



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

Avaliação do Risco Cardiovascular em Homens Infetados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana com Normalização do Rácio CD4/CD8

Andressa Lira Whitehurst

JULHO'2020



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

Avaliação do Risco Cardiovascular em Homens Infetados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana com Normalização do Rácio CD4/CD8

Andressa Lira Whitehurst

Orientado por:

António Pais de Lacerda

JULHO'2020

Resumo

A eficácia da terapêutica antirretroviral (ART) transformou a infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) numa doença crónica, alterando o perfil das principais complicações e causas de morte, sendo que as doenças cardiovasculares passaram a ser uma das principais causas de morbi/mortalidade nesta população.

Surge, neste sentido, a necessidade de encontrar novos marcadores que facilitem a monitorização e prevenção do risco cardiovascular neste grupo de doentes. Estudos recentes apontaram a possibilidade de o rácio CD4/CD8 ser um bom marcador para este efeito.

Este estudo pretende avaliar a relação entre o valor do rácio CD4/CD8 e o risco cardiovascular, avaliado através das escalas de risco de Framingham (FRAM) e SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), e simultaneamente, verificar se este rácio se pode relacionar com alguns marcadores ultrassonográficos de alterações endoteliais indicadores de lesão vascular, como o Índice de Pulsatibilidade (IP) e a Espessura Íntima-média Carotídea (EIMC).

Foram selecionados por amostra de conveniência 79 homens portadores de VIH-1 com idades inferiores a 65 anos, sem história de doenças cardiovasculares, seguidos na consulta de imunodeficiência do Hospital de Santa Maria. Destes, 49 foram submetidos a estudos ultrassonográficos por Eco-Doppler da circulação carotídea e vertebral extracraniana, bem como da circulação intracraniana, com avaliação do Índice de Pulsatibilidade arterial (IP). Dentre outros dados, foram colhidas as contagens de células TCD4+ e TCD8+ dos últimos 5 anos.

Observou-se a existência de uma correlação inversa significativa entre o IP e o rácio CD4/CD8, sendo esta relação mais intensa para valores do rácio abaixo de 0,4 (impacto no IP de -0,72, $p < 0,01$), atenuando-se à medida que o rácio se aproxima de valores da normalidade (impacto no IP de -0,19, $p < 0,05$), apontando para uma maior disfunção imunitária e risco cardiovascular nos doentes com rácio mais baixo ($< 0,4$) apresentando IP mais elevados, e uma diminuição deste risco com a normalização do rácio. Verificou-se ainda que, em média, o rácio CD4/CD8 se mantém constante ao longo do tempo e que existe uma relação significativa entre a contagem de células TCD4+ e o SCORE ($p < 0,05$).

Palavras-Chave: Rácio CD4/CD8, HIV, Risco cardiovascular, aterosclerose, Espessura Íntima-Média Carotídea, Framingham score, SCORE.

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

The efficacy of antiretroviral therapy (ART) has turned Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection into a chronic disease, altering the profile of main complications and causes of death, so that cardiovascular diseases became one of the main causes of morbi/mortality in this population.

In this regard, there has been an increasing need to find new markers to monitor and predict cardiovascular risk in these patients. Recent studies have pointed out CD4 / CD8 ratio as a possible good marker for this purpose.

This study aimed to evaluate the relation between CD4/CD8 ratio and cardiovascular risk, measured by Framingham (FRAM) and SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) risk scores, as well as by echographic markers of endothelial alterations such as the Pulsatility Index (PI) and Intima-Media Carotid Thickness (IMT).

Seventy-nine men infected with HIV-1, aged < 65 years and with no history of cardiovascular disease were selected by convenience sample in the immunodepression follow-up consultation of Hospital de Santa Maria. Of these, 49 were subject to carotid, vertebral and intracranial Eco-doppler examination. Among other data, TCD4+ and TCD8+ cell counts of the previous 5 years were collected.

We found a significant reverse correlation between PI and CD4/CD8 ratio, which was more intense for ratios below 0,4 (impact on PI of -0,72, $p < 0,01$), attenuating as the ratio approached normal values (impact on PI of -0,19, $p < 0,05$), signalling a greater immune dysfunction and cardiovascular risk among infected patients with a lower ratio (< 0,4), and an attenuation of this risk as the ratio normalizes. We also observed that, in average, the CD4/CD8 ratio remains constant over time and that there is a significant relationship between TCD4+ count and SCORE ($p < 0,05$).

Keywords: CD4/CD8 ratio, HIV, cardiovascular risk, atherosclerosis, Intimate-Media carotid thickness, Framingham score, SCORE.

This work expresses the author's opinion, not that of FML.

Índice

1) Introdução	7
1.1) Risco cardiovascular em doentes VIH+	7
2.2) Variáveis da reconstituição imunitária após infeção pelo VIH	9
2.2.1) Tempo	9
2.2.2) Idade	10
2.2.3) Co-infeções.....	10
2.2.4) Terapêutica	10
2.3) O rácio CD4/CD8 como marcador.....	11
3) Objetivos	12
4) Métodos	12
4.1) Implicações éticas	12
4.2) Pesquisa Bibliográfica	12
4.3) Amostra.....	12
4.4) Dados Laboratoriais	13
4.5) Escalas de risco Cardiovascular.....	13
4.5.1) A escala de risco de Framingham (FRAM).....	13
4.5.2) Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)	14
4.6) Avaliação dos vasos por ultrassonografia.....	14
5) Resultados.....	15
5.1) Caracterização da população	15
5.1.1) Idade e tempo de infeção	15
5.1.2) Características laboratoriais.....	16
5.1.3) Fatores de risco Cardiovascular	17
5.1.4) Escalas de risco Cardiovascular (SCORE e FRAM), EIMC e IP	18
5.1.5) O Rácio CD4/CD8.....	19
5.2) Relações entre as contagens de células TCD4+ e as escalas de risco cardiovascular (SCORE e Framingham)	21
5.3) Relações entre as contagens de células TCD8+ e as escalas de risco cardiovascular (SCORE e Framingham)	22
5.4) Relações entre as contagens de células TCD4+ e TCD8+ e os dados ultrassonográficos (IP e EIMC)	23
5.5) Relação entre a idade e o Rácio CD4/CD8	25
5.6) Relação entre o Rácio CD4/CD8 e as escalas de risco (SCORE e Framingham)	25

5.7) Relação entre o Rácio CD4/CD8 e os dados ultrassonográficos (IP e EIMC)	27
6) Discussão.....	30
6.1) O rácio e a EIMC.....	31
6.2) O rácio e o IP	32
6.3) Relação entre a contagem de células TCD4+, TCD8+, as escalas de risco cardiovascular e os dados ultrassonográficos.....	33
6.4) Críticas ao trabalho	34
7) Conclusão	34
8) Agradecimentos	35
9) Bibliografia	36
10) Anexo	39

1) Introdução

O Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) é um Lentivirus humano que infeta e destrói células do sistema imunitário, nomeadamente células *T-helper*, macrófagos e células dendríticas, causando disfunção imunitária. Após a infeção e um período variável de latência clínica que dura em média 8 a 10 anos, a destruição maciça do sistema imunitário predispõe à ocorrência de infeções oportunistas e neoplasias, principalmente quando a contagem de células TCD4+ é $< 200/\text{mm}^3$, levando ao desenvolvimento da Síndrome da Imunodeficiência Humana (SIDA). Sem tratamento, a sobrevivência de um indivíduo infetado varia entre 9 a 11 anos ¹.

No final de 2018, aproximadamente 37,9 milhões de pessoas estavam infetadas pelo VIH a nível mundial². Estima-se que em 2030, 73% da população global infetada pelo VIH terá idade igual ou superior a 50 anos, sendo que destes, 78% padecerão de doenças cardiovasculares ^{2,3}.

A Terapêutica Antirretroviral de elevada eficácia (ART), introduzida em 1996, alterou o paradigma da infeção pelo VIH de doença fatal para o de doença crónica caracterizada por inflamação persistente e ativação do sistema imunitário ⁴.

De facto, com esta terapêutica, deixou de ser comum a progressão para SIDA, com a conseqüente diminuição da incidência de infeções oportunistas que até então eram a principal causa de morte desta população. As neoplasias não definidoras de SIDA passaram a ser a primeira causa de morte, seguidas das doenças cardiovasculares ^{5,6}.

1.1) Risco cardiovascular em doentes VIH+

A infeção pelo VIH é acompanhada de um aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares ateroscleróticas comparativamente à população não infetada ^{1,3}.

O risco de Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) e Acidente Vascular Cerebral (AVC) nos doentes infetados pelo VIH é 2,16 vezes superior relativamente aos indivíduos

não infetados ⁶; e os eventos cardiovasculares isquémicos surgem em média uma década mais cedo do que na população não infetada pelo VIH ³.

Apesar do EAM e do AVC serem menos comuns com a redução acentuada da carga viral, estes eventos continuam a ter uma prevalência consideravelmente mais elevada do que a população não infetada ³. A infeção pelo VIH é considerada um preditor independente do risco de AVC isquémico, particularmente em mulheres infetadas e nos indivíduos mais jovens ⁷. O peso dos fatores de risco cardiovascular tradicionais (FRT) é elevado nos doentes infetados pelo VIH ⁸, contudo o risco cardiovascular permanece mais elevado mesmo após considerado o ajuste para estes FRT. De facto, os indivíduos portadores de VIH apresentam mais anomalias metabólicas, disfunção endotelial, aumento da espessura íntima-média carotídea (EIMC) e rigidez arterial, quando comparados com a população não infetada ^{3,9}.

Para além dos FRT, características relacionadas com a própria infeção pelo VIH, como um número baixo de TCD4+, o nadir TCD4 e uma carga viral “detetável”, assim como algumas classes de fármacos utilizados, são fatores independentes associados ao aumento do risco cardiovascular ³. Este risco permanece mais elevado mesmo para cargas virais mais baixas e um número mais elevado de células TCD4+, após otimização terapêutica ³.

As placas de aterosclerose encontradas em indivíduos infetados pelo VIH são mais frequentemente não calcificadas e mais suscetíveis a rotura, comparativamente às placas encontradas em indivíduos não infetados, e, além disso, surgem em idades mais precoces. A razão para este fenómeno ainda está por esclarecer, mas poderá dever-se à manutenção de uma inflamação crónica e ativação imune que permanece mesmo após otimização terapêutica e controlo da carga viral ^{3,5,10}. Estas placas não calcificadas são o estadió inicial do processo aterosclerótico, e poderão estar associadas a um aumento de eventos cardiovasculares ⁵.

2.2) Variáveis da reconstituição imunitária após infecção pelo VIH

Na evolução natural da infecção pelo VIH, ocorre uma depleção progressiva de células TCD4 e expansão de células TCD8, pelo que a inversão do rácio CD4/CD8 é característica da infecção por este vírus. O rácio mantém-se frequentemente < 1 , mesmo com a recuperação da contagem de TCD4+ e com a supressão da carga viral após instituição da ART de longa duração¹¹⁻¹³. De acordo com estudos prévios, apenas 10,9% dos doentes atinge um rácio CD4/CD8 normal no primeiro ano de ART¹².

No início da infecção observam-se valores baixos do rácio CD4/CD8, particularmente em doentes com sintomas prolongados de infecção aguda. O tempo entre a seroconversão e a inversão do rácio CD4/CD8 parece ser um marcador prognóstico independente da progressão para SIDA¹².

A reconstituição parcial do sistema imunitário após a infecção pelo VIH é multifatorial. Uma contagem baixa de TCD4+ ao iniciar a terapêutica, virémia detetável, estados avançados da doença aquando do diagnóstico, idades mais tardias, início tardio ou a baixa adesão ao tratamento, assim como a presença de co-infecções parecem influenciar negativamente a recuperação imunitária¹¹⁻¹³.

2.2.1) Tempo

O tempo decorrido entre o momento da infecção e a instituição da terapêutica parece estar relacionado com a evolução do rácio. Um início precoce da terapêutica poderá contribuir para a redução da disfunção imune, com menor incidência de eventos clínicos de maior gravidade, e parece influenciar positivamente o rácio CD4/CD8^{11,12}. Os indivíduos infetados terão maior probabilidade de normalizar o rácio se a terapêutica for iniciada dentro de um período de seis meses após a infecção, sendo esta normalização difícil se a terapêutica for iniciada tardiamente^{11,14}.

Alguns estudos suportam a hipótese de que o rácio CD4/CD8 é um marcador simples e confiável para a avaliação da eficácia terapêutica^{11,15}.

2.2.2) Idade

Independentemente da contagem de células TCD4+, o rácio mostrou uma relação inversa com a idade, suportando a observação de que poderá ser um marcador de senescência imune associada ao envelhecimento em doentes infetados pelo VIH ¹⁶.

A diminuição do rácio também está presente na população em geral. Estima-se que 8% dos indivíduos com idade < 60 anos, e 16 a 20% dos indivíduos com idade > 60 anos tenham um rácio CD4/CD8 < 1, sendo este considerado um preditor fiável da mortalidade em doentes idosos, tendo sido proposto como marcador de complicações associadas à idade, incluindo doenças cardiovasculares ¹¹.

2.2.3) Co-infeções

Segundo estudos prévios, outras infeções virais latentes como o Vírus Epstein Barr (EBV), o Citomegalovírus (CMV) e o Vírus da Hepatite C (VHC) aumentam a ativação e senescência imunes, tanto em doentes infetados pelo VIH como em idosos, influenciando o rácio CD4/CD8 e associando-se particularmente a eventos não SIDA como doenças cardiovasculares e cerebrovasculares ¹².

A co-infeção pelos vírus da hepatite C e B foi igualmente sugerida como causa potencial do aumento do risco cardiovascular, e o próprio VIH pode, de forma independente, aumentar o risco cardiovascular ⁵.

2.2.4) Terapêutica

A relação entre a ART e o risco de EAM é controversa. Estudos prévios demonstraram que alguns fármacos frequentemente utilizados no tratamento podem ser responsáveis pelo risco cardiovascular nesta população, através de diversos mecanismos, sendo o mais óbvio o desenvolvimento de alterações metabólicas como o agravamento do perfil lipídico, lipodistrofia com alteração do padrão de distribuição da gordura corporal, e o aumento da resistência à insulina ¹⁷.

Alguns inibidores das proteases estão associados à lipodistrofia e a um maior risco de dislipidemia, *diabetes mellitus* e síndrome metabólica, apresentando consequentemente um pior perfil de risco cardiovascular ³. ABACAIR é um NRTI frequentemente prescrito, associado a um aumento do risco de EAM ^{3,10,18}.

Os primeiros inibidores das proteases revelaram-se estar associados a um aumento da incidência de EAM, com um risco cumulativo de 10% por cada ano de terapêutica com estes agentes. Iniciar o tratamento com regimes contendo RALTEGRAVIR parece ser um preditor independente da normalização do rácio no primeiro ano de tratamento, o que sugere o potencial papel dos inibidores da integrase na redução da disfunção imunitária^{12,15}.

2.3) O rácio CD4/CD8 como marcador

A persistente desregulação imune expressa pela inversão deste rácio pode estar ligada a um maior risco de eventos não definidores de SIDA, especialmente distúrbios metabólicos¹³, enquanto um rácio CD4/CD8 mais elevado poderá refletir um fenótipo imune mais “normal”, conferindo melhoria prognóstica após início do tratamento¹⁴.

Apesar de ser um indicador comumente utilizado na monitorização dos doentes infetados pelo VIH, a contagem de células TCD4+ por si só não mostrou ser um bom preditor do risco para eventos não definidores de SIDA, ao passo que o rácio CD4/CD8 revelou uma associação inversa independente com eventos não definidores de SIDA e mortalidade¹⁹.

Entre os doentes com supressão virológica mantida, o rácio CD4/CD8 correlaciona-se inversamente com marcadores do sistema imune inato e adaptativo, assim como com o risco de eventos coronários agudos¹⁶.

Os valores do rácio CD4/CD8 tendencialmente aumentam com o tempo, sendo que um aumento após um ano de supressão da virémia é preditivo de um menor risco para eventos cardiovasculares. Um rácio mais baixo após o primeiro ano de supressão da virémia, por sua vez, associa-se a eventos cardiovasculares graves de forma independente. Esta associação mostrou-se mais forte em doentes com menos de 50 anos¹⁶.

Também existe uma forte correlação negativa entre o rácio CD4/CD8 e achados imagiológicos que objetivam disfunção endotelial, como a Espessura Íntima-Média Carotídea (EIMC): quanto mais baixo for o rácio, maior o espessamento encontrado nestas artérias^{4,13,16}.

3) Objetivos

O objetivo deste trabalho consiste na avaliação da relação entre o valor do rácio CD4/CD8 e o risco cardiovascular, avaliado através das escalas de risco de Framingham (FRAM) e Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE); assim como a partir de marcadores ultrassonográficos de aterosclerose por Doppler como o Índice de Pulsatibilidade (IP) e a Espessura Íntima-média Carotídea (EIMC).

4) Métodos

4.1) Implicações éticas

Foi pedido parecer à comissão de ética do Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN), que deu o seu consentimento para a realização dos estudos necessários para a avaliação das repercussões do VIH no sistema cardiovascular. Esta autorização está integrada no projeto de investigação do Dr. António Pais de Lacerda.

Os doentes foram informados acerca dos objetivos do estudo e assinaram o consentimento informado aquando da realização do exame de imagem.

4.2) Pesquisa Bibliográfica

Para a pesquisa bibliográfica, foi utilizado o motor de busca da Pubmed entre junho de 2019 e fevereiro de 2020. Foram utilizadas como palavras-chave: *CD4/CD8 ratio, HIV, cardiovascular risk, atherosclerosis, intima-media thickness, Framingham risk Score, SCORE*. Foram excluídos artigos com mais de 10 anos.

4.3) Amostra

Foram selecionados de forma consecutiva por amostra de conveniência 79 doentes caucasianos do sexo masculino portadores de VIH-1, com idade inferior a 65 anos, sem história de doença cardiovascular, entre todos os doentes medicados com terapêutica ART por mais de dois anos, e que compareceram à consulta de seguimento de imunodepressão do Hospital de Santa Maria (HSM) no decorrer do ano de 2019.

Dos 79 doentes contactados e devidamente informados que aceitaram participar desta investigação, apenas 49 compareceram para a realização do exame.

4.4) Dados Laboratoriais

Foram colhidos e analisados os valores de TCD4 e TCD8 dos últimos 5 anos prévios à realização do exame de imagem (um valor por cada ano), sendo calculado o rácio CD4/CD8 a partir destes valores, com o objetivo de analisar a evolução dos rácios ao longo do tempo.

Também foram recolhidos os valores de colesterol total, HDL e a virémia de cada um dos doentes nas avaliações laboratoriais próximas à data do exame de imagem.

4.5) Escalas de risco Cardiovascular

Os participantes selecionados que se apresentaram responderam a um questionário com o objetivo de avaliar fatores de risco cardiovasculares (hipertensão, diabetes, hábitos tabágicos com quantificação das Unidades de Maço por Ano (UMA), e existência de história prévia de eventos cardiovasculares).

Calculou-se o risco cardiovascular através dos dados laboratoriais e de dados aferidos através do questionário, utilizando a escala de risco de Framingham (FRAM) disponível em calculadora online, e a Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), através da tabela disponível online.

4.5.1) A escala de risco de Framingham (FRAM)

De entre os vários modelos disponíveis, optámos por utilizar o *Hard Coronary Heart Disease 10-year risk*, aplicável em doentes sem história prévia de eventos cardiovasculares, claudicação intermitente ou diabetes, com idades entre 30-79 anos. O risco cardiovascular global no período de 10 anos é calculado com base na idade, colesterol total, HDL-colesterol, pressão arterial sistólica, tratamento de hipertensão e status de hábitos tabágicos.

Os indivíduos que se identificaram em questionário como ex-fumadores foram marcados como não fumadores na calculadora, uma vez que só havia as opções fumador e não fumador.

4.5.2) Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)

A norma da Direção Geral de Saúde (DGS) portuguesa recomenda a avaliação do risco cardiovascular através da aplicação do SCORE, em indivíduos com idade entre os 40 e 65 anos, inclusive. Esta escala utiliza como variáveis o sexo, a idade, a pressão arterial sistólica e o colesterol total para estimar a probabilidade da ocorrência de doença cardiovascular fatal no período de 10 anos ²⁰.

A avaliação é feita através de uma tabela interativa adaptada ao país, sendo que em Portugal se utiliza a tabela de baixo risco.

De ressaltar que doentes que apresentem determinadas comorbilidades, como diabetes mellitus tipo 1 ou 2 com lesão de órgão-alvo, doença renal crónica grave ou que tenham história prévia de doença cardiovascular aterosclerótica, independentemente do território afetado, são automaticamente classificados como de risco muito alto ($\geq 10\%$). Se o doente tiver diabetes mellitus tipo 1 ou 2 sem outros fatores de risco ou lesão de órgão-alvo, doença renal crónica moderada ou outros fatores de risco isolados muito elevados (como hipertensão de grau 3 ou dislipidemia familiar), será automaticamente classificado como sendo de alto risco (5-10%) ²⁰.

4.6) Avaliação dos vasos por ultrassonografia

Foi efetuado estudo por Eco-Doppler codificado a cores da circulação carotídea e vertebral extracraniana, utilizando sonda L 4-7 MHz; e da circulação carotídea e vertebro-basilar intracraniana por via transtemporal e suboccipital, utilizando para tal uma sonda pulsátil de 2 MHz; de modo a avaliar a permeabilidade, morfologia, velocidade de fluxo, e efetuar o cálculo do índice de pulsabilidade (IP) das artérias intracranianas e a espessura íntima-média carotídea (EIMC).

A EIMC é obtida através de um padrão de dupla linha visualizado na ecografia de imagem longitudinal ²¹. As placas ateroscleróticas são definidas imagiologicamente como

estruturas focais que provocam protusão no lúmen arterial de pelo menos 0,5 mm ou 50% do valor da EIMC; ou uma EIMC > 1,5 mm medido na interface íntima-lúmen até a média-adventícia. Um valor da EIMC aumentado, mesmo sem a presença de placas, permanece um marcador significativo do aumento do risco CV, e um preditor fiável do aparecimento de placas²¹.

Considerámos a existência de placa de aterosclerose para uma EIMC superior a 0,89 (limite utilizado no Departamento de Ecossonografia do HSM, CHULN).

O IP foi proposto por Goslin e King como medida da variabilidade da velocidade do fluxo sanguíneo nos vasos, sendo calculado através da diferença entre o pico da velocidade sistólica e o mínimo da velocidade telediastólica, dividido pela velocidade média do fluxo. ($IP = (Q_{max} - Q_{min})/Q_{mean}$). Tem sido demonstrada uma correlação entre o valor do IP e a presença de estenose, perda de elasticidade da parede arterial, assim como a presença de aneurismas e de hemorragia intracerebral aguda²².

O IP é considerado normal entre 0,8 e 1,1; sendo que índices superiores revelam inelasticidade arterial.

Os técnicos que efetuaram os exames foram considerados como idênticos nos resultados em estudo prévios.

5) Resultados

A análise estatística foi realizada utilizando o Excel e o programa IBM SPSS Statistics 26.

5.1) Caracterização da população

5.1.1) Idade e tempo de infeção

A média de idades dos indivíduos foi de $50,84 \pm 6,4$ anos, com valor mínimo de 37 anos e máximo de 62 anos. Relativamente ao tempo de infeção, obtivemos uma média de $21,43 \pm 4,44$ anos, com valor mínimo de 9 anos e máximo de 27 anos (tabela 1).

Tabela1- Análise descritiva do tempo de infecção e idade da amostra.

	Nº de indivíduos	Mínimo	Máximo	Média	Erro Desvio
Tempo de infecção	49	9,00	27,00	21,4286	4,43941
Idade	49	37	62	50,84	6,362

5.1.2) Características laboratoriais

Laboratorialmente a amostra apresentava, à data do exame de imagem, um valor médio de células TCD4+ de $697,97 \pm 344,66$ células/ μ L, com valor máximo de 1693,4 e mínimo de 60,1 células/ μ L (tabela 2). Cinco doentes (10,2%) apresentavam uma contagem de células TCD4+ < 200 células/mL, 10 doentes (20,41%) uma contagem entre 200 e 500 células/mL, e 34 (69,39%) dos doentes apresentavam valores de TCD4+ > 500 células/mL. (tabela 3).

Em relação à contagem de células TCD8+, apresentavam uma média de $891,48 \pm 359,83$ células/ μ L, com mínima de 258,7 e máximo de 1969,9 células/ μ L (tabela 2).

Tabela 2- Análise descritiva da contagem de células TCD4+ e TCD8+.

	Nº de indivíduos	Mínimo	Máximo	Média	Erro desvio
CD4	49	60,1	1693,4	697,967	344,6637
CD8	49	258,7	1969,9	891,476	359,8334

Tabela 3- nº de doentes de acordo com a contagem de TCD4+ e de acordo com o rácio CD4/CD8.

Contagem de células TCD4+ (células/mL)	Nº de indivíduos
CD4 < 200	5
200 < CD4 < 500	10
CD4 > 500	34
TOTAL	49

À data do exame de imagem, 40 doentes (81,63%) apresentavam carga viral não detetável, e 9 doentes apresentavam uma carga viral < 25 cópias/ mL (tabela 4).

Tabela 4- Análise descritiva da carga viral da amostra.

Carga viral (cópias/mL)	Frequência Absoluta	Frequência relativa (%)
<20	6	12,24
21	2	4,08
25	1	2,04
Não detetável	40	81,63

5.1.3) Fatores de risco Cardiovascular

Relativamente aos fatores de risco cardiovasculares, 14 (28,57%) doentes revelam ter hipertensão arterial, e 5 (10,20%) *diabetes mellitus tipo 2*. Considerando dislipidemia para um colesterol total > 190 mg/dL, 25 (51%) doentes apresentavam dislipidemia, com valores de colesterol total da amostra de $194,33 \pm 38,00$ mg/dL; com um mínimo de 129 mg/dL e um máximo de 299 mg/dL. Quanto ao colesterol-HDL, apresentavam em média $46,04 \pm 12,73$ mg/dL, com um mínimo de 26 mg/dL e máximo de 81 mg/dL (tabela 5).

Relativamente aos hábitos tabágicos, 16 (32,65%) doentes eram fumadores ativos, com carga tabágica média de $27,65 \pm 14,34$ Unidades de Maço por Ano (UMA), sendo a carga mínima de 2 UMA e máxima de 64 UMA. Dezoito (36,73%) doentes eram ex-fumadores, e 15 (30,61%) doentes afirmaram nunca ter fumado (tabela 5).

Tabela 5- Descrição dos fatores de risco cardiovasculares colhidos através de questionário.

HTA total	14 (28,57%)			
DM total	5 (10,20%)			
Dislipidemia total	25 (51%)			
Colesterol Total (mg/dL)	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-Padrão
	129,00	299,00	194,33	38,00
HDL (mg/dL)	26,00	81,00	46,04	12,73
Carga Tabágica (UMA)	2,00	64,00	27,65	14,34
Tabagismo	Fumador	Ex-fumador	Nunca fumou	
	15 (30,61%)	18 (36,73%)	16 (32,65%)	

5.1.4) Escalas de risco Cardiovascular (SCORE e FRAM), EIMC e IP

Não foi possível calcular o SCORE a um dos doentes, uma vez que apresentava 37 anos e esta escala só se aplica a indivíduos entre os 40 e 65 anos²⁰. Os doentes diabéticos foram classificados como sendo de muito alto risco (≥ 10), pois eram simultaneamente fumadores, ou apresentavam valores de pressão arterial sistólica, idade ou valores de colesterol total que justificassem esta classificação.

A amostra apresentava um valor médio para o SCORE de $3,50 \pm 3,525$, com valor mínimo de 0 e máximo de 12 (tabela 6).

Quando dividimos em grupos de risco de acordo com a DGS, obtivemos 26 indivíduos (54%) de baixo risco (SCORE < 3), 11 (30%) de risco intermédio (com SCORE ≥ 3 e ≤ 4); 4 (8%) de risco alto (com SCORE ≥ 5 e ≤ 9); e 7(16%) indivíduos de risco muito alto (com SCORE ≥ 10) (tabela 7).

Não foi possível calcular o Framingham para 5 indivíduos, uma vez que apresentavam *diabetes mellitus* tipo 2. O Framingham revelou um valor médio de $12,68 \pm 7,04$, com valor mínimo de 4,50 e máximo de 39,43 (tabela 6).

A EIMC apresentava valor médio de $0,828 \pm 0,145$, com valor mínimo de 0,440 e máximo de 1,085. O IP, por sua vez, revelou um valor médio $0,909 \pm 0,138$, com valor mínimo de 0,495 e máximo de 1,180 (tabela 6).

Pelos valores utilizados no CHULN, considera-se a existência de placa aterosclerótica para uma EIMC > 0,89; e o IP é considerado normal entre 0,8 e 1,1. Como estudos anteriores realizados pelo Dr António Lacerda sugeriram a utilização de um valor *cut-off* mais baixo para o IP, consideraremos um valor de IP aumentado para valores > 0,9*.

Verificou-se que da totalidade da amostra, 15 (30,6%) indivíduos apresentavam IP $\geq 0,9$ e 34 (69,4%) um IP < 0,9. Relativamente à EIMC, verificou-se que 31 (63,3%) indivíduos apresentavam EIMC $\geq 0,89$; e 18 (36,7%) uma EIMC < 0,89 (tabela 8).

*Lacerda, AP – Comunicação pessoal 2018

Tabela 6- Análise descritiva das escalas de risco cardiovascular (SCORE e Framingham) e dos valores de IP e EIMC.

	Nº de indivíduos	Mínimo	Máximo	Média	Erro desvio
SCORE	48	0	12	3,50	3,525
FRAM	44	4,50	39,43	12,6802	7,04317
EIMC	49	,4950	1,1800	,909286	,1379991
IP	49	,4400	1,0850	,827755	,1449463

Tabela 7- Número de indivíduos por grupos de risco do SCORE.

SCORE (%)	Frequência Absoluta	Frequência Relativa (%)
Baixo (<3%)	26	54,17
Moderado (3-4%)	11	29,92
Alto (5-9%)	4	8,33
Muito alto (>=10%)	7	15,58
Não calculável	1	2,04
Total	49	100

Tabela 8- Número de indivíduos por categoria de Espessura Íntima-Média Carotídea (EIMC) e Índice de Pulsatibilidade (IP).

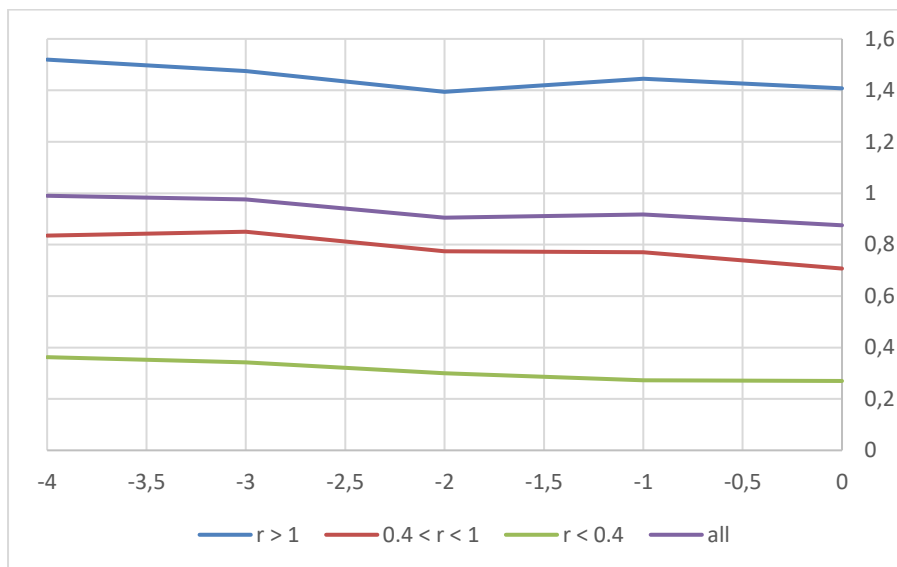
Categorias de EIMC e IP	Nº de indivíduos
EIMC <0,89	18 (36,7%)
EIMC >=0,89	31 (63,3%)
IP <0,9	34 (69,4%)
IP >=0,9	15 (30,6%)

5.1.5) O Rácio CD4/CD8

Procedemos ao cálculo do rácio CD4/CD8 para os últimos 5 anos e pela análise visual dos valores obtidos, assim como pela visualização do gráfico de médias do rácio ao longo do tempo (gráfico 1), verifica-se que os doentes tendem a manter-se dentro de um mesmo grupo de acordo com o seu rácio, ou seja, os doentes que apresentavam rácio muito baixo (< 0,4) há cinco anos ainda permanecem neste grupo no momento do estudo; os que apresentavam rácio normalizado há cinco anos ainda têm de momento rácios

normalizados, e os indivíduos com valores intermédios do rácio mantiveram igualmente estes valores.

Gráfico 1- Evolução da média dos rácios ao longo dos anos, de toda a população (roxo), para o grupo com rácio $\geq 1,0$ (azul); entre 1,0 e 0,4 (laranja) e $\leq 0,4$ (verde).



Considerámos o valor do rácio CD4/CD8 mais próximo à realização do exame de imagem para analisar a amostra, sendo o seu valor médio de $0,875 \pm 0,509$; com um mínimo de 0,073 e máximo de 2,483 (tabela 9).

Dividindo a amostra em três categorias do rácio, verificou-se que 10 (20,41%) doentes apresentavam rácio muito baixo ($< 0,4$); 18 (36,73%) rácio normalizado ($\geq 1,0$); e 21 doentes (42,86%) apresentavam rácio intermédio (0,4 a 1,0). (tabela 10).

Tabela 9- Análise descritiva do rácio CD4/CD8.

	Nº indivíduos	Mínimo	Máximo	Média	Erro-desvio
Rácio CD4/CD8	49	0,073	2,483	0,875	0,509

Tabela 10- Número de indivíduos por categoria do rácio CD4/CD8.

Rácio CD4/CD8	Nº de indivíduos
$\leq 0,4$	10
0,4 a 1,0	21
$\geq 1,0$	18
TOTAL	49

5.2) Relações entre as contagens de células TCD4+ e as escalas de risco cardiovascular (SCORE e Framingham)

Verificou-se a existência de uma relação significativa entre o SCORE e a contagem de células TCD4+ ($p = 0,036$), mas não entre o Framingham e a contagem de células TCD4+ ($p = 0,576$). Nos gráficos de dispersão é possível observar a relação de declive positivo entre estas variáveis.

Gráfico 2- Dispersão simples com linha de ajuste para os valores do SCORE e contagem de células TCD4+

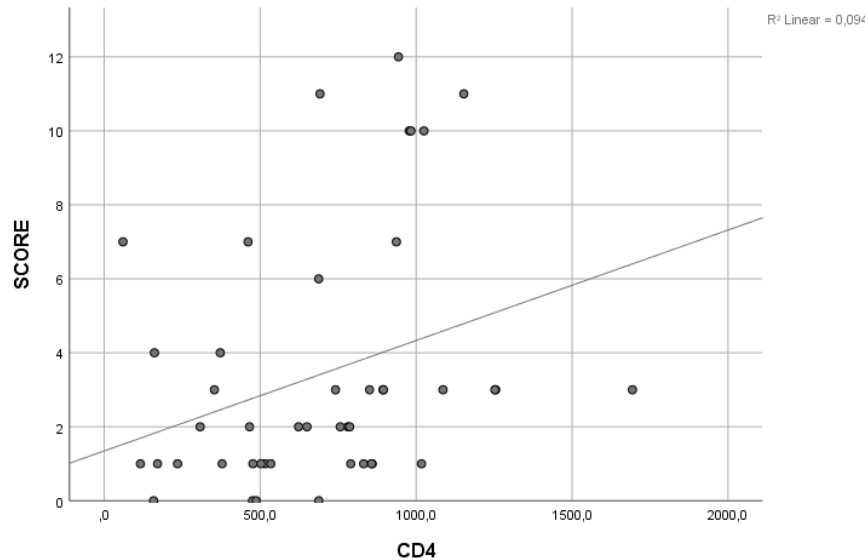
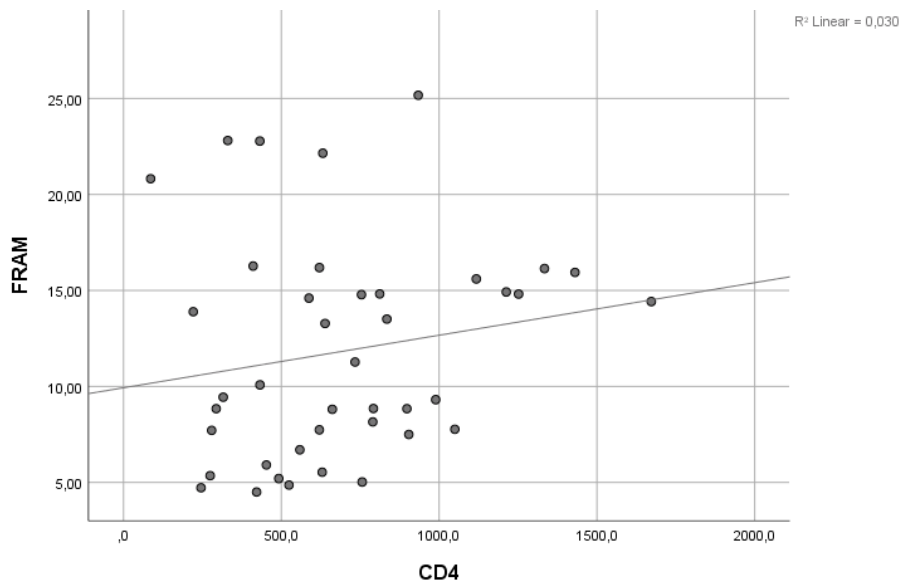


Gráfico 3- Dispersão simples com linha de ajuste para os valores do Framingham e contagem de células TCD4+



5.3) Relações entre as contagens de células TCD8+ e as escalas de risco cardiovascular (SCORE e Framingham)

Não se verificou uma relação estatisticamente significativa entre o SCORE e a contagem de células TCD8+ ($p = 0,301$), ou entre o Framingham e a mesma contagem de células TCD8+ ($p = 0,767$).

Gráfico 4- Dispersão simples com linha de ajuste para os valores de SCORE e TCD8+

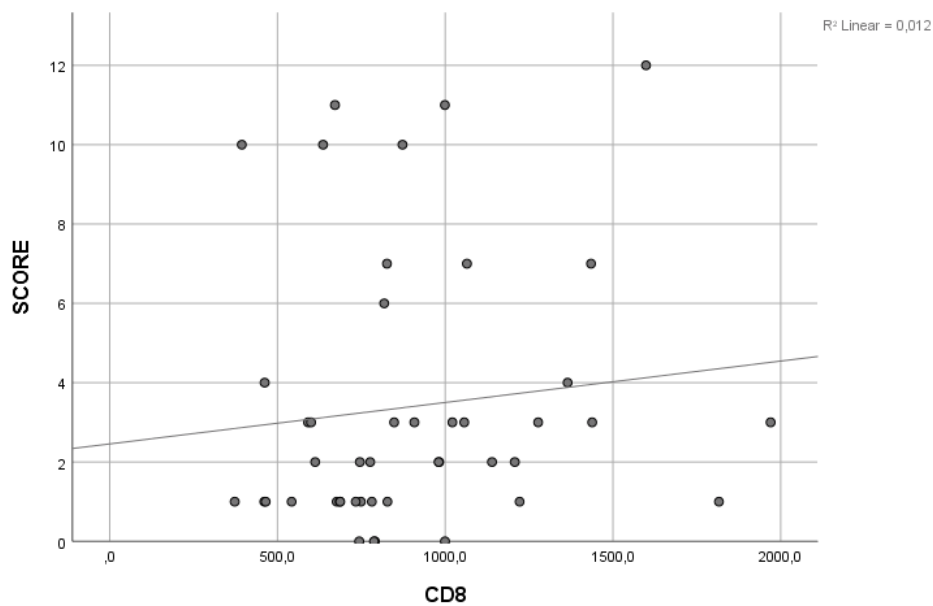
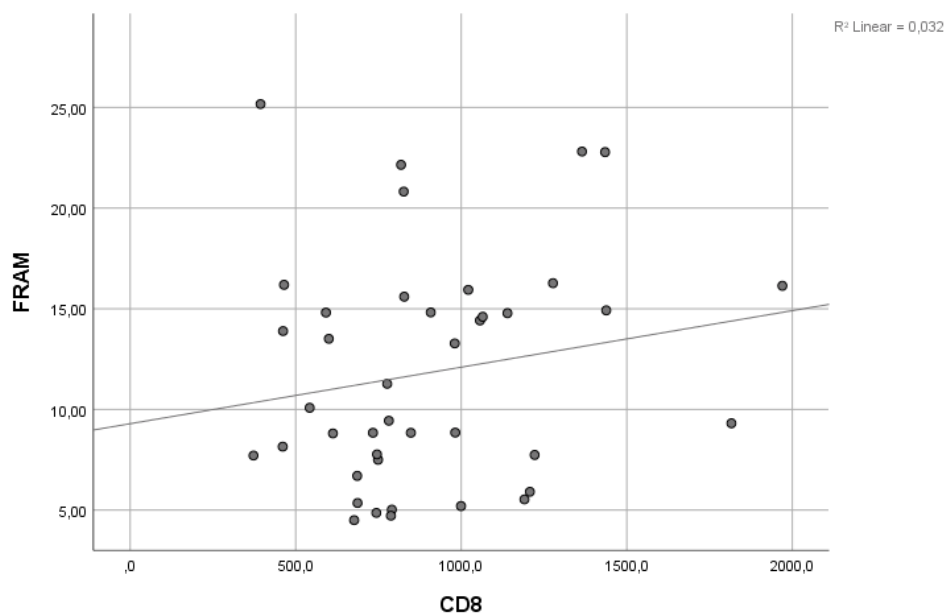


Gráfico 5- Dispersão simples com linha de ajuste para os valores de Framingham e TCD8+



5.4) Relações entre as contagens de células TCD4+ e TCD8+ e os dados ultrassonográficos (IP e EIMC)

Pela inspeção visual dos gráficos de dispersão, nota-se uma relação de declive negativo entre a contagem de células TCD4+ e as variáveis IP e EIMC, porém, esta relação não se mostrou significativa (IP ($p = 0,386$); EIMC ($p = 0,148$)).

Gráfico 6- Dispersão simples com linha de ajuste para os valores de IP e TCD4+

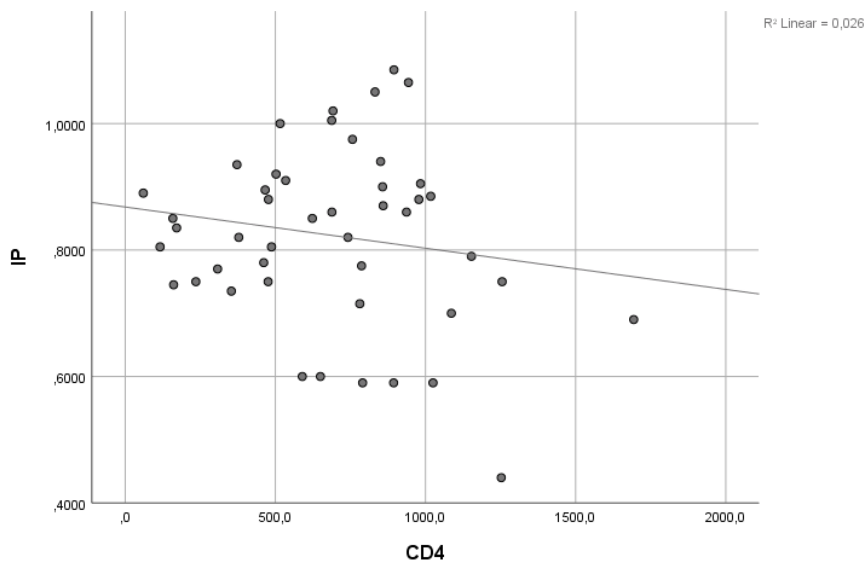
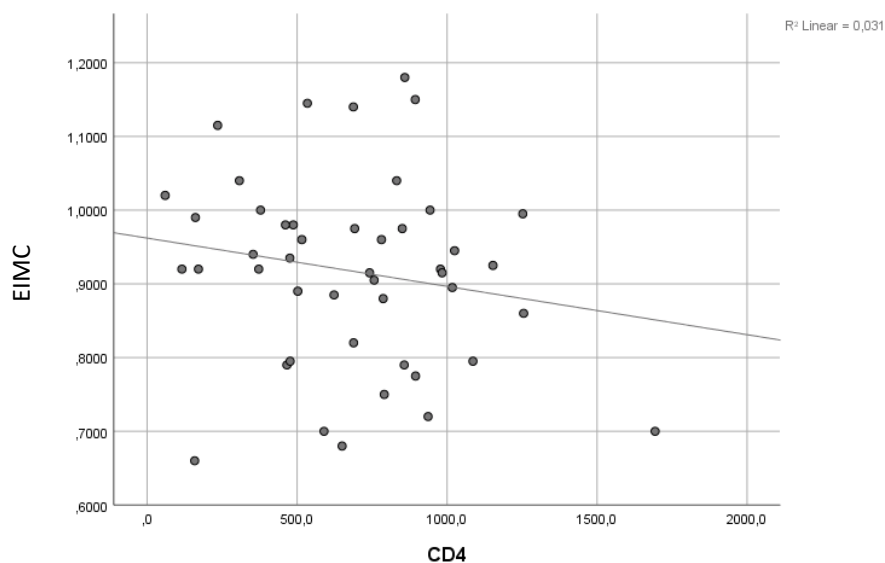


Gráfico 7- Dispersão simples com linha de ajuste para os valores de EIMC e TCD4+



Relativamente à contagem de células TCD8+, também não se verificou uma relação significativa com as variáveis ultrassonográficas (IP ($p = 0,821$) e EIMC ($p = 0,925$, respetivamente)).

Gráfico 8- Dispersão simples com linha de ajuste para os valores de IP e TCD8+

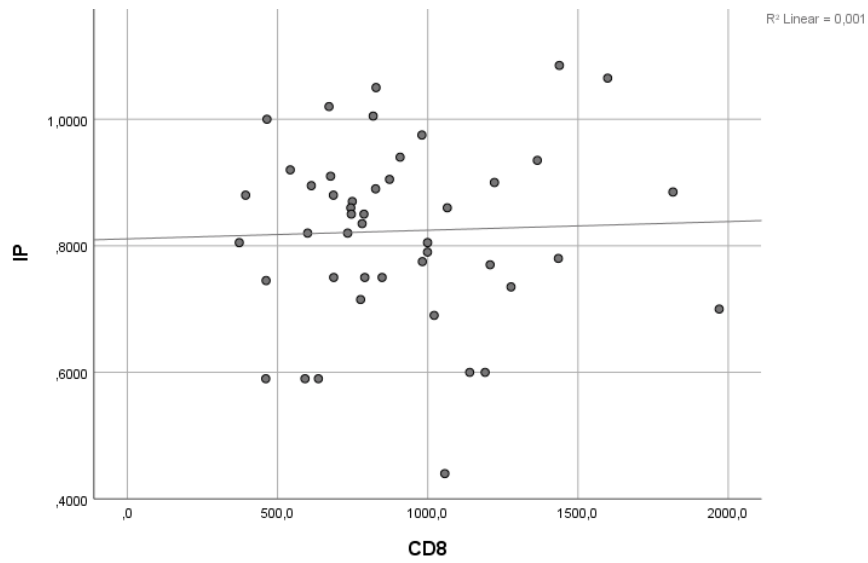
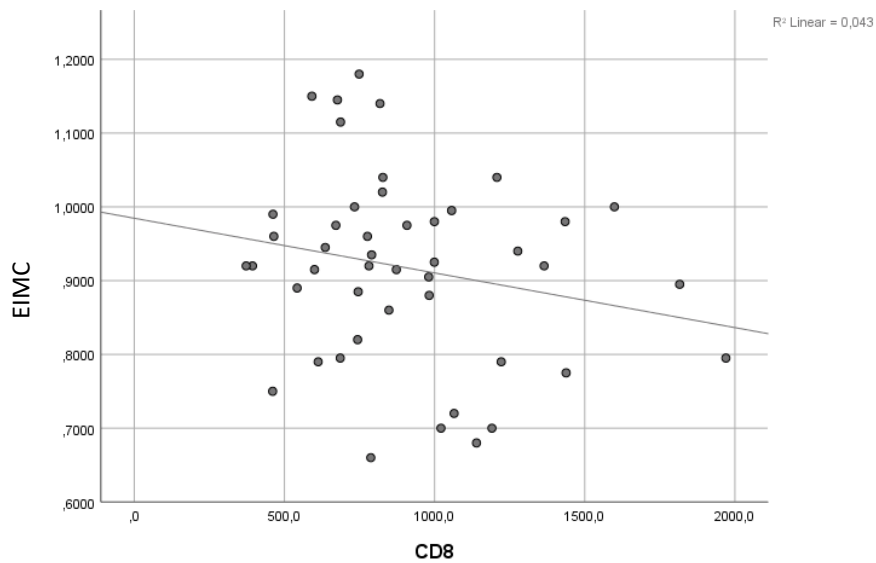


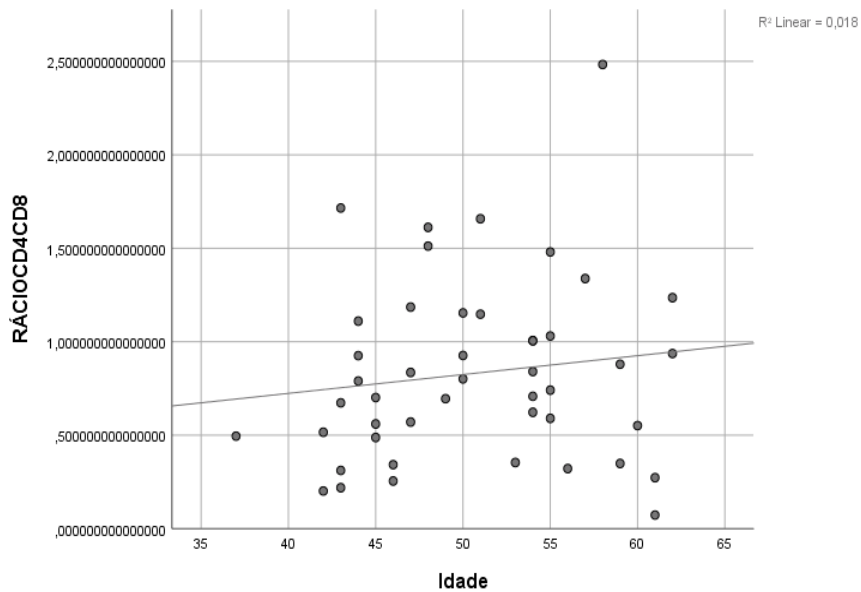
Gráfico 9- Dispersão simples com linha de ajuste para os valores de EIMC e TCD8+



5.5) Relação entre a idade e o Rácio CD4/CD8

Pela inspeção visual, verifica-se uma relação de declive positivo entre a idade e o rácio, apesar da grande dispersão de valores. Esta relação não se mostrou significativa através da correlação de Pearson ($p = 0,694$).

Gráfico 10- Dispersão simples com linha de ajuste para os valores da idade e do rácio CD4/CD8



5.6) Relação entre o Rácio CD4/CD8 e as escalas de risco (SCORE e Framingham)

Pela análise visual dos gráficos, verifica-se uma grande dispersão dos valores. A correlação entre o rácio e o SCORE não é significativa ($p = 0,094$), assim como entre o rácio e o Framingham ($p = 0,111$).

Gráfico 11- Dispersão simples com linha de ajuste para os valores de SCORE e rácio CD4/CD8

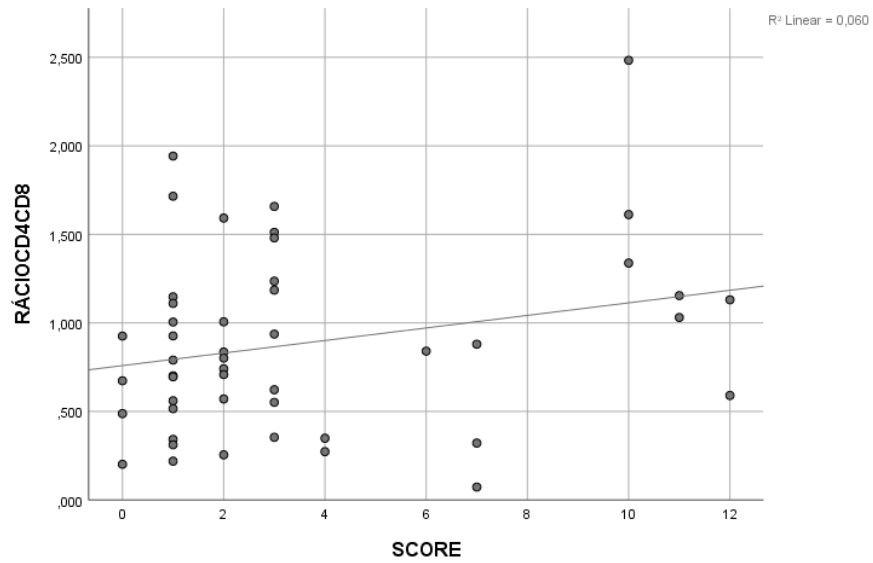
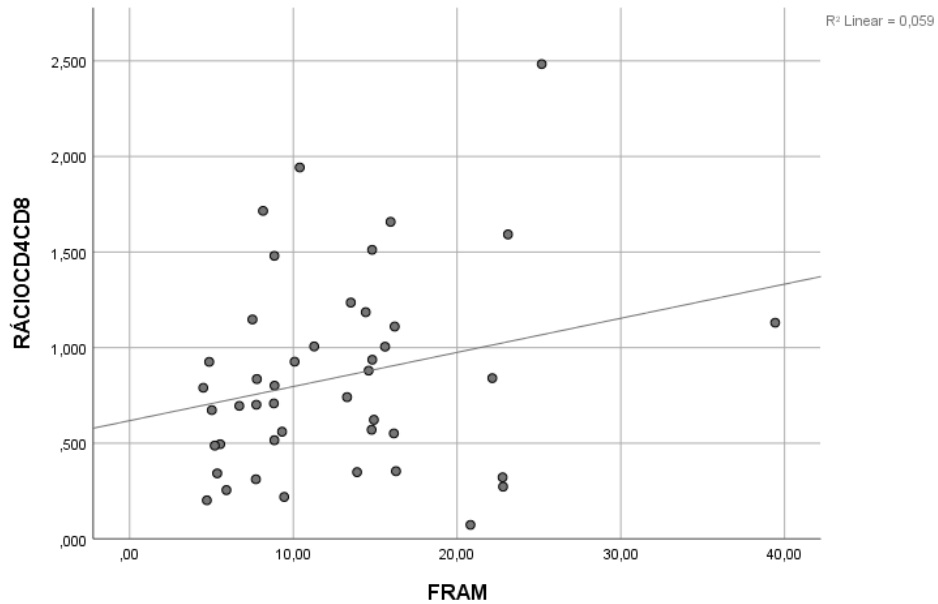


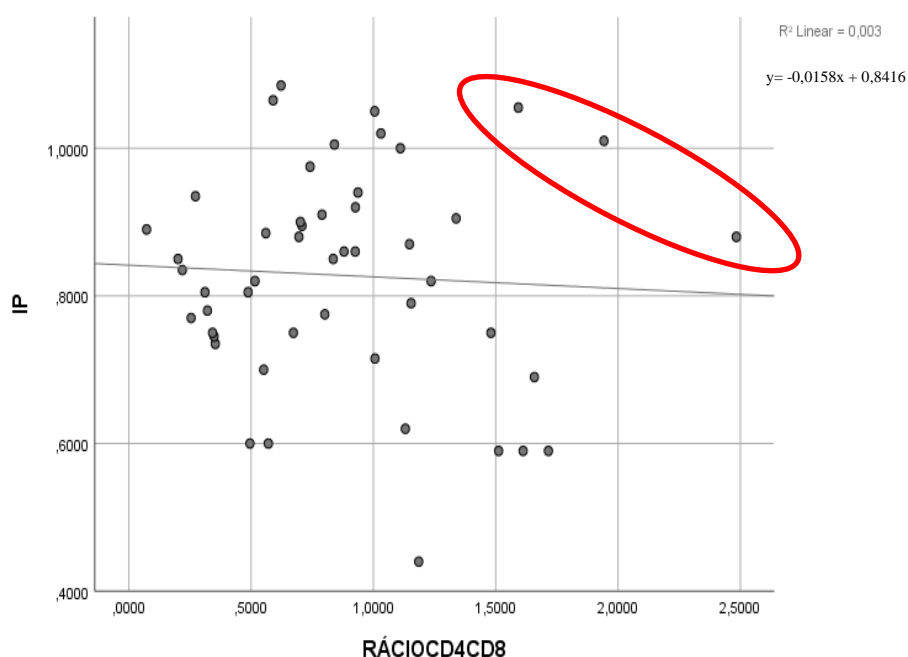
Gráfico 12- Dispersão simples com linha de ajuste para os valores de Framingham e rácio CD4/CD8



5.7) Relação entre o Rácio CD4/CD8 e os dados ultrassonográficos (IP e EIMC)

Foi testada a possível existência de uma relação de causalidade entre o Rácio CD4/CD8 e as variáveis ultrassonográficas IP e EIMC. Pela inspeção visual à relação entre o CD4/CD8 e o IP, é possível antever uma relação de declive negativo, identificam-se 3 doentes com um padrão anómalo por terem IPs muito elevados face ao rácio CD4/CD8. Estes 3 *outliers* são retirados da análise.

Gráfico 13- Dispersão simples com linha de ajuste para os valores de IP e rácio CD4/CD8. A vermelho estão assinalados os casos *outliers* que foram posteriormente excluídos.



Seguidamente analisaram-se as correlações entre as duas variáveis alvo e as potenciais variáveis explicativas. O rácio CD4/CD8 apresenta correlações negativas com o EIMC e o IP, ainda que no primeiro caso esta relação não seja estatisticamente significativa ($p = 0,68$). Já a correlação entre o rácio e o IP é mais expressiva e significativa, ainda que apenas para $p < 0,10$.

Tabela 11- Correlações através do coeficiente de Pearson entre o rácio, as variáveis ultrassonográficas EIMC e IP, e as escalas de risco cardiovascular SCORE e Framingham

Coeficientes de Correlação de Pearson					
	Rácio CD4/CD8	SCORE	FRAM	EIMC	IP
Rácio CD4/CD8	1.00000	0.21398	0.09497	-0.06103	-0.24922
	--	0.1581	0.5547	0.6870	0.0949
	45	45	41	46	46
SCORE	0.21398	1.00000	0.87791	-0.06954	0.03110
	0.1581	--	<.0001	0.6499	0.8393
	45	45	40	45	45
FRAM	0.09497	0.87791	1.00000	-0.19119	-0.03932
	0.5547	<.0001	--	0.2311	0.8072
	41	40	41	41	41
EIMC	-0.06103	-0.06954	-0.19119	1.00000	0.23024
	0.6870	0.6499	0.2311	--	0.1237
	46	45	41	46	46
IP	-0.24922	0.03110	-0.03932	0.23024	1.00000
	0.0949	0.8393	0.8072	0.1237	--
	46	45	41	46	46

Seguidamente, testou-se a possível causalidade entre o rácio CD4/CD8 e IP através do modelo de regressão linear múltipla. Toma-se como variável explicativa o rácio CD4/CD8 e inclui-se o SCORE como variável de controlo.

Tabelas 12 e 13 - Avaliação da causalidade entre o rácio e o IP pelo modelo de regressão linear múltipla, com o SCORE como variável de controlo

R-quadrado	Coef. Var	Root MSE	IP médio
0.089379	16.67570	0.137167	0.822556

Variável	Estimativa	Erro-Padrão	t Value	Pr > t
Interceção	0.8910757434	0.04623856	19.27	<.0001
Rácio CD4/CD8	-.1013240642	0.05017653	-2.02	0.0499
SCORE	0.0038825666	0.00608160	0.64	0.5267

Estima-se que o impacto do rácio CD4/CD8 sobre o IP seja de -0,10; sendo o impacto estatisticamente significativo para $p < 0,05$. A correlação de apenas 21% entre o rácio e o SCORE afasta problemas de multicolinearidade.

Foram realizados testes à normalidade dos resíduos, que confirmam a normalidade dos mesmos.

Outro aspeto a ter em conta é que a inspeção visual dos dados deixa antever que a relação entre o rácio e o IP possa não ser linear. De facto, essa relação parece ser mais intensa quando os valores do rácio são mais baixos (até 0,4) atenuando-se à medida que estes aumentam. Por este motivo, foi testado um modelo de efeito não linear (por ramos) que confirma a existência de declives diferenciados ao longo da escala de valores do rácio e um aumento da capacidade explicativa do modelo.

Tabelas 14 e 15- Avaliação da causalidade entre o rácio e o IP através de um modelo não linear, com o SCORE como variável de controlo.

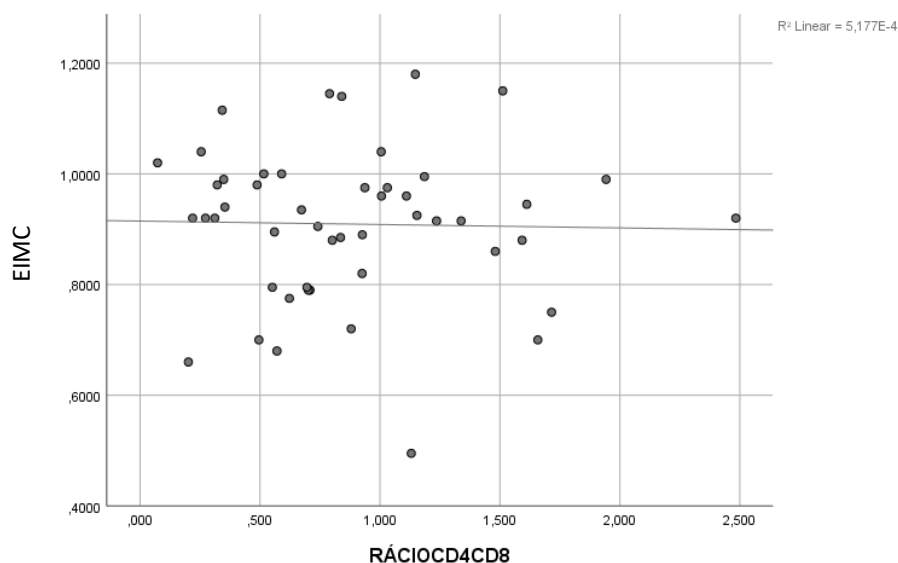
R-quadrado	Coef. Var.	Variância	IP médio
0.214279	15.67770	0.128958	0.822556

Variável	Estimativa	Erro padrão	t Value	Pr > t
Intercept	0.9962408042	0.05988905	16.63	<.0001
RÁCIOCD4CD8	-.7234194308	0.24820383	-2.91	0.0057
SCORE	0.0047504140	0.00572773	0.83	0.4117
RÁCIOCD4CD8*cat2 0.00	0.5274017635	0.20658746	2.55	0.0145
RÁCIOCD4CD8*cat2 1.00	0.0000000000	.	.	.

Estima-se assim que para valores de CD4CD8 abaixo de 0,4 o impacto do rácio no IP seja de -0,72 ($p < 0,01$) após o que esse impacto se atenua para -0,19 ($p < 0,05$) continuando, no entanto, a ser estatisticamente significativo. Tal observação ainda não tinha sido constatada em estudos anteriores. A análise residual continua a confirmar a normalidade dos resíduos, conforme esperado.

Quanto à relação entre o rácio CD4/CD8 e a EIMC, a inspeção visual deixa antever que não seja significativa.

Gráfico 14- Dispersão simples com linha de ajuste entre os valores de EIMC e o rácio CD4/CD8.



Como esperado, a estimativa do modelo de regressão múltipla não revela impacto significativo do rácio sobre o EIMC.

Tabelas 16 e 17- Avaliação da causalidade entre o rácio e a EIMC pelo modelo de regressão linear múltipla, com o SCORE como variável de controlo

R-Quadrado	Coef. Var.	Variância	EIMC médio
0.010441	15.61974	0.142539	0.912556

Variável	Estimativa	Erro-padrão	t Value	Pr > t
Intercept	0.9404716891	0.04804944	19.57	<.0001
RÁCIOCD4CD8	-.0254305469	0.05214164	-0.49	0.6283
SCORE	-.0021374481	0.00631978	-0.34	0.7369

6) Discussão

Esperava-se que os doentes com rácio CD4/CD8 normalizado (>1,0) apresentassem um menor risco cardiovascular, consequentemente com menores alterações da morfologia e funcionalidade das paredes dos vasos, comparativamente aos doentes com um rácio diminuído (< 1,0). Previa-se, ainda, que os indivíduos com rácio muito baixo (< 0,4) apresentassem maior risco cardiovascular, e consequentemente mais repercussões a nível dos vasos sanguíneos.

6.1) O rácio e a EIMC

A Espessura Íntima-Média Carotídea (EIMC) permite objetivar a presença de aterosclerose subclínica e predizer futuros eventos cardiovasculares na população em geral²¹. Enquanto alguns estudos mostraram que os indivíduos infetados pelo VIH tendencialmente apresentam uma maior EIMC comparativamente aos não infetados^{12,23-25}; outros^{9,26,27} não conseguiram demonstrar a existência desta relação, pelo que o tema permanece controverso.

O presente trabalho não evidenciou uma relação estatisticamente significativa entre o valor do rácio CD4/CD8 e a EIMC, verificando-se uma grande dispersão dos valores pela análise visual.

Sabe-se que os indivíduos infetados pelo VIH apresentam mais placas não calcificadas, e que o desenvolvimento de alterações endoteliais com espessamento arterial é multifactorial, sendo não foram tidos em consideração neste estudo alguns fatores que poderiam alterar os valores da EIMC, nomeadamente a terapêutica com Estatinas e outros fármacos capazes de influenciar a lipidémia e a formação de placas, assim como a presença de co-infeções e de outras doenças crónicas não cardiovasculares.

Alguns estudos prévios²⁸ apenas verificaram diferenças nos valores de EIMC nos doentes com idades mais jovens (6-29 anos), nos quais a presença de infeção pelo VIH estava associada a um valor mais elevado da EIMC. Apesar de se ter restringido a idade da amostra para doentes com menos de 65 anos, o doente mais novo tinha 37 anos. Nesta faixa etária, é possível que o peso dos fatores de risco tradicionais já sejam mais preponderantes do que a infeção pelo VIH, não se tendo encontrado diferenças entre os indivíduos com infeção melhor ou pior controlada (de acordo com o rácio).

*Schoepf et al.*¹⁰ refere que a angiografia coronária por TC é o método de imagem mais promissor na avaliação do risco cardiovascular em doentes infetados pelo VIH, particularmente em indivíduos com idade inferior a 50 anos, nos quais as lesões ateroscleróticas são maioritariamente não-calcificadas, pelo que estudos posteriores poderão utilizar métodos de imagem mais informativos.

6.2) O rácio e o IP

O IP elucida acerca da elasticidade e vasomotricidade dos vasos, estando alterado em caso de alterações endoteliais que podem ou não cursar com a presença de espessamento da parede por placas (com conseqüente aumento da EIMC) ²². Neste sentido, prevê-se que um aumento do risco cardiovascular seja acompanhado por um aumento do IP, indicando a inelasticidade dos vasos; e que um menor risco cardiovascular, por sua vez, seja representado por valor do IP normal/baixo.

Observou-se a existência de uma relação de declive negativo entre o rácio CD4/CD8 e o IP. Pela observação do gráfico de dispersão, tornou-se óbvia a existência de três indivíduos com um padrão anómalo de IP (muito elevado face ao rácio). Este padrão anómalo poderá ser explicado pela existência de outras comorbilidades que não foram apuradas no presente estudo, como a presença de doença renal crónica, doenças metabólicas ou outras infeções que podem contribuir para alterações endoteliais. Ao excluir estes *outliers*, verificou-se que a relação entre o rácio e o IP é estatisticamente significativa, mesmo com ajuste para fatores de risco cardiovascular tradicionais (usando o SCORE como variável de controlo). Verificou-se, ainda, que esta relação não é linear, tornando-se mais intensa para valores mais baixos do rácio CD4/CD8, e atenuando-se à medida que o rácio se aproxima de valores normais ($> 1,0$).

Estes achados apontam a importância do rácio CD4/CD8 como um marcador mais sensível para a avaliação de alterações vasculares subclínicas do que a contagem de células TCD4+, uma vez que a sua relação com o IP não foi estatisticamente significativa.

Os resultados permitem concluir que uma pior recuperação imunitária, traduzida por um rácio CD4/CD8 mais baixo, poderá acompanhar-se de alterações funcionais do endotélio mais acentuadas, possivelmente por manutenção de um processo inflamatório crónico menos controlado, mesmo sem a presença de placas; enquanto a normalização do rácio parece estar associada a menos alterações endoteliais subclínicas. Neste sentido, o IP parece ser mais importante do que a EIMC no sentido de apontar a existência de alterações vasculares subclínicas em doentes infetados pelo VIH, valor este que ainda não foi descrito em estudos prévios.

6.3) Relação entre a contagem de células TCD4+, TCD8+, as escalas de risco cardiovascular e os dados ultrassonográficos

A contagem de células TCD4+ é um marcador utilizado nas consultas de seguimento dos doentes infetados pelo VIH. O presente estudo verificou a presença de uma relação de declive positivo e estatisticamente significativa entre o SCORE e a contagem de células TCD4+, o que à primeira vista poderá parecer um contra senso (maior risco cardiovascular em doentes com melhor recuperação imunológica), mas que poderá ser explicado por serem os doentes mais velhos (consequentemente com uma maior pontuação no SCORE) e com mais tempo de terapêutica ART, apresentando consequentemente uma melhor recuperação da contagem de células TCD4+.

Não se verificou, no entanto, uma relação significativa entre a contagem de células TCD4+ e os parâmetros ultrassonográficos (IP e EIMC), ao contrário da teoria suportada por *D'Ascenzo et al*²⁹ e *Duarte et al*³⁰, em que uma contagem mais baixa de células TCD4+ estaria associada a um maior desenvolvimento de aterosclerose coronária, particularmente à custa de placas não calcificadas. De facto, a relação entre a contagem de células TCD4+ e o risco cardiovascular parece menos significativo quando há preservação imune, mostrando-se mais relevante para contagens <200 cél/ μL ³.

Relativamente à contagem de células TCD8+, não se verificou qualquer relação significativa entre esta e as escalas de risco cardiovascular. Também não se verificou uma relação significativa com os parâmetros ultrassonográficos, ao contrário do que foi descrito por outros autores, que encontraram uma relação entre contagens mais elevadas de TCD8+ e a presença de placas ateroscleróticas³.

O facto de as relações entre a contagem absoluta de células TCD4+ e TCD8+ e os marcadores de risco cardiovascular não terem sido significativas, reforça ainda mais o argumento de que o rácio CD4/CD8 é um marcador mais sensível do risco cardiovascular, uma vez que a relação entre o IP e o rácio CD4/CD8 foi estatisticamente significativa para a mesma amostra.

6.4) Críticas ao trabalho

O presente estudo não teve em consideração co-infecções (pelo vírus da hepatite C, CMV, EBV, por exemplo), a presença de doenças crônicas não cardiovasculares (como a doença renal crônica) e genéticas (como a hipercolesterolemia familiar) que poderiam influenciar o risco cardiovascular, tendo sido apenas questionados os antecedentes cardiovasculares. Estudos futuros poderão beneficiar em incluir estas possíveis vieses como critérios de exclusão.

O presente estudo apenas incluiu homens caucasianos, com o objetivo de limitar possíveis fatores não modificáveis do risco cardiovascular como o gênero e a raça. Estudos futuros sobre esta temática poderão incidir sobre estas populações não estudadas.

Sabemos que as classes farmacológicas utilizadas na TARV têm influência na dislipidemia e conseqüentemente no risco cardiovascular. No presente estudo, não consideramos possíveis diferenças do regime ART, assim como outras terapêuticas que também podem influenciar a dislipidemia e o risco cardiovascular.

Uma amostra superior anularia o efeito de dispersão o qual possivelmente impediu que algumas relações se revelassem significativas.

7) Conclusão

Ao nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo a verificar a existência de uma correlação inversa significativa entre o IP e o rácio CD4/CD8, sendo esta relação mais intensa para valores do rácio abaixo de 0,4 (impacto no IP de -0,72, $p < 0,01$); atenuando-se à medida que este rácio se aproxima de valores da normalidade (impacto no IP de -0,19, $p < 0,05$); pelo que a normalização do rácio parece relacionar-se com um menor impacto na disfunção endotelial, avaliada pela medição do IP; havendo uma maior disfunção imunitária e risco cardiovascular nos doentes com rácio mais baixo ($< 0,4$). A relação entre o rácio e a EIMC não se mostrou significativa ($p = 0,68$), pelo que o IP parece ser um melhor marcador ultrassonográfico das alterações vasculares na população infetada pelo VIH.

Verificou-se ainda que em média o rácio CD4/CD8 tende a manter-se constante ao longo do tempo; e que existe uma relação significativa entre a contagem de células TCD4+ e o SCORE ($p < 0,05$).

Estudos futuros poderão levar em consideração a existência de co-infecções, outras doenças crônicas não cardiovasculares e fármacos que possam influenciar o risco cardiovascular. Uma amostra mais numerosa poderia diminuir a dispersão de valores de modo a estabelecer ainda relações mais significativas.

8) Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Dr António Pais de Lacerda, por ter estado sempre disponível a esclarecer dúvidas e pela sua capacidade de tornar qualquer desafio mais leve. Agradeço também ao Dr Robert Badura, que sugeriu a avaliação do rácio CD4/CD8 na sua eventual repercussão cardiovascular destes doentes e forneceu uma seleção de doentes para participar do mesmo; e à Senhora Professora Doutora Emília Valadas, que facilitou o contacto com estes doentes.

Este trabalho não teria sido possível sem a colaboração da técnica Maria Fátima Soares, que incansavelmente reorganizou a agenda e trabalhou para que os doentes selecionados fizessem os exames, nem sem a colaboração do Senhor Professor Doutor Victor Oliveira, que disponibilizou o espaço da NEUROCLIN para que os exames de imagem pudessem ser realizados atempadamente, a quem eu deixo o meu sincero obrigada.

Gostaria também de agradecer ao Nuno Enes, que doentemente me orientou a trabalhar com o Excel da forma mais eficaz possível para a recolha e organização dos dados; assim como à Dra Vanessa Carvalho e ao Dr Ruy Ribeiro, que me orientaram a trabalhar com o SPSS e estiveram sempre disponíveis para esclarecer dúvidas sobre estatística. Por fim mas não menos importante, deixo o meu enorme agradecimento ao Professor Doutor Pedro Coelho, Professor catedrático da Nova IMS, cuja correção permitiu que este trabalho tivesse resultados muito mais organizados e proveitosos.

Gostaria finalmente de agradecer a todos os doentes que aceitaram participar deste estudo, ao projeto GAPIC que apoiou a sua realização; e à minha mãe, Alessandra Lira, que esteve sempre presente a apoiar o meu percurso e crescimento.

9) Bibliografia

1. Ivanov A V, Valuev-elliston VT, Ivanova ON, et al. Oxidative Stress during HIV Infection : Mechanisms and Consequences. 2016; 2016:8910396. doi:10.1155/2016/8910396
2. United Nations Joint Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS Data 2019. 2019:476. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf_aidsinfo.unaids.org.
3. Priscilla Y, David D, Hsue PY. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. 2019; 16(12):745-759. doi:10.1038/s41569-019-0219-9
4. Utama S, Patraiawan P, Dewi A. Correlation of CD4/CD8 Ratio with Carotid Intima-Media Layer Thickness in HIV/AIDS Patients at Sanglah General Hospital, Bali, Indonesia. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(11):1803-1807. doi:10.3889/oamjms.2019.479
5. Bittencourt MS, Peixoto D. Atherosclerosis in HIV patients: A different disease or more of the same? *Atherosclerosis*. 2015;240(2):333-334. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.037
6. Shah AS, Stelzle D, Lee KK, et al. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living with the Human Immunodeficiency Virus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2018;138(11):1100-1112. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033369.Global
7. Chow FC, Regan S, Feske S, Meigs JB, Grinspoon SK, Triant VA. Comparison of ischemic stroke incidence in HIV-infected and non-HIV-infected patients in a US health care system. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60(4):351-358. doi:10.1097/QAI.0b013e31825c7f24
8. Longenecker CT, Sullivan C, Baker J V. Immune activation and cardiovascular disease in chronic HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(2):216-225. doi:10.1097/COH.0000000000000227
9. Fourie CMT, Schutte AE. Early vascular aging in the HIV infected: Is arterial stiffness assessment the ideal tool? *Virulence*. 2017;8(7):1075-1077. doi:10.1080/21505594.2017.1325984
10. Schoepf IC, Buechel RR, Kovari H, Hammoud DA, Tarr PE. Subclinical Atherosclerosis Imaging in People Living with HIV. *J Clin Med*. 2019;8(8):1125. doi:10.3390/jcm8081125
11. Al-Majid F, Shakoor Z, Barry M. Suboptimal Immune Reconstitution among HIV-Infected Saudi Patients following Successful Antiretroviral Treatment. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2019; 2019:1842106 doi:10.1155/2019/1842106
12. Bruno G, Saracino A, Monno L, Angarano G. The revival of an “old” marker: CD4/CD8 ratio. *AIDS Rev*. 2017;19(2):81-88.
13. Saracino A, Bruno G, Scudeller L, Volpe A, Caricato P, Ladisa N ML, G A. Chronic inflammation in a long-term cohort of HIV-infected patients according to the normalization of the CD4:CD8 ratio. 2014; 30(12):1178-1184. doi:10.1089/aid.2014.0080

14. Thornhill J, Inshaw J, Oomeer S, et al. Enhanced normalisation of CD4/CD8 ratio with early antiretroviral therapy in primary HIV infection. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19480. doi:10.7448/IAS.17.4.19480
15. De Salvador-Guillouët F, Sakarovitch C, Durant J, et al. Antiretroviral regimens and CD4/CD8 ratio normalization in HIV-infected patients during the initial year of treatment: A cohort study. *PLoS One.* 2015;10(10):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0140519
16. Castilho JL, Shepherd BE, Koethe J, et al. CD4/CD8 ratio, age, and risk of serious non-communicable diseases in HIV-infected adults on antiretroviral therapy. 2016; 30(6):899-908. doi:10.1097/QAD.0000000000001005.CD4/CD8
17. Leite LHM, Cohen A, Boccara F. HIV infection and aortic stiffness. *Elsevier.* 2017;110(8-9):495-502. doi:10.1016/j.acvd.2017.03.001
18. Chawla Christina Wang Cody Patton Miranda Murray Yogesh Punekar Annemiek de Ruiten Corklin Steinhart A. A Review of Long-Term Toxicity of Antiretroviral Treatment Regimens and Implications for an Aging Population. *Infect Dis Ther.* 2018;7. doi:10.6084/m9.figshare.6170426
19. Han WM, Apornpong T, Kerr SJ, et al. CD4/CD8 ratio normalization rates and low ratio as prognostic marker for non-AIDS defining events among long-term virologically suppressed people living with HIV NCT00411983 NCT 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences. *AIDS Res Ther.* 2018;15(1):1-9. doi:10.1186/s12981-018-0200-4
20. George HM. Avaliação do Risco Cardiovascular. Normas da Direcção Geral da Saúde. <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0052013-de-19032013-jpg.aspx>. Published 2011.
21. PJ Touboul, MG Hennerici, S Meairs, H Adams, P Amarenco, N Bornstein, L Csiba M, Desvarieux, S Ebrahim, R. Hernandez Hernandez, M Jaff, S Kownator, T Naqvi, P Prati T, Rundek, M Sitzer, U Schminke, JC Tardif, A Taylor, E Vicaut and KW. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011): An Update. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-296. doi:10.1159/000343145.Mannheim
22. Avrahami I, Kersh D, Liberzon A. Pulsatility index as a diagnostic parameter of reciprocating wall shear stress parameters in physiological pulsating waveforms. *PLoS One.* 2016;11(11):1-16. doi:10.1371/journal.pone.0166426
23. Lin H, Ding Y, Ning C, et al. Age-specific associations between HIV infection and carotid artery intima-media thickness in China: a cross-sectional evaluation of baseline data from the CHART cohort. *Lancet.* 2019;Volume 6(Issue 12):e860-e868.
24. Msoka TF, Van Guilder GP, van Furth M, et al. The effect of HIV infection, antiretroviral therapy on carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Life Sci.* 2019;235:116851. doi:10.1016/j.lfs.2019.116851
25. Bernal, Enrique; Serrano, Jose; Perez, Ana; Valero, Salvador; Garcia, Eva; Mari'n, Irene; Mun'oz, Angeles; Miguel Gomez Verdu', Jose; Vera, Carmen and Cano A. The CD4 : CD8 ratio is associated with IMT progression in HIV-infected patients on antiretroviral treatment. 2014;17(November):19723.
26. Putcharoen O, Pleumkanitkul S, Chutinet A, et al. Comparable carotid intima-media thickness among long-term virologically suppressed individuals with HIV and those

- without HIV in Thailand. *J virus Erad.* 2019;5(1):23-27.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30800422><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6362911>.
27. Pacheco AG, Grinsztejn B, Da Fonseca MDJM, et al. HIV infection is not associated with carotid intima-media thickness in Brazil: A cross-sectional analysis from the INI/ELSA-Brasil study. *PLoS One.* 2016;11(7):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0158999
 28. Hanna DB, Guo M, Bůžková P, et al. HIV Infection and Carotid Artery Intima-media Thickness: Pooled Analyses Across 5 Cohorts of the NHLBI HIV-CVD Collaborative. *Clin Infect Dis.* 2016;63(2):249-256. doi:10.1093/cid/ciw261
 29. D'Ascenzo F, Cerrato E, Calcagno A, et al. High prevalence at computed coronary tomography of non-calcified plaques in asymptomatic HIV patients treated with HAART: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2015;240(1):197-204. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.019
 30. Duarte H, Matta JR, Muldoon N, Masur H, Hadigan C, Gharib AM. Non-calcified coronary plaque volume inversely related to CD4(+) T-cell count in HIV infection. *Antivir Ther.* 2012;17(4):763-767. doi:10.3851/IMP1994

10) Anexo

Questionário

Toda a informação colhida neste questionário está sujeita a sigilo médico e será utilizada apenas para dados estatísticos no estudo Avaliação do *risco cardiovascular em homens infetados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana com normalização do rácio CD4/CD8*, em conjunto com os resultados dos exames de imagem (Eco-doppler), no âmbito da tese de mestrado da aluna Andressa Lira, da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

NSC: _____

1) Idade: _____ anos, nascido a ___/___/_____

2) Ano em que iniciou a terapia antirretroviral _____

3) Fuma? Sim Não

Se sim, por favor indique há quantos anos e o número médio de cigarros por dia:

_____ anos e _____ cigarros /dia.

4) É hipertenso? Sim Não

Por favor, indique o valor da sua última medição de pressão arterial:

_____/_____

Por favor indique a medicação habitual para controlo da pressão arterial:

5) É diabético? Sim Não

Se sim, por favor indique a medicação habitual _____

6) Já teve alguma doença cardiovascular (como enfarte, AVC, fibrilação auricular)?

Sim Não

Se sim, por favor indique qual (quais) _____

Em que ano: _____