídeos entre pacientes com HIV em uso de TARV e com baixo risco cardiovascular; 3) descrever o efeito da Atorvastatina comparado a Atorvastatina + AAS na dilatação fluxo mediada da artéria braquial e no diâmetro da artéria braquial em repouso, assim como nos níveis de marcadores inflamatórios e de lipídeos entre pacientes com HIV e uso de TARV com baixo risco cardiovascular.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os profissionais que prescrevem tais medicamentos já possuem uma larga experiência nos serviços que tratam portadores do HIV, assim como a utilização da Atorvastatina nas dosagens de 10 e 20 mg e AAS 100 são comuns nas clínicas de cardiologia que possuem também amplo conhecimento sobre os eventos adversos mais comuns. Eventos que possam vir a ocorrer serão diagnosticados rapidamente pela equipe da pesquisa conforme consta do protocolo. Considerando que as drogas antirretrovirais, reconhecidamente, têm contribuído para o aumento no risco de doenças cardiovasculares nesse grupo, o diagnóstico precoce através dos exames laboratoriais que serão realizados pelo protocolo constitui benefício para os sujeitos incluídos. Quanto à ocorrência de eventos outros adversos, os médicos envolvidos na pesquisa farão o atendimento do paciente a qualquer momento que seja necessário. Os números do telefone celular da equipe médica serão informados a todos os participantes que poderão entrar em contato, inclusive por ligação a cobrar. As estruturas dos Hospitais envolvidos no estudo também estarão disponibilizadas a qualquer momento para o atendimento dos pacientes envolvidos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo importante que fará uma análise comparativa do uso da Atorvastatina isolada (10 e 20 mg) e Atorvastatina (10 e 20 mg) associada a 100 mg de AAS na redução do risco de doenças cardiovasculares em pacientes HIV+ em tratamento com medicamentos antirretrovirais. Reconhecidamente, as complicações cardiovasculares como IAM e AVC têm sido diagnosticadas com cada vez mais frequência em pacientes utilizando tais drogas.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-900
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 Fax: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 307.987

Através do presente estudo os exames clínicos e laboratoriais poderão contribuir para esclarecer qual a melhor associação de drogas no controle das dislipidemias e do estado inflamatório ocasionado pelo HIV e/ou pelas drogas utilizadas para o seu controle.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos de apresentação obrigatória (TCLE, cartas de anuência do Hospital Oswaldo Cruz e Hospital das Clínicas da UFPE, Folha de rosto, Currículo Lattes dos pesquisadores, carta de financiamento do CNPq, orçamento financeiro detalhado no valor de R\$ 92.000,00 e declaração de vínculo do pesquisador com a UFPE) foram anexados à Plataforma Brasil.

Recomendações:

Não se aplicas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Atendeu a pendência justificando adequadamente o uso de placebo.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado aprova o parecer do protocolo em questão e o pesquisador está autorizado para iniciar a coleta de dados.

Projeto foi avaliado e sua APROVAÇÃO definitiva será dada, após a entrega do relatório final, através da PLATAFORMA BRASIL ou por meio de ofício impresso emitido pelo Comitê de Ética em Pesquisa/UFPE.

RECIFE, 17 de Junho de 2013

Assinador por:
GERALDO BOSCO LINDOSO COUTO
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 Fax: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br