NEWTON GUERREIRO DA SILVA JÚNIOR

**Prevalência de imagem suspeita de ateroma de carótida em radiografias
panorâmicas de pacientes portadores do HIV em tratamento com
antirretrovirais**

São Paulo

2013

NEWTON GUERREIRO DA SILVA JÚNIOR

Prevalência de imagem suspeita de ateroma de carótida em radiografias panorâmicas de pacientes portadores do HIV em tratamento com antirretrovirais

Versão Corrigida

Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obter o título de Doutor, pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia.

Área de Concentração: Patologia Bucal

Orientadora: Profa. Dra. Karem Lopez Ortega

São Paulo

2013

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Silva Júnior, Newton Guerreiro da.

Prevalência de imagem suspeita de ateroma de carótida em radiografias panorâmicas de pacientes portadores do HIV em tratamento com antirretrovirais / Newton Guerreiro da Silva Júnior; orientadora Karem Lopez Ortega. -- São Paulo, 2013.

64 p. : il.: tab. ; 30 cm.

Tese (Doutorado) -- Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração: Patologia Bucal. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida.

1. Radiografia Panorâmica. 2. Doenças Cardiovasculares - Odontologia. 3. Artéria Carótida Interna - Radiografias. 4. HIV - Odontologia I. Ortega, Karem Lopez. II. Título.

Silva Júnior NG. Prevalência de imagem suspeita de ateroma de carótida em radiografias panorâmicas de pacientes portadores do HIV em tratamento com antirretrovirais. Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Odontologia.

Aprovado em: /   /2013

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

À Patrícia e a meus filhos, Rafael, Rodrigo e Arthur, dedico este trabalho,
pelo carinho e pela felicidade da convivência que me proporcionam.

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dr^a. Karem Lopez Ortega, agradeço pela acolhida, pela orientação e pelas inestimáveis lições, contribuindo, assim, para a abertura de novos horizontes na minha vida profissional.

Ao meu co-orientador, Prof^o. Dr. Erick Nelo Pedreira, pela colaboração dada à elaboração do trabalho.

Ao Prof^o. Dr. Fabrício Mesquita Tuji e à Cirurgiã-dentista, Luiza Warmling, pela análise das radiografias.

Ao Julius Monteiro, pela análise estatística.

A Sandra e a Gilmara, pela paciência e gentileza, ao terem facilitado o acesso ao exame dos prontuários.

Aos amigos Marcus e Stella, por terem transformado, com sua gentileza, as dificuldades em agradáveis momentos.

•

"Existem muitas hipóteses em ciência que estão erradas. Isso é perfeitamente aceitável, elas são a abertura para se achar as que estão certas."

Carl Sagan

"Saber muito não lhe torna inteligente. A inteligência se traduz na forma que você recolhe, julga, maneja e sobretudo, onde e como se aplica esta informação."

Carl Sagan

RESUMO

Silva Júnior NG. Prevalência de imagem suspeita de ateroma de carótida em radiografias panorâmicas de pacientes portadores do HIV em tratamento com antirretrovirais [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2013. Versão corrigida.

A identificação de ateroma de carótida em radiografia panorâmica de pacientes com alterações sistêmicas que predispõem a aterosclerose é mais frequente do que em amostras da população em geral. O uso da terapia antirretroviral combinada (TARVc), que prolongou a sobrevida dos pacientes portadores do HIV (HIV+), também contribuiu para o aumento da incidência de alterações metabólicas e provavelmente de complicações cardiovasculares. Este estudo teve o objetivo de investigar a prevalência de imagens suspeitas de ateromas de carótida (ISAC) em radiografias panorâmicas de pacientes HIV+ em tratamento no Centro de Atendimento de Pacientes Especiais (CAPE) da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, bem como tentar identificar variáveis associadas à ocorrência destas imagens. Foram avaliadas 300 radiografias de pacientes de ambos os gêneros e com média de idade de 40 anos (18-73 anos). A prevalência de radiografias com ISAC foi de 8,2% (25/300). Estes pacientes apresentaram a média de idade significativamente maior do que a dos pacientes sem ISAC ($p=0,008$) e a mediana do nadir de CD4 significativamente menor ($p=0,019$). O uso do medicamento lopinavir/r (LPV/r) estava associado a chance 2,8 vezes maior para presença de ISAC ($OD=2,79$ 1,12-6,95 IC=95%, $p=0,045$). Conclui-se que quanto maior a idade maior a probabilidade de ocorrência de ISAC e que as variáveis significativas encontradas (nadir de CD4 e LPV/r) são compatíveis com os fatores de risco cardiovascular observados em pacientes portadores do HIV, relacionados tanto à gravidade da infecção como ao uso de medicamentos.

Palavras-chave: Radiografia panorâmica. Ateroma de carótida. HIV. Antirretrovirais.

ABSTRACT

Silva Júnior NG. Prevalence of carotid atheroma suspected image in panoramic radiographs of patients with HIV on treatment with antiretrovirals [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2013. Corrected version.

The identification of calcified carotid artery atheroma (CCAA) in panoramic radiography of patients with systemic diseases that predispose the atherosclerosis is more frequent than in the general population samples. The use of high active antiretroviral therapy (HAART), which prolonged the life of patients with HIV (HIV+), also increase the incidence of cardiovascular complications, probably by the use of protease inhibitors (PI). This study aimed to investigate the prevalence of suspected images of CCAA in panoramic radiographs of HIV+ patients in treatment in the Special Care Dentistry Center of the University of São Paulo, São Paulo, Brazil, as well as trying to identify variables associated with these images. Three hundred radiographs of patients of both genders, with a mean age of 40 years (18-73 years) were evaluated. The prevalence of CCAA suspected images was 8.2% (25/300). This patients showed the mean age significantly higher than that of the patients without CCAA images ($p = 0.008$) and the CD4 nadir median significantly lower ($p = 0.019$). The use of HAART with lopinavir/r (LPV/r) was associated with a greater chance for CCAA images (OD 2.79, CI 95% 1.12-6.95; $p = 0.045$). In conclusion, patients with higher age are more susceptible to CCAA suspected image and the significant variables found (CD4 nadir and LPV/r) are compatible with the cardiovascular risk factors in patients HIV+, related both to the severity of the infection and the use of antiretroviral.

Keywords: Panoramic radiography. Carotid atheroma. HIV. Anti-retroviral drugs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 5.1 - Esquema para localização de ISAC em radiografia panorâmica	41
Figura 5.2 - Radiografia digital com ISAC de formato irregular	41
Figura 5.3 - Radiografia convencional com ISAC de aspecto linear.....	42
Figura 5.4 - Radiografia convencional com ISAC de formato irregular.....	42
Figura 5.5 - Radiografia convencional com ISAC de formato arredondado	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 - Distribuição por sexo, tipo de radiografia e presença de ISAC	38
Tabela 5.2 - Distribuição pelo tipo de terapia antirretroviral (TARV)	39
Tabela 5.3 - Medidas de tendência central e distribuição normal: idade, tempo de HIV, tempo de TARV e exames laboratoriais.....	40
Tabela 5.4 - Teste kappa 03 avaliadores	43
Tabela 5.5 - Teste kappa avaliadores A e B	43
Tabela 5.6 - Teste kappa avaliadores A e C	43
Tabela 5.7 - Teste kappa avaliadores B e C	43
Tabela 5.8 - Resultado final da avaliação das radiografias	44
Tabela 5.9 - Estatística inferencial das variáveis qualitativas: gênero e TARV em relação à presença de ISAC	45
Tabela 5.10 - Estatística inferencial das co-morbidades em relação à presença de ISAC.....	46
Tabela 5.11 - Estatística inferencial das variáveis quantitativas: idade, tempo de HIV, tempo de TARV carga viral, CD4 e nadir de CD4 em relação à presença de ISAC	48
Tabela 5.12 - Estatística inferencial de variáveis quantitativas relacionadas ao lipidograma e à glicemia, em relação à presença de ISAC	48

Tabela 6.1 - Artigos sobre prevalência de ISAC em radiografias panorâmicas, na população em geral.....	50
Tabela 6.2 - Artigos sobre prevalência de ISAC em radiografias panorâmicas, em pacientes com doença ou fator de risco cardiovascular.....	51
Tabela 6.3 - Artigos sobre prevalência de ISAC em radiografias panorâmicas, em pacientes com neoplasias malignas da região de cabeça e pescoço ..	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARV	Antirretroviral
AVC	Acidente vascular cerebral
AZT	Zidovudina
ATV	Atazanavir
EMIC	Espessura das camadas média e íntima da carótida
DRC	Doença renal crônica
D4T	Estavudina
Gy	Greys - unidade de radioterapia
HIV	Human immunodeficiency virus
HIV+	Portador do HIV
HAART	Highly activity antiretroviral therapy
HBV	Virus da hepatite B
HCV	Virus da hepatite C
IDV	Indinavir
IP	Inibidores de protease
ISAC	Imagem suspeita de ateroma de carótida
ITRN	Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeo
ITRNN	Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeo
LPV	Lopinavir
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
Nadir CD4	Menor contagem do linfócito T CD4 já registrada
Naïve	Pacientes que nunca usaram antirretrovirais
NVP	Nevirapina
RTV	Ritonavir
SQV	Saquinavir
USD	Ultrassonografia com doppler
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
TC	Tomografia computadorizada
TARV	Terapia antirretroviral
TARVc	Terapia antirretroviral combinada
3TC	Lamivudina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 Identificação de Ateroma Calcificado de Carótida em Radiografia Panorâmica	17
2.2 Prevalência de Ateroma Calcificado de Carótida em Radiografia Panorâmica e Relatos de Casos Clínicos.....	20
2.3 Alterações cardiovasculares dos pacientes portadores do HIV	26
3 PROPOSIÇÃO	33
4 MATERIAL E MÉTODOS	34
4.1 Desenho da Pesquisa	34
4.2 Amostra.....	34
4.3 Critérios de Inclusão.....	34
4.4 Critérios de Exclusão.....	34
4.5 Metodologia	35
4.5.1 Informações dos Prontuários.....	35
4.5.2 Avaliação das Radiografias Panorâmicas	36
4.5.3 Análise Estatística	36
5 RESULTADOS.....	38
5.1 Estatística Descritiva	38
5.1.1 Variáveis qualitativas.....	38
5.1.2 Variáveis quantitativas.....	40
5.2 Análise das Radiografias.....	40
5.3 Estatística Inferencial.....	44
6 DISCUSSÃO	49
7 CONCLUSÕES	57
REFERÊNCIAS.....	58
ANEXO	64

1 INTRODUÇÃO

A radiografia panorâmica é um dos exames complementares mais utilizados em odontologia. Sua interpretação visa, principalmente, à análise dos dentes e sua relação com estruturas de sustentação. Por abranger uma parte do esqueleto craniofacial, outras estruturas, como as articulações temporomandibulares, os seios maxilares e a coluna cervical, são também visualizadas. Por mais que não seja o objeto de estudo, muitos profissionais conseguem identificar estruturas anatômicas e alterações patológicas nessas regiões. Dentre estas, os ateromas calcificados na bifurcação das carótidas.

A partir da década de 1990, surge, na literatura, uma série de artigos relatando a identificação destes ateromas em radiografias panorâmicas solicitadas para avaliações odontológicas de rotina, em pacientes sem histórico de doença cardiovascular ou cerebrovascular. Esta identificação é de vital importância para o tratamento clínico e/ou cirúrgico no momento certo, prevenindo o acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico. Podem surgir como nódulos radiopacos ou como linhas radiopacas verticais, nos tecidos moles do pescoço, no nível das vértebras cervicais C3 e C4 e bem próximos a elas. Devem ser diferenciados do osso hioide e variavelmente podem aparecer abaixo ou acima dele. Outras estruturas anatômicas ou calcificações patológicas também podem ser confundidas com ateromas calcificados de carótida. Os dentistas devem analisar cuidadosamente as radiografias panorâmicas dos pacientes com idade acima de 50 anos, ou com história médica de fatores que predisõem o aparecimento de doenças cardiovasculares.

O AVC isquêmico é uma das principais causas de morte entre as doenças clínicas e incapacitantes, sendo as placas ateroscleróticas na bifurcação das artérias carótidas a causa mais comum. Há relatos, na literatura, de pessoas, neurologicamente assintomáticas, com mais de 50% de estenose da artéria carótida. O tamanho do ateroma, a estenose vascular e a grande probabilidade dele se deslocar, agindo como um êmbolo, estão diretamente relacionados com a ocorrência de AVC isquêmico. Existem muitos fatores de risco tradicionalmente conhecidos para desenvolvimento de ateromas, como hipertensão, diabetes, dislipidemias, obesidade, sedentarismo, estresse, fumo, álcool e predisposição genética.

Desde 1987, a utilização de antirretrovirais (ARV) vem aumentando significativamente a sobrevida dos pacientes portadores do HIV (HIV+). O primeiro medicamento foi a zidovudina (AZT) que pertence ao grupo dos inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeos (ITRN). Posteriormente, com o surgimento de outros medicamentos do mesmo grupo, os estudos clínicos começaram a identificar melhores resultados na terapia, combinada com duas substâncias. A introdução dos inibidores de protease (IP) como um terceiro medicamento no esquema terapêutico tornou a terapia antirretroviral mais eficiente e passou a ser identificada pela sigla HAART (high active antiretroviral therapy). Considera-se HAART, quando são utilizadas pelo menos três substâncias de dois grupos diferentes, sendo dois ITRN e um IP. Posteriormente com o surgimento dos inibidores de transcriptase reversa não análogo do nucleosídeo (ITRNN), estes passaram a ser uma opção para substituir os IP. Atualmente, muitos autores referem-se a este tratamento como terapia antirretroviral combinada (TARVc) ou somente como terapia antirretroviral (TARV). Outros dois grupos de medicamentos passaram a fazer parte deste arsenal terapêutico: os inibidores da integrase e os inibidores de fusão.

Com a utilização da HAART, uma série de alterações metabólicas caracterizadas por redistribuição anormal da gordura corporal, alterações no metabolismo glicêmico, resistência insulínica e dislipidemia começaram a ser observadas, principalmente com a presença dos IP. Enquanto estes pacientes aumentavam a expectativa de vida, novos desafios surgiram, incluindo uma incidência crescente de complicações cardiovasculares.

Muitos trabalhos demonstram maior prevalência dos fatores de risco das doenças cardiovasculares em pacientes HIV+ submetidos à HAART. Entretanto, alguns autores defendem a hipótese de que o aumento da incidência de complicações cardiovasculares pode estar relacionado à infecção viral ou à presença de fatores de risco tradicionais para as doenças cardiovasculares que atuam por mais tempo devido ao aumento da sobrevida dos pacientes, proporcionado pela HAART. As evidências demonstram a necessidade de monitorar o aparecimento dessas alterações devido à probabilidade de desenvolvimento da aterosclerose. A avaliação cardiovascular cuidadosa no curso da doença do HIV pode identificar complicações cedo o bastante para serem tratadas.

Os trabalhos relacionados à identificação de ateromas calcificados de carótida em radiografias panorâmicas são relatos de casos clínicos, estudos de prevalência em populações aleatórias e em grupos bem delimitados de pacientes com alterações sistêmicas. Nos pacientes com algum fator de risco para doença cardiovascular ou aqueles com idade mais avançada, normalmente são encontradas prevalências mais altas. A avaliação detalhada da radiografia panorâmica, que é um exame muito solicitado e de baixo custo, é importante para o diagnóstico precoce de ateromas de carótida, principalmente em pessoas com tendência a desenvolver aterosclerose, o que provavelmente ocorre com os pacientes HIV+ em tratamento com ARVs.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A identificação de ateromas de carótida em radiografias panorâmicas é um tema bastante abordado na literatura odontológica, enquanto que as alterações cardiovasculares e metabólicas provocadas por antirretrovirais são frequentemente investigadas na literatura médica. Esta revisão está dividida em tópicos para melhor entendimento dos resultados encontrados.

2.1 Identificação de ateroma de carótida em radiografia panorâmica.

Almog et al. (2000b) avaliaram o programa de treinamento para identificação de ateroma calcificado de carótida em radiografia panorâmica elaborado pela “American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology”. Dois examinadores que completaram o treinamento avaliaram 778 radiografias de pacientes de ambos os gêneros, na faixa etária de 55-96 anos, com média de 66 anos. Um identificou 99 casos positivos (12,7%) e o outro, 78 (10,3%), sendo obtido o valor de 0,87 para a medida de concordância kappa, que é considerada uma boa concordância entre os examinadores. Posteriormente, as radiografias foram examinadas por um profissional mais experiente que só encontrou a imagem suspeita de ateroma calcificado em 27 casos (3,5%) resultando em um valor preditivo positivo de 34,6%.

Carter (2000) descreve as radiopacidades patológicas (tonsilolitos, flebolitos, sialolitos, calcificações da glândula submandibular, da tireoide e de linfonodos) e anatômicas (ligamentos estilohioideo e estilomandibular, epiglote, osso hioide, cartilagem tireoide) que podem ser confundidas com ateroma calcificado de carótida em radiografias panorâmicas. Porém, os autores dão mais enfoque à identificação da cartilagem tritícea que, segundo eles, é a que mais dificulta no diagnóstico diferencial.

Friedlander e Freymiller (2003), em uma revisão de literatura sobre a incidência de calcificação de carótida em radiografias panorâmicas de pacientes que se submeteram à radioterapia para tratamento de tumores de cavidade bucal, glândulas salivares e região cervical, concluíram que pelo fato da radioterapia

induzir à formação de ateromas, todo profissional que tratar desses pacientes deve observar, nas radiografias panorâmicas, sinais de calcificação de carótida.

Ahmad et al. (2005) avaliaram a prevalência da calcificação da cartilagem tritícea em 847 radiografias panorâmicas de indivíduos com mais de 40 anos. Encontraram uma prevalência de 5% em homens e 12% em mulheres, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$). Concluíram também não haver nenhuma relação com idade na faixa etária estudada. Quanto ao formato, a cartilagem é mais arredondada, de contorno mais uniforme e localização diferente do ateroma.

Segundo Albuquerque et al. (2005), a artéria carótida comum ascende dentro do espaço orofaríngeo, próximo à região cervical média, em direção à margem superior da cartilagem tireoide, onde se encontra a bifurcação da artéria carótida em carótida externa e carótida interna. Cada artéria comum bifurca-se, frequentemente, na altura da borda superior da lâmina da cartilagem tireoide e da quarta vértebra cervical, ocasionalmente uma vértebra mais acima ou mais abaixo. O ponto de divisão ocorre geralmente 3 cm, ou menos, abaixo da borda inferior da mandíbula. Assim, as calcificações ateromatosas podem ser vistas, nas radiografias panorâmicas, como uma ou mais imagens radiopacas nodulares adjacentes, não contínuas, na altura da junção intervertebral de C3 e C4. Os ateromas também se apresentam como linhas radiopacas verticais que representam finas calcificações nas paredes vasculares. Estas calcificações aparecem separadas e distintas do osso hioide, sendo observadas bem próximas ou ao lado dele.

Kamikawa et al. (2006) fizeram radiografias panorâmicas em uma peça anatômica consistindo de cabeça e pescoço. Pontos anatômicos que podem ser confundidos com ateroma calcificado de carótida foram marcados com guta percha. De acordo com os autores, a cartilagem tritícea é a calcificação mais provável de interferir no diagnóstico de ateromas calcificados de carótida em radiografias panorâmicas.

Roldan-Chicano et al. (2006) revisaram os principais trabalhos que abordam a identificação do risco para AVC isquêmico através de radiografias panorâmicas em relação à confiabilidade científica destas. Concluem que a presença de ateromas calcificados não indica risco significativo de AVC, que o diagnóstico é difícil e necessita de um profissional bem treinado, porque várias

patologias calcificadas e a ossificação de estruturas anatômicas podem ser confundidas com ateromas calcificados de carótida. São incontestáveis os estudos em pacientes de alto risco, da maior prevalência destas calcificações e que a radiografia panorâmica pode ser usada para este diagnóstico, porém não deve ser realizada com esta finalidade apenas.

Madden et al. (2007) avaliaram a eficiência da radiografia panorâmica para detectar ateromas calcificados de carótida. Para isso, realizaram radiografias em 52 pacientes com média de idade de 66,6 anos (29-88) que já haviam se submetido à ultrassonografia. Foi observada a capacidade de detectar qualquer alteração na carótida ou somente as alterações de moderadas a severas. As radiografias panorâmicas tiveram 31,1% de sensibilidade para detectar qualquer calcificação da carótida. Quando as calcificações eram detectadas radiograficamente, o diagnóstico estava correto 78,7% das vezes (valor preditivo positivo-VPP). A especificidade neste caso era boa (87,5%), porém, o valor preditivo negativo (VPN) estava abaixo de 42%, refletindo, em muitos resultados, falsos negativos. Para detectar calcificações de moderadas a severas, a sensibilidade foi de 25% com VPP de 9,1%, porém, a especificidade foi de 76,1% e o valor preditivo negativo de 87,5%. Para detectar qualquer estenose, a sensibilidade foi de 22,7%, enquanto que a especificidade e o VPN foram de 75,6% e 77,9% respectivamente. Para a estenose de moderada a severa, a especificidade foi de 75,6% e o VPN de 84,8%. A conclusão do autor é de que o diagnóstico de ateroma, em radiografia panorâmica, não pode ser considerado um meio seguro para reduzir morbidade e mortalidade dos pacientes, por causa da baixa sensibilidade e do VPP. Até o aparecimento de novas pesquisas, a identificação de ateroma, em radiografia panorâmica, não pode ser um método de redução do risco de AVC que tenha suporte na literatura.

Mupparapu e Kim (2007) fizeram uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de verificar se a identificação de ateromas calcificados em radiografias panorâmicas realmente pode prever o risco de AVC. Dos 54 artigos selecionados, chegou-se à conclusão de que são necessários estudos mais bem desenhados, com acompanhamento de longo prazo, em pacientes com e sem ateroma calcificado de carótida, para determinar se o ateroma identificado em radiografia

panorâmica é um fator de risco independente para a ocorrência futura de um AVC.

Khosropanah et al. (2009) compararam radiografia panorâmica e USD para detecção de ateromas de carótida, em 84 pacientes com idade média de 55 anos, (35-76) já submetidos à angiografia. A radiografia panorâmica teve uma sensibilidade de 66,6% e um VPP de 45%, nos 62 pacientes com sinais de alteração na carótida, confirmada na angiografia e 50% de sensibilidade nos 22 pacientes com angiografia normal. O teste de concordância entre a radiografia panorâmica e a USD para todos os pacientes foi de 0,27, considerado muito fraco. Por causa da baixa sensibilidade e do VPP, a radiografia panorâmica não pode ser considerada um método seguro e preciso para detectar calcificação de carótida.

Guimarães Henriques et al. (2011) fizeram uma revisão da literatura sobre os principais fatores de risco para o desenvolvimento do ateroma de carótida e as dificuldades para diagnóstico em radiografias panorâmicas. Como principais fatores enumeram: diabetes, obesidade, hipertensão, fumo, alcoolismo, dieta inadequada, doença renal crônica e menopausa. Outros fatores, como sedentarismo, estresse, hiper-homocisteinemia, radioterapia de cabeça e pescoço, apneia obstrutiva do sono idade e gênero masculino, são também apontados por alguns autores. A identificação de calcificações cervicais deve ser feita por um profissional experiente e a cartilagem tritícea é a estrutura mais importante que pode confundir o diagnóstico de ateroma de carótida em radiografia panorâmica.

2.2 Prevalência de ateroma calcificado de carótida em radiografia panorâmica e relatos de casos clínicos.

Carter et al. (1998) relatam o caso clínico de uma paciente de 75 anos, assintomática, onde foram observados, na radiografia panorâmica, pontos de calcificação próximos à projeção da coluna cervical. A suspeita de calcificação na artéria carótida foi confirmada por ultrassom doppler (USD) e angiografia digital, sendo observada uma obstrução de 90%, bilateral.

Friedlander e August (1998) encontraram uma prevalência de 21% de ateroma calcificado de carótida em uma amostra de 33 radiografias de pacientes

com média de idade de 64 anos (33-84), submetidos à radioterapia para tratamento de carcinomas de cavidade bucal, laringe e faringe, há mais de trinta meses que receberam 50 Greys (Gy) ou mais de radiação. O grupo controle na mesma faixa etária, com equivalência de fatores de risco e sem receber radiação, apresentou prevalência de 4,7%. ($p=0,007$).

Friedlander et al. (1998) avaliaram radiografias panorâmicas de pacientes com osteorradionecrose e encontraram uma prevalência de 27% de calcificação carotídea, enquanto que o grupo controle foi de apenas 4% ($p=0,001$). O grupo estudado consistia em 61 homens com idade média de 60 (41-77) anos que receberam, por 36 meses ou mais, uma quantidade de radiação no pescoço de 40 a 72 Gy, com média de 59 Gy.

Friedlander et al. (1999) observaram que radiografias panorâmicas de pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS) apresentaram maior prevalência de ateroma calcificado de carótida (22%) do que radiografias de pacientes controle na mesma faixa etária (3,7%). ($p=0,0079$) Também foi observado que a presença de ateroma era mais comum nos pacientes com AOS que apresentavam diabetes tipo II ($p=0,035$).

Almog et al. (2000a) relatam caso clínico de uma paciente de 67 anos com calcificação na carótida diagnosticada em radiografia panorâmica e posteriormente confirmada com USD a presença de estenose com indicação para tratamento cirúrgico. Concluem, ressaltando a importância do diagnóstico inicial de um problema grave em pacientes assintomáticos, através de um exame rotineiro no tratamento odontológico.

Freymiller et al. (2000) avaliaram a prevalência de ateroma calcificado de carótida em um grupo de pacientes com média de idade de 56,5 anos (21,5 - 77,8) que se submeteram à radioterapia no pescoço e receberam, em média, 53 Gy de radiação (45-71Gy) em cada lado. As radiografias foram realizadas após 37 meses ou mais (37-133, média de 69 meses) do encerramento da radioterapia. Os resultados mostraram que 53% dos casos apresentaram imagem de ateroma calcificado de carótida, sendo que as radiografias de antes do tratamento não apresentavam sinais de calcificação cervical. No grupo controle com faixa etária e fatores de risco para aterosclerose equivalentes, a prevalência foi de 5,9%. ($p=0,0003$)

Friedlander e Maeder (2000) avaliaram a presença de calcificação de carótida em radiografias panorâmicas de pacientes com diabetes tipo II, usuários de insulina, com média de idade de 66 anos (55-81). A prevalência encontrada no grupo de diabetes foi de 20%, enquanto que no grupo controle foi de 4% ($p=0,027$).

Friedlander e Altman (2001) encontraram uma prevalência de 31% de ateroma calcificado de carótida em 52 radiografias panorâmicas de mulheres na menopausa, neurologicamente assintomáticas, com média de idade de 70 anos. A hipertensão estava significativamente associada à presença da calcificação ($p=0,011$).

Almog et al. (2002) pesquisaram calcificação de carótida em 778 radiografias panorâmicas de pacientes acima de 55 anos. Os pacientes que apresentavam calcificação unilateral ou bilateral somavam 27 (3,5%). Destes, somente 20 fizeram a USD bilateral (40 exames). Em 26 casos havia calcificação e em 14 não. A presença de estenose clinicamente significativa (mais de 50% do lúmen), foi encontrada em 50% dos casos com calcificação e em 21% dos casos sem calcificação. Três pacientes assintomáticos e sem história de doença cardiovascular ou AVC (15% dos que fizeram a ultrassonografia) tiveram mais de 80% de obstrução e foram encaminhados para tratamento cirúrgico. Todos os três tiveram calcificações visíveis na radiografia panorâmica.

Cohen et al. (2002) identificaram, entre 1986 e 2000, 71 radiografias panorâmicas com imagens de calcificação da carótida. Durante este período, pesquisaram, na história médica dos pacientes, a presença de fatores de risco e acompanharam as complicações cardiovasculares que se sucederam. A idade média era de 68 anos e 86% apresentava fatores de risco cardiovasculares preexistentes. Quarenta e uma complicações cardiovasculares ocorreram em 29 pacientes, sendo que, em 23, essas complicações foram graves, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte. Os autores concluem que a identificação de calcificação de carótida, em radiografia panorâmica, é um prenúncio de complicações cardiovasculares futuras.

Friedlander et al. (2002) investigaram a presença de ateroma calcificado de carótida em 46 radiografias panorâmicas de pacientes diabéticos, sendo que um grupo usava insulina (36% com calcificação) e outro não (24% com calcificação). Não encontraram diferença significativa entre os dois grupos,

porém, as prevalências são significativamente maiores do que a de pacientes não diabéticos na mesma faixa etária (4%).

Ohba et al. (2003) analisaram 659 radiografias panorâmicas de octogenários e encontraram sinais de calcificação das carótidas em 33 (5%). Não foi identificada nenhuma associação significativa com a saúde bucal dos pacientes que foram submetidos à avaliação física, laboratorial e de índice periodontal.

Sung et al. (2004) avaliaram a presença de ateroma calcificado de carótida em radiografias panorâmicas de um grupo de 27 pacientes com média de idade de 62,3 anos (56-72), que apresentavam cardiomiopatia hipertrófica. Encontraram 9 casos, o que corresponde a uma prevalência de 33%. Comparando com um grupo de 54 indivíduos com equivalência de idade e de fatores de risco para ateromas, apenas dois casos apresentavam a calcificação (3,7%). Não houve associação significativa com hipertensão, dislipidemias e fumo.

Kansu et al. (2005) avaliaram a presença de calcificações de carótida em radiografias panorâmicas de pacientes com doença renal crônica (DRC) severa, tanto transplantados (35), como os que fazem hemodiálise (34). A média de idade era de 44 anos (17-74). A prevalência de calcificação cervical foi maior nas radiografias de pacientes com DRC (16%), confirmado com USD, quando comparado com o grupo controle.

Tamura et al. (2005) avaliaram a presença de ateromas calcificados de carótida em radiografias panorâmicas em 2568 pacientes com média de idade de 62,2 anos (50-70). Dos 106 casos encontrados (4,13%), 26 eram homens e 80, mulheres. A prevalência em mulheres foi significativamente maior ($p < 0,01$).

Bayram et al. (2006) questionam se a radiografia panorâmica é confiável para diagnosticar ateromas calcificados de carótida, após analisarem 4.106 radiografias digitais de pacientes acima de 40 anos. Encontraram ateromas em 88 radiografias (2,1%). Destes, 23 retornaram para avaliação médica. Apenas 8 confirmaram a presença de ateroma após a ultrassonografia e somente em 1 caso a estenose era hemodinamicamente significativa, necessitando de cirurgia.

Pornprasertsuk-Damrongsri e Thanakun (2006) avaliaram a presença de calcificação de carótida em 1.370 pacientes com média de idade de 69 anos (50-87). Destes, 34 (2,5%) apresentaram calcificação.

Beckstrom et al. (2007) relacionaram a presença de calcificação de carótida com perda óssea por doença periodontal em pacientes com câncer de cabeça e pescoço antes de iniciarem o tratamento. Encontraram uma associação significativa entre perda óssea e calcificação de carótida. Segundo os autores, a alta prevalência encontrada em 201 radiografias (23,3%) pode ser devido à maior precisão no diagnóstico quando são utilizadas radiografias digitais.

Friedlander e Cohen (2007) avaliaram a história médica de 46 pacientes com idade média de 66 anos que foram diagnosticados com ateroma calcificado de carótida em radiografia panorâmica. Comparando este grupo com um de pacientes sem ateroma e com idade e história médica semelhantes, encontraram a ocorrência significativamente maior de eventos cardiovasculares nos pacientes com ateromas.

Damaskos et al. (2008) avaliaram a presença de ateroma calcificado de carótida em radiografias panorâmicas de 39 homens, com média de idade de 69 anos e 9 mulheres com média de idade de 71 anos, com indicação de endarterectomia após diagnóstico pela angiografia digital. As radiografias panorâmicas foram realizadas antes da cirurgia. Posteriormente, o material removido foi submetido à análise histológica e à radiografia direta da peça para avaliar a presença de calcificação. A radiografia panorâmica mostrou poucas sensibilidade e especificidade para detecção de obstrução da carótida, quando comparada à angiografia digital por subtração, porém tem um VPP de 100% para os casos de obstrução significativa (mais de 80% do lúmen).

Uthman e Al-Saffar (2008) encontraram uma prevalência significativamente maior ($p < 0,01$) de calcificações cervicais suspeitas de ateroma em radiografias panorâmicas digitais de 157 pacientes na faixa etária de 40 a 80 anos, com história de alterações cardiovasculares e/ou metabólicas (38,8%), quando compararam com um grupo controle de 43 indivíduos na faixa etária de 40 a 71 anos, livres de doenças sistêmicas (11,6%).

Yoon et al. (2008) compararam radiografia panorâmica e tomografia computadorizada (TC) para detecção de calcificação de carótida em um grupo de 110 pacientes com idade média de 65,2 anos (50-82). A acurácia da radiografia panorâmica foi de 62,3%; a sensibilidade, de 22,2% e a especificidade, de 90%. Em muitos casos, não foi possível detectar calcificação em radiografias

panorâmicas e também, algumas vezes, foram identificadas outras imagens radiopacas como cartilagem tireoide, cartilagem tritícea e osso hioide.

Griniatsos et al. (2009) avaliaram a importância da radiografia panorâmica para a identificação de pacientes com risco de AVC. Em um total de 40 pacientes com indicação de endarterectomias, 28 apresentavam calcificação na radiografia panorâmica. Nestes, a presença de sintomas era significativa. Concluíram que aqueles pacientes com maior risco de desenvolver AVC apresentam a imagem de calcificação na radiografia panorâmica.

Pornprasertsuk-Damrongsri et al. (2009) avaliaram a prevalência de calcificação de carótida em 85 radiografias panorâmicas de pacientes com média de idade de 64 anos (48-74) e portadores de síndrome metabólica. Encontraram uma prevalência de 22,4% (19), confirmado pela USD. Neste estudo, a prevalência foi significativamente maior em homens ($p=0,002$).

Romano-Sousa et al. (2009) avaliaram a concordância de diagnósticos de ateroma em 16 radiografias panorâmicas com exames de USD. O valor da medida kappa foi de 0.78, sendo um bom índice de concordância. Em um total de 32 ultrassonografias, 19 confirmaram a presença de ateroma e 9, a ausência destes. Em 3 regiões, a suspeita de ateroma não foi confirmada pela ultrassonografia e apenas 1 exame mostrou o ateroma que não foi diagnosticado na panorâmica.

Bayer et al. (2010) avaliaram 2.557 radiografias panorâmicas de pacientes com média de idade de 64,6 anos (36-88). Em 4,8% das radiografias, foram encontradas imagens sugestivas de calcificação de carótida.

Levy e Mandel (2010) descrevem um caso clínico de um paciente diagnosticado com sialolito na glândula submandibular direita e, ao fazer TC para delimitar o cálculo salivar, identificou ateroma calcificado de carótida, bilateral. Os autores afirmam a maior precisão da TC na detecção dessas calcificações, quando comparada à radiografia panorâmica e recomenda que sempre se observe, nas TC de mandíbula, a região da bifurcação das carótidas, principalmente em pacientes de alto risco.

Dolatabadi et al. (2010) relatam um caso de um paciente de 50 anos, assintomático, que, após identificar ateroma calcificado de carótida em radiografia panorâmica, confirmou diagnóstico de obstrução importante, com elevado risco de AVC.

Ertas e Sisman (2011) compararam a radiografia panorâmica com a USD em um grupo de 70 pacientes (média de idade de 59.8 anos) com suspeita de calcificação de carótida na radiografia panorâmica e outro grupo de 35 pacientes (média de idade 54.7 anos) sem imagem sugestiva de ateroma nas radiografias. Dentre as 210 artérias examinadas, 83 (40%) mostraram calcificação na radiografia panorâmica e na USD, enquanto que 86 não apresentavam calcificação em nenhum dos dois meios de diagnóstico. Em 20 artérias, a suspeita de ateroma só foi identificada na panorâmica e, em outros 21 locais, o diagnóstico de ateroma só foi obtido pelo exame de USD. Estes pacientes foram divididos em quatro grupos, de acordo com a faixa etária e a diferença entre as prevalências de suspeita de calcificação entre estes grupos foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$), sendo maior com a idade. Concluíram que a radiografia panorâmica tem sensibilidade, especificidade e acurácia de 79.8%, 81.1%, 80.5% respectivamente. Não houve diferença significativa entre radiografias digitais ou convencionais para detectar calcificações. Todas as estenoses clinicamente significativas detectadas na USD também foram detectadas na radiografia panorâmica. Neste estudo, observaram também que a calcificação está significativamente associada a vários fatores de risco cardiovascular, como tabagismo, hipertensão, dislipidemias e menopausa, porém não apresentou nenhuma relação com diabetes e doença renal.

Friedlander et al. (2012) procuraram avaliar a prevalência e identificar fatores de risco para placas calcificadas na artéria carótida em pacientes com diagnóstico de carcinoma de células escamosas de cavidade bucal e faringe antes do início do tratamento. Encontraram uma prevalência de 52,1% de placas calcificadas de carótida, em 48 radiografias panorâmicas de pacientes com média de idade de 61,5 anos. Dentre os fatores de risco avaliados, só a presença de hipertensão foi significativa.

2.3 Alterações cardiovasculares dos pacientes portadores do HIV

Murphy et al. (2001) conduziram um estudo prospectivo randomizado e duplo cego com 100 pacientes que nunca usaram antirretrovirais (naïve), para avaliar a segurança e a eficácia do lopinavir combinado com ritonavir (LPV/r), que pertencem ao grupos dos IPs. A terapia consistia, também, de dois ITRNs, a

estavudina (D4T) e a lamivudina (3TC). O acompanhamento dos pacientes foi realizado durante 48 meses. Concluíram que essa associação medicamentosa é eficiente para a redução da carga viral e que a dose ideal é a de 400/100mg. Dentre os efeitos colaterais, além de náuseas e vômitos na primeira semana, houve a elevação dos níveis de colesterol e triglicerídeos e transaminases hepáticas.

Para Calza et al. (2003) o potencial que a hiperlipidemia provocada pelo uso de HAART com IP tem para ocasionar alterações cardiovasculares clinicamente significativas ainda é desconhecido, porém algumas observações relatam um risco maior de obstrução das artérias coronárias em pacientes jovens portadores do HIV, além de aterosclerose periférica e pancreatite aguda.

Mooser (2003) destaca a possibilidade de uma maior prevalência de doenças cardiovasculares na população portadora do HIV pelo uso de HAART, porém, a falta de estudos mais conclusivos que avaliem a influência de outros fatores de risco não permite a confirmação segura desta hipótese. Por isso, não existe evidência para limitar o uso de HAART, entretanto, a orientação do paciente para modificar fatores de risco, como o hábito de fumar, é recomendado.

d'Arminio et al. (2004), baseados em trabalhos que indicavam uma maior incidência de infarto agudo do miocárdio em pacientes que estavam usando uma combinação de antirretrovirais, realizaram um estudo multicêntrico para avaliar o risco relativo do uso destas combinações para a ocorrência de complicações cardiovasculares e cerebrovasculares. A incidência dessas complicações era de 5,7 para cada 1.000 indivíduos por ano (IC=95% 5.0-6.5) e aumentava proporcionalmente com o tempo de uso da medicação. Risco relativo de 1,26 (IC=95% 1.14-1.38 $p<0,0001$) por ano de exposição. Para os autores, esses achados são consistentes com a hipótese de que a aterosclerose é um efeito colateral do uso combinado de ARVs.

Hicks et al. (2004) avaliaram 100 pacientes que iniciaram a terapia antirretroviral com uma combinação de LPV/r associado a D4T e 3TC. Após 204 semanas, houve redução significativa de carga viral, surgimento de complicações gastrointestinais e elevação das dosagens de lipídios.

Calza et al. (2004) revisaram as consequências do uso de IP em pacientes HIV+, devido às alterações observadas como lipodistrofia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, intolerância à insulina e diabetes. O uso do ritonavir

combinado com outro IP é o maior responsável pelas alterações do nível de triglicerídeos. As consequências dessas alterações metabólicas ainda não estão bem esclarecidas, apesar das evidências de complicações cardiovasculares prematuras em pacientes HIV+ em tratamento com IP. Os autores recomendam mudança de dieta, exercícios físicos, esquemas de HAART sem IP e uso de drogas redutoras de lipídios, observando-se as interações medicamentosas com os antirretrovirais.

Montessori et al. (2004) abordam os efeitos colaterais dos vários medicamentos utilizados na HAART. Em relação às complicações que aumentam o risco de doença cardiovascular, como dislipidemia, síndrome metabólica e hiperglicemia, os autores afirmam que estão mais relacionadas aos pacientes que utilizam IP.

Hsue et al. (2004) compararam a espessura das camadas média-íntima da carótida (EMIC) em pacientes HIV+ que usavam IP, com um grupo de indivíduos não portadores do HIV, com equivalência de idade e de fatores de risco cardiovascular. Duas medições foram realizadas com intervalo de um ano. Os resultados mostraram que, tanto a espessura, como o aumento desta são maiores no grupo HIV+. Observaram que fatores de risco cardiovascular tradicionais e a imunodeficiência medida pela dosagem mais baixa do linfócito T CD4 (nadir de CD4) podem favorecer o aparecimento de aterosclerose nestes pacientes.

Kalkut (2005) faz uma revisão sobre HAART, onde mostra os vários esquemas terapêuticos recomendados. Quanto aos efeitos colaterais dos medicamentos, os IP são responsáveis pelas dislipidemias, pela intolerância à glicose e pela resistência à insulina, com exceção do atazanavir (ATV).

Currier et al. (2005), em um estudo prospectivo, compararam a EMIC de pacientes HIV+ que faziam tratamento com IP e sem IP e de pacientes não portadores do HIV. Não encontraram diferença estatisticamente significativa nos três grupos. Os preditores significativos relacionados ao aumento da EMIC foram o colesterol HDL, a interação deste com os triglicerídeos, a idade e o índice de massa corporal (IMC).

Kappert et al. (2006), baseados em evidências de que os ARVs, além de provocarem alterações metabólicas, também atuam nas células endoteliais, utilizaram um modelo experimental com balão intravascular na carótida de ratos e medicaram esses animais com LPV/r, AZT e 3TC. Como resultado, os ARV

exercem um efeito inibidor na regeneração endotelial que pode ser minimizado pelo uso de estatinas.

Barbaro e Barbarini (2006) fizeram uma revisão da literatura sobre síndrome metabólica relacionada à HAART. Os autores revisam os prováveis mecanismos de ação destes medicamentos, principalmente os IP, considerados causadores de dislipidemias, intolerância à glicose, resistência à insulina e alterações hepáticas, além de reforçarem a importância do acompanhamento cardiovascular dos pacientes em uso da HAART.

Johnsen et al. (2006) compararam a EMIC de mulheres não portadoras do HIV, de mulheres HIV+ sem usar IP e HIV+ que tomavam IP. Encontraram um aumento significativo em pacientes HIV+ usando IP. Esse aumento da EMIC pode estar relacionado às alterações metabólicas provocadas pelos IPs ou por ação direta destes medicamentos na parede vascular.

Maggi et al. (2007) avaliaram o surgimento de lesões carotídeas em pacientes que iniciaram a HAART com IP e pacientes que utilizavam ITRNN. No período de 2 anos, o surgimento de lesões carotídeas ou o agravamento das já existentes foi maior no grupo que usava os IP.

Chen et al. (2007) revisaram a literatura sobre os dez anos de uso da HAART, abordando mecanismo de ação e efeitos colaterais dos ARV. Tanto IP, como ITRN podem estar associados à lipodistrofia, mesmo não havendo dislipidemia. A mudança para uma terapia sem IP pode reduzir a deposição de gordura abdominal. Síndrome metabólica, dislipidemia, diabetes e problemas cardiovasculares estão fortemente associados ao uso de IP. Porém, de maneira menos intensa, também é observado nos esquemas com ITRN e ITRNN.

Friis-Moller et al. (2007), em um estudo prospectivo com pacientes portadores do HIV, concluíram que o uso de IP aumenta o risco de infarto do miocárdio, provavelmente devido à dislipidemia. O mesmo não acontece com os ITRNN.

Mondy e Tebas (2007) fizeram uma revisão da literatura sobre os efeitos cardiovasculares da HAART. Relatam a importância dos estudos de avaliação de outros fatores de risco comuns em pacientes HIV+, como abuso de drogas e alcoolismo, que também podem estar associados com doença cardiovascular. Em relação às dislipidemias, são mais comuns nos esquemas com IP. Nos estudos

que avaliam efeitos vasculares diretos destas drogas, nenhuma relação foi encontrada.

Kaplan et al. (2007) afirmam que o risco de doenças cardiovasculares em pacientes HIV+ é aumentado pelo uso de IP, nos pacientes com sobrepeso e em pacientes de baixa renda.

Kaplan et al. (2008), analisando a EMIC de indivíduos portadores do HIV, concluíram que a presença de uma baixa dosagem de linfócito T CD4 ($<200/\text{mm}^3$) é um fator de risco independente associado ao aumento de prevalência de lesões carotídeas. O uso de IP nos indivíduos do sexo masculino não teve significância, após ajuste para fatores de risco, relacionados ao metabolismo.

Andrade et al. (2008) avaliaram a disfunção endotelial em pacientes tratados com ARVs (33), em pacientes naíve (11) e em indivíduos de um grupo controle (25). A diminuição da função vasomotora endotelial foi significativamente maior nos pacientes que usavam ARVs. Essa associação de disfunção endotelial com uso ARVs em pacientes HIV+ era independente da presença de IP ou dislipidemias e pode contribuir para o aparecimento de aterosclerose em pacientes HIV+.

Calza et al. (2008) revisaram estudos prospectivos e retrospectivos sobre os efeitos colaterais dos ARVs. Os IPs aumentaram o número de complicações cardiovasculares e os autores discutem as condutas a serem tomadas para diminuir essas complicações como: modificação de hábitos, uso de medicamentos para controle da hiperlipidemia e troca da medicação usada na HAART.

Lorenz et al. (2008) fizeram um estudo “caso controle” em pacientes HIV com uso ou não de ARV, avaliando a EMIC. Concluíram que, tanto a infecção por HIV, como o uso da HAART são fatores independentes para o aumento do risco cardiovascular destes pacientes.

Eira (2009) demonstrou que o uso de HAART em pacientes HIV+ aumenta o risco de doenças cardiovasculares, evidenciado pela maior frequência de síndrome metabólica, dos maiores valores do escore de risco cardiovascular (Framingham), maior rigidez arterial e presença de aterosclerose prematura pela maior EMIC do lado esquerdo. Isto ocorreu mesmo na ausência de viremia detectável.

van Vonderen et al. (2009) avaliaram alguns parâmetros de doença vascular em indivíduos portadores do vírus HIV que ainda não haviam utilizado ARV (naïve). Foram usados dois esquemas terapêuticos, um com LPV/r, +AZT+3TC e outro com LPV/r+NVP. Os parâmetros vasculares avaliados foram a EMIC, a rigidez arterial, e os marcadores de função endotelial e inflamação. Estes foram medidos antes do uso dos ARV e após 3 meses, 12 meses e 24 meses. Os resultados mostraram um aumento de EMIC, da rigidez da artéria femoral, enquanto que houve melhora nos vários marcadores de função endotelial. Estas alterações foram independentes do esquema de terapia antirretroviral combinada.

Aberg (2009) afirma que as complicações cardiovasculares dos pacientes HIV+ estão relacionadas à presença da infecção, assim como ao uso de HAART. Porém, não é justificável suspender a medicação com o risco de perda do controle da doença. Mudança de hábitos, medicações para controle de dislipidemias e diabetes e troca dos medicamentos da HAART são as condutas a serem tomadas.

Grunfeld et al. (2009) concluíram que o aumento da EMIC está relacionado ao risco de doença cardiovascular em pacientes HIV+, em tratamento com HAART, porém resultados semelhantes foram encontrados em pacientes com outros fatores de risco de doença cardiovascular, como os fumantes.

Jevtovic et al. (2009) fizeram um estudo sobre prevalência de síndrome metabólica em 582 pacientes HIV+ que usavam HAART. Há uma relação direta entre hiperlipidemia e IP. Concluíram que as manifestações da síndrome metabólica são uma consequência inevitável do uso contínuo da HAART.

Corral et al. (2009), baseados em evidência do aumento do risco de AVC em pacientes portadores do HIV e a aterosclerose associada a HAART, estudaram a incidência e prováveis fatores de risco para AVC, em um grupo de pacientes HIV+ que usavam HAART. Os autores fizeram um estudo retrospectivo de 1996 a 2008, onde identificaram os pacientes com histórico de AVC ou isquemia transitória. Na mesma amostra, foram selecionados os pacientes do grupo controle para comparar a região demográfica, os valores de exames laboratoriais incluindo os de risco cardiovascular, o início da infecção por HIV e o tempo de uso do HAART. As variáveis que apresentaram diferença significativa entre os dois grupos foram submetidas à regressão logística. Como resultado, os fatores de risco independentes associados às complicações cerebrovasculares

são o uso de álcool, o maior tempo de infecção pelo HIV e o pouco tempo de uso de HAART. Concluíram que a incidência de AVC é maior em pacientes HIV+ usando HAART. A duração do tratamento com HAART exerce um fator protetor e neste grupo de pacientes, o uso de álcool foi o fator de risco mais importante para o AVC.

Hawkins (2010) fez uma revisão da literatura sobre os efeitos colaterais de HAART e confirmou que a ocorrência de dislipidemias e o risco de infarto do miocárdio estão associados ao uso de IP, principalmente indinavir (IDV) e LPV.

Seaberg et al. (2010) fizeram um estudo multicêntrico com análise multivariada para verificar se existe relação entre o uso de HAART e o aumento de rigidez das artérias carótidas, utilizando ultrassonografia de alta resolução. O aumento da rigidez da carótida está relacionado mais à gravidade de infecção pelo HIV do que ao uso de HAART.

Baker et al. (2011), em um estudo prospectivo de 2 anos com pacientes portadores do HIV, encontraram um menor aumento da EMIC naqueles pacientes que mantiveram um controle de carga viral baixa, tanto para os pacientes que usavam ITRNN, como para os que usavam IP. O aumento de espessura observado foi menor nos pacientes que usavam o ITRNN e esta diferença não foi significativa por muito pouco ($p=0.059$).

Longo-Mbenza et al. (2012) verificaram a prevalência, de fatores de risco e de co-morbididades cardiometabólicas do AVC isquêmico em pacientes HIV+ residentes na África Central. A pouca idade do paciente, a autoimunidade e a síndrome metabólica estão associados à ocorrência do AVC isquêmico nesta população. Os resultados não foram conclusivos sobre a influência da infecção por HIV e o uso de HAART na ocorrência de AVC isquêmico.

3 PROPOSIÇÃO

A proposta deste estudo foi fazer um levantamento das radiografias panorâmicas e prontuários dos pacientes portadores do HIV do Centro de Atendimento a Pacientes Especiais (CAPE- FOUSP) com a finalidade de verificar a prevalência de ISAC e a existência de possíveis variáveis associadas à presença destas imagens.

4. MATERIAL E MÉTODO

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP), conforme anexo A.

4.1 Desenho da pesquisa

O trabalho consistiu de um estudo observacional inferencial de corte transversal.

4.2 Amostra

Para este trabalho, foram selecionadas radiografias panorâmicas dos prontuários de pacientes portadores do HIV cadastrados no Centro de Atendimento a Pacientes Especiais (CAPE) da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP). Foram examinados 1.701 prontuários de pacientes maiores de 18 anos, existentes até dezembro de 2011. Destes, somente 503 apresentavam radiografias panorâmicas, sendo 73 digitais, 98 convencionais abrangendo a região cervical dos dois lados e 332 só com visualização cervical do lado esquerdo. Das 73 radiografias digitais, feitas nos anos de 2009, 2010 e 2011, na clínica de radiologia da FOUSP, somente 68 apresentavam-se de acordo com os critérios de inclusão. As radiografias convencionais datavam de 1994 a 2010, sendo a maioria originada da clínica radiológica da FOUSP e as demais, de outros centros de documentação odontológica. Foram selecionadas somente 73 das 98 radiografias bilaterais e 159 das 332 unilaterais. No final, das 503 radiografias iniciais, somente 300 compuseram a amostra.

4.3 Critérios de inclusão

Todos os prontuários de pacientes HIV+, maiores de 18 anos, que possuíam radiografias panorâmicas.

4.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os prontuários com radiografias panorâmicas realizadas quando o paciente tinha menos de 18 anos, assim como as que apresentavam um padrão técnico de baixa qualidade sem máximo grau de nitidez, mínimo grau de distorção e grau médio de densidade e contraste. Também foram excluídas as radiografias que não abrangiam a imagem da coluna cervical, particularmente o espaço entre a terceira e quarta vértebra de ambos os lados.

4.5 Metodologia

Para relacionar ISAC com variáveis dos pacientes HIV +, é importante obter informações precisas do tratamento, na época da radiografia, e ter profissionais treinados para o exame devido à semelhança com outras estruturas e à variabilidade de formas que pode se apresentar.

4.5.1 Informações colhidas em prontuários

Em uma planilha do Microsoft Excel® 2003, foram registradas as informações de gênero, idade, co-morbidades, tempo de soropositividade ao HIV, uso ou não de TARV, tempo de utilização de TARV, tipo de associação terapêutica utilizada, contagem mais baixa de linfócito T CD4 (nadir de CD4), contagem de linfócito T CD4 na época da radiografia, carga viral (CV), e dosagem de triglicerídeos, colesterol total, colesterol LDL (LDLc), colesterol HDL (HDLc), e glicemia. Para a carga viral foi estabelecido o valor 1, quando o diagnóstico era indetectável e, para facilitar a análise estes valores, foram transformados em valores logarítmicos.

O tipo de terapia foi classificado em quatro categorias, de acordo com os grupos à que pertenciam os ARVs. Alguns pacientes só usavam ITRN, outros usavam combinações de ITRN+IP, ITRN+ITRNN e ITRN+ITRNN+IP. Baseado na revisão da literatura, foi escolhido o LPV/r para avaliar se há uma associação significativa do uso deste medicamento com a presença de calcificações cervicais. Referido medicamento, que é uma combinação de dois IPs, é apontado como um dos principais causadores de dislipidemias.

Pacientes que não haviam usado ARV até a data da radiografia ou que não usavam há dois anos ou mais antes da realização destas, foram considerados como não usuários de ARV. O tempo de uso destes medicamentos, até a data da

radiografia, também foi registrado em meses. Os resultados de exames laboratoriais de contagem de linfócitos T CD4, carga viral, triglicerídeos, colesterol total, HDLc, LDLc e glicemia, realizados até 6 meses antes ou após o data das radiografias, foram incluídos na planilha.

4.5.2 Avaliação de radiografias panorâmicas

Para facilitar o exame por mais de um profissional, as radiografias convencionais foram digitalizadas em um scanner, modelo G 4050 da marca HP com duas fontes de luz, apropriado para digitalização de slides e negativos. As digitalizações foram feitas no modo slides, no formato JPEG, com resolução de 300X300dpi. Este padrão foi selecionado após testes com diversas resoluções e formatos, considerando-se a qualidade da imagem, o tempo para digitalização o tamanho do arquivo e informações da literatura sobre a digitalização de radiografias odontológicas (Machado; Souki, 2004).

As radiografias foram examinadas por três profissionais, sendo dois especialistas em radiologia e o terceiro, autor do trabalho. Com o intuito de fazer uma calibração entre os examinadores, esses receberam, juntamente com os arquivos das radiografias, uma apresentação em powerpoint® 2003 com imagens de radiografias panorâmicas obtidas na revisão da literatura, que apresentavam ateromas calcificados de carótida, e outras calcificações importantes para o diagnóstico diferencial. Alguns destes artigos tinham comprovação por USD ou tomografia computadorizada (TC). Em nenhum momento os examinadores tiveram informações sobre o prontuário dos pacientes. As avaliações foram submetidas à análise de concordância, sendo utilizada a medida kappa, que é uma medida de concordância inter-observador. Esta análise foi realizada acessando-se o laboratório de epidemiologia e estatística do Instituto Dante Pazanezzi de Cardiologia (www.lee.dante.br), por permitir a realização da análise de concordância com mais de dois examinadores.

4.5.3 Análise estatística

Os resultados obtidos foram organizados em planilhas do Microsoft Excel® 2003 e foram analisadas no programa Epi Info versão 3.5.2. Realizou-se análise

descritiva dos dados, apresentando-se a frequência absoluta, frequência relativa e medidas de tendência central (média aritmética, mediana, moda, mínimo e máximo) e medidas de dispersão (desvio-padrão).

Posteriormente, foram excluídos dados ausentes ou não informados, realizando-se análise estatística inferencial entre as variáveis através do teste do Qui-quadrado de independência com correção de Yates ou teste Exato de Fisher para variáveis qualitativas dispostas a nível dicotômico, ou teste *t* de student ou Mann-Whitney, para variáveis quantitativas dispostas a nível dicotômico.

Calcularam-se *OddsRatio* e Intervalo de Confiança de 95% na análise bivariada para se avaliar a relação de efeito entre as variáveis. Utilizaram-se, como nível alfa de significância, valores iguais ou menores a 0,05 (5%) para rejeição da hipótese de nulidade.

5 RESULTADOS

As características encontradas na população estudada, juntamente com a identificação das radiografias com ISAC, foram utilizadas para avaliar possíveis associações destas variáveis com a maior probabilidade de formação de ateromas de carótida.

5.1 Estatística descritiva

5.1.1 Variáveis qualitativas

Das 300 radiografias examinadas, 22,7% (68/300) eram digitais, 24,3%, (73/300) convencionais com imagem bilateral da coluna cervical e 53% (159/300) convencionais com imagem da coluna cervical só do lado esquerdo. Quanto ao gênero, 203 (67,8%) radiografias pertenciam a indivíduos do gênero masculino, enquanto que 97 (32,2%) eram de pacientes do gênero feminino (tabela 5.1).

Em alguns prontuários não foram encontradas todas as informações descritas na metodologia (tabela 5.3). De um total de 296 prontuários que continham informações sobre o uso da terapia antirretroviral (TARV), 233(78.7%) usavam TARV na época do exame radiográfico enquanto que 63 (21,3%) não utilizavam.

Quanto ao tipo de combinação entre os grupos de medicamentos antirretrovirais usados, podemos notar que, dos 233 pacientes, apenas 15 (6,4%) usavam só ITRN, 98 (42%) usavam a combinação de IP+ITRN, 67 (28,8%) usavam ITRN+ITRNN, enquanto que 53 (22,8%) usavam a combinação de ITRN+ITRNN+IP. Dos pacientes que usavam TARV (233), 51 (21,8%) usavam o LPV/r (tabela 2). Considerando-se só os que usavam IP(98) essa proporção era de 52%.

Tabela 5.1 - Distribuição por sexo, tipo de radiografia e presença de ISAC

Variáveis	n	%
Sexo		
Masculino	203	67,7
Feminino	97	32,3
Total	300	100,0
Tipo de radiografia		
Digital	68	22,7

continua

conclusão		
Convencional bilateral	73	24,3
Convencional unilateral	159	53,0
Total	300	100
ISAC		
Sim	25	8,3
Não	275	91,7
Total	300	100

ISAC : imagem suspeita de ateroma de carótida

Tabela 5.2 - Distribuição pelo tipo de terapia antirretroviral (TARV)

Variáveis	n	%
Terapia antirretroviral (TARV)		
Sim	233	77,7
Não	63	21,0
Sem informação	4	1,3
Total	300	100
Tipo de TARV		
ITRN	15	5,1
ITRN+IP	98	33,1
ITRN+ITRNN	67	22,6
ITRN+IP+ITRNN	53	17,9
Sem TARV	63	21,3
Total	296	100
TARV com ITRN + IP		
Sim	98	42,1
Não	135	57,9
Total	233	100
TARV com ITRN + ITRNN		
Sim	67	28,8
Não	166	71,2
Total	233	100
TARV com ITRN+ IP + ITRNN		
Sim	53	22,7
Não	180	77,3
Total	233	100
TARV só com ITRN		
Sim	15	6,4
Não	218	93,6
Total	233	100
Uso de LPV/r		
Sim	51	21,9
Não	182	78,1
Total	233	100

ITRN - inibidor da transcriptase reversa nucleosídeo, IP - inibidor de protease, ITRNN - inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo, LPV/r - lopinavir/ritonavir

5.1.2 Variáveis quantitativas: Idade, Tempo de HIV, tempo de TARV e exames laboratoriais.

As variáveis paramétricas estão descritas na tabela 5.3, com os respectivos valores máximo e mínimo e as medidas de tendência central e dispersão. Consta, também, na tabela, a avaliação de distribuição normal dos dados realizada através do teste de D'Agostino-Pearson. Pode-se notar que somente a idade e a dosagem de LDLc apresentavam distribuição normal.

Tabela 5.3 - Medidas de tendência central e distribuição normal : Idade, tempo de HIV, tempo de TARV e exames laboratoriais

Variáveis	n	mediana	Média	Dp	moda	Min.	Max.	DN	p=
Idade,(anos)	300	40	40,53	9,72	36	18	73	Sim	0,1910
t.HIV (anos)	291	8	8,44	5,9	1	1	33	Não	0,025
t. TARV(meses)	163	36	53,34	50,01	1	1	192	Não	0,0087
CV	173	1	36697,6	151962,28	1	1	160000	Não	<0,0001
LogCV	173	0	1,5	1,99	0	0	5,7	Não	0,0015
CD4	187	456	470,40	273,47	600	1	1600	Não	0,0021
Nadir CD4	179	178	214,31	198,40	50	0	974	Não	<0,0001
Colesterol	34	183,5	184,32	50,81	155	94	360	Não	<0,0001
Triglicerídeos	34	158,5	201,65	204,84	55	49	1200	Não	<0,0001
HDLc	40	45	45,13	12,84	50	24	87	Não	0,0072
LDLc	31	108	102,77	35,47	115	23	164	Sim	0,2340
Glicemia	32	92,5	100,41	26,16	82	78	190	Não	<0,0001

t TARV - tempo de uso de antirretrovirais
t HIV - tempo de infecção pelo HIV
CV - dosagem da carga viral (cópias/ml)
Log CV - valor logarítmico da carga viral
CD4 - quantidade de linfócitos T CD4 em uma gota de sangue
Nadir CD4 - menor quantidade de linfócito T CD4 encontrada.
Colesterol - (mg/dl)

Triglicerídeos - (mg/dl)
HDLc - fração HDL do colesterol (mg/dl)
LDLc - fração LDL do colesterol (mg/dl)
Glicemia - (mg/dl)
DN - distribuição normal(D'Agostino-Pearson)
Dp - desvio padrão
Min - valor mínimo
Max - valor máximo

5.2 Análise das radiografias

O resultado do teste de concordância (kappa) foi de 0,695 entre os três examinadores, sendo considerada uma boa concordância (tabela 5.4). O teste kappa também foi realizado entre cada dois avaliadores com valor de 0.8 para os avaliadores A e B (tabela 5.5), 0,60 para os avaliadores A e C (tabela 5.6) e 0,65, para os avaliadores B e C (tabela 5.7). No total, os três avaliadores concordaram em 13 radiografias e, pelo menos 2 avaliadores, em doze exames.

Os autores decidiram considerar a concordância de, pelo menos, dois avaliadores, portanto 25 radiografias foram selecionadas por apresentarem imagens de calcificação cervical suspeita de ateroma (25/300 - 8,2%) (tabela 5.8).

Nas radiografias digitais, a prevalência de calcificação foi de 10,29% (7/68) tabela 5.8. Nas radiografias convencionais examinadas nos lados direito e esquerdo, a prevalência foi de 9,58% (7/73) (tabela 5.8) e para as radiografias panorâmicas, que só permitiam a avaliação unilateral, a prevalência foi de 6,91% (11/159) (tabela 5.8).

Só foi avaliada a presença ou não de imagem sugestiva de ateroma, não sendo considerado, na estatística inferencial, o tipo de exame radiográfico utilizado, nem se a calcificação era uni ou bilateral.

Nas figuras de 5.1 a 5.6, estão alguns exemplos de calcificações cervicais suspeitas de ateromas de carótida encontradas neste trabalho.

Fonte : Guimaraes Henriques et al. (2011)
Figura 5.1 - Esquema para localização das ISAC

Figura 5.2 - Radiografia digital com ISAC de formato irregular

Figura 5.3 - Radiografia convencional com ISAC de aspecto linear

Figura 5.4 - Radiografia convencional com ISAC de formato Irregular

Figura 5.5 - Radiografia convencional com ISAC de formato arredondado

Tabela 5.4 - Teste kappa 03 avaliadores

		Avaliadores		
		A	B	C
	Com ISAC .	27	24	20
	Sem ISAC .	273	276	280
	Total	300	300	300
	Kappa geral			0.694
	P-valor geral			< 0.001
	Intervalo de 95%			sup: 0.76
	de confiança do Kappa			inf: 0.629

Tabela 5.5 - Teste kappa avaliadores A e B

		Avaliador B		
		Com ISAC	Sem ISAC	Total
Avaliador A	Com ISAC	21	6	27
	Sem ISAC	3	270	273
	Total	24	276	300
	Kappa geral			0.807
	P-valor geral			< 0.001
	Intervalo de 95%			sup: 0.92
	de confiança do Kappa			inf: 0.694

Tabela 5.6 - Teste kappa avaliadores A e C

		Avaliador C		
		Com ISAC	Sem ISAC	Total
Avaliador A	Com ISAC	15	12	27
	Sem ISAC	5	268	273
	Total	20	280	300
	Kappa geral			0.608
	P-valor geral			< 0.001
	Intervalo de 95%			sup: 0.72
	de confiança do Kappa			inf: 0.497

Tabela 5.7 - Teste kappa avaliadores B e C

		Avaliador C		
		Com ISAC	Sem ISAC	Total
Avaliador B	Com ISAC	15	9	24
	Sem ISAC	5	271	276
	Total	20	280	300
	Kappa geral			0.657
	P-valor geral			< 0.001
	Intervalo de 95%			sup: 0.769
	de confiança do Kappa			inf: 0.544

Tabela 5.8 - Resultado final da avaliação das radiografias

Radiografia	n.	Com ISAC	Sem ISAC
Digital	68	7 (10,29%)	61 (89,71)
Convencional bilateral	73	7 (9,58%)	66 (90,42)
Convencional unilateral	159	11 (6,91%)	148 (93,09)
Total	300	25(8,3%)	275 (91,7%)

5.3 Estatística inferencial

Os resultados observados na tabela 5.9 demonstram que a suspeita de calcificação cervical foi encontrada em 17 indivíduos do gênero masculino (17/186) e em 8 do feminino (8/89), mostrando não haver correlação significativa entre estas variáveis, ou seja, a chance de se encontrar ISAC em radiografia panorâmica foi praticamente a mesma para indivíduos de ambos os gêneros (OR=1.02 0,42-2,45 IC=95%, p=0,85).

Dos 233 pacientes que usavam TARV, 22 apresentavam ISAC, enquanto que dos 63 que não usavam, somente 3 apresentavam radiografia com suspeita de ateroma. Portanto, o fato de o paciente utilizar TARV não aumenta a chance do aparecimento de ISAC nas radiografias (OD=2,09 0,60-7,21 IC=95%, p=0,35).

Fazendo a associação com os tipos de combinações de TARV, podemos observar que dos pacientes que usavam a combinação de ITRN+IP, 12 apresentavam ISAC, de um total de, 98, enquanto que 10, dos 135 que usavam outras combinações de TARV, apresentavam calcificação. Pela análise, não houve também qualquer associação entre estas variáveis (OD=1,74 0,72-4,22 IC=95%, p=0,30).

Dos pacientes que usavam TARV com ITRN+ITRNN, 17, de um total de 166, apresentavam ISAC, enquanto que só 5, de um total de 67 que não usavam a medicação, apresentavam a suspeita de ateroma de carótida (OD1,41 0,50-4,0 IC=95%, p=0,68).

Dentre os 53 pacientes que estavam tomando ITRN+ITRNN+IP, apenas 5 apresentavam ISAC, enquanto que, dos 180 que usavam outras combinações, 17

continham as ISAC. Neste caso, a chance de ocorrência da alteração foi praticamente igual ($OD=1,035-2,85$ $IC=95\%$, $p=0,79$).

Nenhuma das 15 radiografias de pacientes que só tomavam o ITRN mostrou sinais de calcificação enquanto que as 22 radiografias com suspeita de ateroma eram de pacientes que usavam TARV mais complexa. Neste caso, foi realizado o teste exato de Fisher, obtendo como resultado um valor $p=0,37$, concluindo-se não haver relação de dependência entre estas variáveis.

Quanto aos 51 pacientes que usavam o LPV/r, 9 apresentaram calcificação cervical, enquanto que, dos 182 que usavam outras combinações, 13 apresentaram a suspeita da ateroma. Pode-se notar que pacientes que faziam uso desta medicação apresentaram proporção significativamente maior ($P=0,0459$) de calcificação em carótidas (40,9%) em relação a quem não fazia uso dessa medicação (19,9%). Desta forma, seu uso esteve associado a uma chance de 2,8 vezes de apresentar imagem sugestiva de calcificação em carótidas nesses pacientes ($OD=2,79$ $1,12-6,95$ $IC=95\%$, $p=0,045$).

Tabela 5.9 - Estatística inferencial das variáveis qualitativas, gênero e TARV em relação a presença de ISAC

Variáveis	ISACC		Total n (%)	OR (IC 95%)	P
	Sim n (%)	Não n (%)			
Gênero					
Masculino	17 (68,0)	186 (67,6)	203 (67,7)	1,02	0,8524*
Feminino	8 (32,0)	89 (32,4)	97 (32,3)	0,42-2,45	
TARV					
Sim	22 (88,0)	211 (77,9)	233 (78,7)	2,09	0,3524*
Não	3 (12,0)	60 (22,1)	63 (21,3)	0,60-7,21	
TARV com IP					
Sim	17 (77,3)	134 (63,5)	151 (64,8)	1,95	0,2928*
Não	5 (22,7)	77 (36,5)	82 (35,2)	0,69-5,50	
TARV com ITRNN					
Sim	10 (45,5)	110 (52,1)	120 (51,5)	0,77	0,7097*
Não	12 (54,5)	101 (47,9)	113 (48,5)	0,32-1,85	
TARV com ITRN + IP					

continua

Conclusão					
Sim	12 (54,5)	86 (40,8)	98 (42,1)	1,74	0,3079*
Não	10 (45,5)	125 (59,2)	135 (57,9)	0,72-4,22	
TARV com ITRN + ITRNN					
Sim	17 (77,3)	149 (70,6)	166 (71,2)	1,41	0,6826*
Não	5 (22,7)	62 (29,4)	67 (28,8)	0,50-4,00	
TARV com ITRN+ IP + ITRNN					
Sim	5 (22,7)	48 (22,7)	53 (22,7)	1	0,7911*
Não	17 (77,3)	163 (77,3)	180 (73,7)	0,35-2,85	
TARV só ITRN					
Sim	-	15 (7,1)	15 (6,4)	NA	0,3723**
Não	22 (100,0)	196 (92,9)	218 (93,6)		
Uso de LPV/r					
Sim	9 (40,9)	42 (19,9)	51 (21,9)	2,79	0,0459
Não	13 (59,1)	169 (80,1)	182 (78,1)	1,12-6,95	

ISAC - imagem suspeita de ateroma calcificado de carótida

TARV - terapia antirretroviral

IP - inibidor de protease

ITRN - inibidor de transcriptase reversa nucleosídeo

ITRNN - inibidor de transcriptase reversa não nucleosídeo

LPV/r - lopinavir/ritonavir

Notas: NA = Não aplicável; *Teste do Qui-quadrado com correção de Yates; ** Teste Exato de Fisher.

Quanto à presença de co-comorbidades informadas nos prontuários dos pacientes, não houve diferença significativa na proporção entre pacientes que apresentavam calcificação em relação aos que não apresentaram. (tabela 5.10).

Tabela 5.10 - Estatística inferencial das co-morbidades em relação a presença de ISAC

Variáveis	ISAC		Total n (%)	OR (IC 95%)	P
	Sim n (%)	Não n (%)			
Doenças cardiovasculares					
Sim	-	5 (1,8)	5 (1,7)	NA	1,00**
Não	25 (100,0)	270 (98,2)	295 (98,3)		
Diabetes					
Sim	1 (4,0)	19 (6,9)	20 (6,7)	0,56	0,7137**
Não	24 (96,0)	256 (93,1)	280 (93,3)	(0,07-4,38)	

continua

conclusão

**Dislipidemia /
Lipodistrofia**

Sim	-	36 (13,1)	36 (12,0)	NA	0,0545**
Não	25 (100,0)	239 (86,9)	264 (88,0)		

HCV/HBV

Sim	2 (8,0)	25 (9,1)	27 (9,0)	0,87	1,00**
Não	23 (92,0)	250 (90,9)	273 (91,0)	(0,19-3,91)	

**Hipertensão
arterial**

Sim	1(4,0)	30 (10,9)	31 (10,3)	0,34	0,3409**
Não	24 (96,0)	245 (89,1)	269 (89,7)	(0,04-2,61)	

Co-morbidade

Sim	4 (16,0)	80 (29,1)	84 (28,0)	0,46	0,1752**
Não	21 (84,0)	195 (70,9)	216 (72,0)	0,15-1,40	

ISAC - imagem suspeita de ateroma calcificado de carótida

HBV - vírus da hepatite B

HCV - vírus da hepatite C

Notas: NA = Não aplicável; ** Teste Exato de Fisher.

Para as variáveis paramétricas foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa em relação à idade dos pacientes e ao valor do nadir de CD4. Os pacientes com ISAC apresentaram média de idade significativamente maior ($P=0,0081$) e mediana do Nadir de CD4 significativamente menor ($P=0,0195$), quando comparados aos pacientes que não apresentaram suspeita de ateroma (Tabela 5.11).

As demais variáveis como dosagem de colesterol total, triglicerídeos, fração HDL do colesterol, fração LDL do colesterol e glicemia apresentaram resultados sem diferença estatística entre os pacientes com e sem a presença de ISAC (tabela 5.12). Essas informações foram prejudicadas porque muitos prontuários não apresentavam os exames complementares. Além disso, naqueles onde a série de exames estava completa, a maioria havia sido realizada em épocas distintas das dos exames radiográficos e não puderam ser incluídos na análise estatística de acordo com os critérios de inclusão e exclusão descritos na metodologia.

Tabela 5.11 - Estatística inferencial das variáveis quantitativas: idade, tempo de HIV, tempo de TARV carga viral, CD4 e nadir de CD4 em relação a presença de ISAC

Variáveis	ISAC		P
	Sim	Não	
Idade (anos) (Média±DP)	45,44±8,77	40,08±9,70	0,0081*
Tempo de HIV (anos) (Mediana)	9,00	7,00	0,4325**
Tempo de TARV (meses) (Mediana)	36,00	36,50	0,9545**
CD4 atual (Mediana)	464,00	453,00	0,8766**
Nadir de CD4 (Mediana)	68,00	197,00	0,0195**
Carga viral Log (Mediana)	0,50	0,00	0,4079**

ISAC - imagem suspeita de ateroma de carótida

HIV - vírus da imunodeficiência humana

TARV - terapia antirretroviral

CD4 - linfócito T CD4

Nadir de CD4 - menor quantidade de CD4

Notas: DP = Desvio-padrão; *Teste *t* de student; **Teste de Mann-Whitney.

Tabela 5.12 - Estatística inferencial de variáveis quantitativas relacionadas ao lipidograma e à glicemia, em relação a presença de ISAC

Variáveis	ISAC		P
	Sim	Não	
Colesterol total (mg/dL) (Mediana)	181,00	183,50	0,9416**
Triglicerídeos (mg/dL) (Mediana)	104,00	182,00	0,8099**
HDL-c (mg/dL) (Mediana)	50,00	44,00	0,3461**
LDL-c (mg/dL) (Média±DP)	60,50±26,16	105,69±34,46	0,0811*
Glicose (mg/dL) (Mediana)	84,00	93,00	0,3316**

ISACC - imagem suspeita de ateroma calcificado de carótida.

HDL-c - colesterol HDL

LDL-c - colesterol LDL

Notas: DP = Desvio-padrão; *Teste *t* de student; **Teste de Mann-Whitney.

6 DISCUSSÃO

Deve-se considerar que as radiografias analisadas eram tanto digitais, como convencionais. Dentre as últimas, mais da metade (176) foram examinadas só de um lado. Avaliando as radiografias separadamente, em decorrência do tipo (convencional ou digital) e em decorrência do enquadramento da imagem, pode-se notar que a prevalência de identificação de ISAC foi maior nas radiografias digitais (10,29%), seguida pelas convencionais com enquadramento adequado (9,58%) e, por último, as radiografias avaliadas somente do lado esquerdo (6,91%). Portanto, esses resultados sugerem que, se todas as radiografias permitissem o exame bilateral, provavelmente a prevalência seria um pouco mais alta.

O fato de utilizar dois tipos de exames radiográficos parece não interferir no objetivo, como se pode observar pelas prevalências bem próximas encontradas. Beckstron et al. (2007) defendem a utilização de radiografias digitais devido à qualidade de imagem e à precisão do diagnóstico, enquanto que Friedlander et al. (2012) comparam seu trabalho com o anterior e justificam a maior prevalência encontrada por terem utilizado radiografias convencionais que abrangem uma extensão da região cervical, mas também admitem que, pelo fato de não terem feito a confirmação com a USD, podem ter inserido alguns casos falsos positivos. Ertas e Sisman (2011), quando utilizaram tanto radiografias convencionais como digitais, com a confirmação pela USD, não encontraram diferença na precisão do diagnóstico de ateromas calcificados de carótida entre as duas modalidades de exames.

Não se deve esquecer que o diagnóstico, na radiografia panorâmica, nem sempre é confirmado com a USD (Almog et al., 2002; Bayram et al., 2006). A não concordância de diagnósticos, muitas vezes, ocorre pela variedade de calcificações cervicais confundidas com ateromas, sendo a cartilagem tritícea a mais importante (Guimarães Henriques et al., 2011; Carter, 2000; Kamicawa et al., 2006; Ahmad et al., 2005). Nos casos falsos negativos, a presença de placas de ateromas ainda não calcificadas o suficiente para ficarem evidentes no exame radiográfico são a principal causa (Yoon et al., 2008; Madden et al., 2007).

Autores como Romano-Sousa et al. (2009) obtiveram um bom resultado no teste de concordância entre radiografia panorâmica e ultrassonografia ($\kappa=0,78$), enquanto que para Khosropanah et al. (2009), este índice de concordância foi muito baixo ($\kappa=0,27$).

O importante ao se avaliarem os resultados desses artigos é que, quando o ateroma calcificado é extenso, causando obstrução significativa da carótida, normalmente o valor predictivo positivo da radiografia é elevado. (Roldan-Chicano et al., 2006; Madden et al., 2007; Damaskos et al., 2008; Ertas; Sisman, 2011). A importância destes estudos é dar fundamentação científica para que o profissional, ao diagnosticar a ISAC na radiografia panorâmica, encaminhe o paciente para exames complementares mais específicos. Apesar da variedade de artigos confirmando a importância deste diagnóstico casual (Cohen et al., 2002; Cohen, 2007; Yoon et al., 2008; Romano-Sousa et al., 2009; Friedlander; Griniatsos et al., 2009; Ertas; Sisman, 2011), alguns autores concluem não existir embasamento científico para tal recomendação (Khorspanah et al., 2009; Mupparapu; Kim, 2007).

Como este estudo é retrospectivo, não havia a possibilidade de se obter a USD da mesma época da maioria dos exames, impossibilitando a comprovação de exames radiográficos antigos de pacientes que não estão mais em tratamento. Por isso o cuidado com a seleção das radiografias e com a escolha e a preparação dos profissionais para a avaliação das imagens suspeitas de ateromas.

A prevalência obtida neste estudo (8,3% de um total de 300 radiografias) não é tão alta como a encontrada em indivíduos com doença cardiovascular, fatores predisponentes a estas e neoplasias da região de cabeça e pescoço (tabelas 6.2 e 6.3). Porém, quando comparamos com trabalhos feitos com amostras inespecíficas da população (tabela 6.1) e nos grupos controle dos estudos em pacientes com problemas sistêmicos (tabelas 6.2 e 6.3), a prevalência foi mais elevada.

Tabela 6.1 - Trabalhos que avaliaram a presença de radiografias panorâmicas com diagnóstico de ateromas em populações inespecíficas)

Autores (ano)	n.	Idade(anos)	prevalência
Ohba et al (2003)	659	>80	5%
Almog et al (2002)	778	>55	3,5%
Tamura et al (2005)	2568	50-70	4,13%
Bayram et al (2006)	4106	>40	2,1%
Pornprasertsuk-Damrongsri e Thanakun (2006)	1370	50-87 $\bar{x}$ =69	2,4%
Bayer et al (2010)	2557	>30 $\bar{x}$ =66,6	4,8%

$\bar{x}$ =média

Tabela 6.2 - Trabalhos que avaliaram a presença de ateromas em radiografias panorâmicas de pacientes com doenças sistêmicas

Autor/ano	n.	Prevalência	idade	doença
Friedlander et al. (1999)	55	22%	$\bar{x}$ =60.4	AOS
Friedlander e Maeder (2000)	49	20%	$\bar{x}$ =66(55-81)	DbII
Fridlander et al. (2002)		36% / 24%	$\bar{x}$ =68 / 62	DbII id / DbII
Friedlander e Altman (2001)	52	31%	$\bar{x}$ =70	PM
Sung et al. (2004)	27	33%	$\bar{x}$ =62.3(56-72	CMPH
Pornprasertsuk-Damrongsri et al. (2009)	85	22%	$\bar{x}$ =60(33-75)	SM
Uthman e Al-Saffar (2008)		38,8%	40-80	DCV e ou SM
Kansu et al. (2005)	69	16%	$\bar{x}$ = 44	DRC

AOS - apneia obstrutiva do sono

DbII - diabetes tipo II

Id - insulino dependente

PM - pós-menopausa

CMPH - cardiomiopatia hipertrófica

SM - síndrome metabólica]

DCV - doença cardiovascular

DRC - doença renal crônica.

Notas - $\bar{x}$:média

Tabela 6.3 - Trabalhos que avaliaram a presença de ateromas em radiografias panorâmicas de paciente com neoplasias malignas de cabeça e pescoço

Autor (ano)	N	prevalencia	Idade $\bar{x}$	radioterapia
Friedlander et al. (1998)	61	27%	60 (41-77)	Sim, (ORN)
Friedlander e August (1998)	33	21%	66 (32-84)	Sim
Freymlilleret al. (2000)	17	53%	56 (21-77)	Sim
Beckstron (2007)	201	24%	52 (11-87)	Não
Friedlanderet al. (2012)	48	52,1%	60,7	Não

ORN - osteorradionecrose, -

x= média

A média de idade dos pacientes, na época do exame, foi de 40 anos, ou seja, bem menor do que as médias de todos os artigos descritos (tabelas 6.1, 6.2 e 6.3). A população portadora do HIV em tratamento com TARV ainda é, na maioria, composta por adultos jovens ou de meia idade. É importante notar que, em muitos trabalhos, um critério de inclusão/exclusão das radiografias era a idade, normalmente acima de 50 anos.

A diferença significativa na idade dos pacientes encontrada entre as radiografias, com e sem a presença de ISAC, mostra certa consistência deste estudo, denotando confiabilidade no diagnóstico das radiografias. No trabalho de Ertas e Sisman (2011), foi encontrado um número significativamente maior de imagens de ateromas nas radiografias de indivíduos, nas faixas etárias mais avançadas.

Não foi encontrada diferença quanto ao sexo dos pacientes, conforme a maioria dos trabalhos. Somente Tamura et al. (2005) detectaram prevalência maior no sexo feminino.

Nenhuma associação significativa entre doença cardiovascular, diabetes, hipertensão, dislipidemias, lipodistrofias e infecções virais por HBV e HCV e a presença de ISAC foi encontrada. Por ser um trabalho retrospectivo, as informações podem ser imprecisas em relação ao estado de saúde do paciente na época do exame radiográfico, além do que, havia pouca informação de exames complementares que pudessem quantificar a gravidade destas doenças. Quanto às dosagens do lipidograma e da glicemia, não foi observada nenhuma associação entre valores mais altos e a presença da calcificação cervical, resultado que também pode ter sido prejudicado, pela não coincidência da época do exame e da tomada radiográfica, diminuindo muito a amostra deste trabalho. Enquanto que em alguns trabalhos, em grupos de pacientes com doenças sistêmicas, a presença de hipertensão (Friedlander; Altman, 2001; Friedlander et al., 2012), diabetes (Friedlander et al., 1999) e dislipidemias (Friedlander; Maeder, 2000) influenciavam significativamente na presença de calcificações cervicais.

O objetivo deste trabalho foi verificar, não só a prevalência de calcificação cervical em pacientes HIV +, mas também a influência das variáveis relacionadas à infecção e ao tratamento destes pacientes. O tempo de infecção pelo HIV, a CV e a quantidade de CD4, o uso de ARV, o tempo de uso desta medicação e o tipo de terapia utilizada não mostraram nenhuma influência significativa na ocorrência destas calcificações. Porém, o nadir de CD4 e a utilização da associação de LPV/r aumentam significativamente as chances para o aparecimento das ISAC.

Como não foram encontrados, na literatura, trabalhos relacionando a presença da ISAC, em radiografias panorâmicas, com o uso de TARV em pacientes HIV+, os resultados foram comparados com os estudos que avaliaram alterações

metabólicas e cardiovasculares relacionadas ao HIV, assim como a incidência de ateromas de carótida nestes pacientes devido ou não ao uso contínuo de TARV.

Na revisão da literatura, é quase unanimidade, entre os autores, de que os IPs são os principais responsáveis por alterações metabólicas da TARV (Calza et al., 2003; Montessori et al., 2004; Kalkut, 2005; Barbaro; Barbarini, 2006; Chen et al., 2007; Mondy; Tebas, 2007; Jevtovic et al., 2009).

É interessante a constatação de que estas alterações podem ser de intensidade diferente, dependendo do medicamento utilizado. A hipertrigliceridemia é mais comum com o ritonavir (RTV) ou a associação deste com saquinavir (SQV) ou lopinavir (LPV) (Calza et al., 2004). A substituição de um IP por um ITRNN está também relacionada à dislipidemia, só que de uma forma menos intensa (Chen et al., 2007). Dentre os IPs, o atazanavir (ATV) não está associado a essas alterações metabólicas (Kalkut, 2005; Mondy; Tebas, 2007). Para Hawkins (2010), a ocorrência de dislipidemias e o risco de infarto estão associados ao uso de IP, principalmente o indinavir (IDV) e o LPV. Pode-se concluir que trabalhos que comparam IPs de forma genérica tendem a produzir resultados pouco confiáveis porque alguns deles, como o ATV, não provocam tantas alterações metabólicas (Kalkut, 2005; Mondy; Tebas, 2007), enquanto que outros, como o LPV/r, são responsáveis por alterações metabólicas intensas, além da atuação direta na parede dos vasos (Kappert et al., 2006; van Vonderen et al., 2009).

A medicação que consiste na associação do lopinavir com o ritonavir (LPV/r) tem a finalidade fazer com que uma das substâncias, neste caso, o RTV, sature as enzimas citocromo p-450 do microsoma hepático e, com isso, diminua a metabolização do LPV que manteria concentrações plasmáticas altas e por mais tempo. Muitos trabalhos relatam esta associação como uma das mais eficientes para o controle viral e que mais provoca alterações no metabolismo, principalmente de triglicerídeos (Murphy et al., 2001; Calza et al., 2004; Hicks et al., 2004).

Pela quantidade de trabalhos na literatura, não parece haver dúvida acerca da ação dos ARVs no metabolismo dos lipídios e da glicose, principalmente os IPs, porém opiniões conflitantes surgem quanto à incidência de doença cardiovascular e AVC nos pacientes HIV+ relacionadas ao uso de TARV. Estes eventos são diretamente relacionados à formação de ateromas.

A maioria dos trabalhos que avaliam a incidência de complicações cardiovasculares, relacionam a HAART como fator de risco significativo (Mooser,

2003; d'Arminio et al., 2004; Kaplan et al., 2007), porém alguns diferenciam a maior influência dos IPs quando comparados com os ITRNNs (Friis-Moller et al., 2007).

Para outros autores, o uso de TARV, mesmo com os IPs, não aumenta o risco de doença cardiovascular, os fatores de risco tradicionais seriam mais importantes do que o uso de TARV para o aparecimento de ateromas (Mondy; Tebas, 2007; Corral et al., 2009;). Além disso, a reação inflamatória provocada pela existência da doença infecciosa pode ser um fator importante na origem da aterosclerose (Aberg, 2009; Longo-Mbenza et al., 2012).

Conforme relatado anteriormente, este trabalho não encontrou resultados que pudessem correlacionar doença cardiovascular, diabetes, hipertensão arterial, infecções virais (HCV e HBV) e dislipidemias, nem os valores do lipidograma e da glicemia com as calcificações cervicais, o que pode ter sido comprometido pela limitação de informações nos prontuários avaliados. Quanto à importância da gravidade da infecção em relação à formação do ateroma, esta pode ser comprovada pela associação significativa entre o nadir de CD4 e a presença de ISAC.

Além das alterações de metabolismo de lipídios e de glicose e dos estudos de prevalência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, as evidências mais importantes para comparação destes resultados podem ser encontradas, em trabalhos que avaliam a influência do uso de ARVs em indicadores de doença ateromatosa subclínica como as modificações na parede vascular, normalmente avaliadas pela medição da EMIC com USD e as alterações nos marcadores de função endotelial que podem contribuir para um risco aumentado de aterosclerose associada à infecção pelo HIV.

Apesar de alguns autores não terem encontrado influência da TARV e nem da presença de infecção na EMIC (Currier et al., 2005), para outros, o aumento dessa espessura está associado ao uso de TARV (Johnsen et al., 2006) e, em alguns destes trabalhos, o IP utilizado era o LPV/r (Kappert et al., 2006; van Vonderen et al., 2009). Andrade et al. (2008) encontraram aumento dos marcadores de função endotelial com o uso de ARVs, enquanto que, para van Vonderen et al. (2009), o uso de LPV/r aumenta a EMIC, mas provoca diminuição dos marcadores. Para Eira (2009), o aumento do ateroma é associado ao uso da TARV, independente de haver ou não um controle viral efetivo. Maggi et al. (2007) observaram que os IPs influenciam mais a formação de ateroma do que os ITRNNs.

Estes resultados reforçam a associação entre o uso de LPV/r e a prevalência de ISAC encontrada neste trabalho.

Alguns trabalhos se baseiam nas alterações observadas nos marcadores de gravidade da infecção, como o nadir de CD4. Autores como Hsue et al. (2004), Kaplan et al. (2008) e Grunfeld et al. (2009) chegaram à conclusão de que a infecção, por si só, juntamente com fatores de risco tradicionais, são responsáveis pelas alterações sub-clínicas de doença ateromatosa. Enquanto que para Lorenz et al. (2008), Seaberg et al. (2010) e Baker et al. (2011), tanto a gravidade da infecção como o uso de ARV são responsáveis pelas alterações ateromatosas subclínicas. Estes resultados reforçam a associação entre os valores mais baixos do nadir de CD4 com a presença de ISAC.

A hipótese de que a gravidade da infecção ou o seu descontrole são fatores principais para o surgimento de alterações vasculares e metabólicas que, no futuro, vão provocar a aterosclerose e que o controle desta infecção pela TARV diminuiria as chances de formação de ateromas, em vez de favorecer seu aparecimento, tem forte aceitação nos artigos mais recentes (Hsue et al., 2004; Kaplan et al., 2008; Lorenz et al., 2008; Corral et al., 2009; Grunfeld et al., 2009; Seaberg et al., 2010; Baker et al., 2011; Longo-Mbenza et al., 2012). É importante refletir sobre a conclusão de Baker et al. (2011) de que o mecanismo aterogênico da replicação do HIV e os benefícios para o sistema cardiovascular de diferentes drogas antirretrovirais deve ser o foco de futuras pesquisas.

Os resultados deste trabalho não conseguem elucidar o principal fator responsável pela formação de placas de ateromas em pacientes HIV+, pela constatação da existência de estudos prospectivos que usam metodologias mais precisas para avaliar alterações vasculares iniciais e que permanecem com a dúvida. Porém, os resultados são compatíveis com os encontrados na literatura de que, tanto a gravidade da infecção, como uso de TARV podem ser responsáveis pelas alterações na parede vascular e no metabolismo relacionado à formação das placas de ateromas.

Quanto ao atendimento de pacientes HIV+, não é possível concluir se há uma propensão maior ao aparecimento de ISAC em radiografias panorâmicas, como é comprovado para certos grupos de pacientes, nem se constatar se a alteração vascular é causada pela TARV, pela infecção viral ou pelos fatores de risco tradicionais. Porém, a prevalência maior do que a encontrada na população em

geral, e a média de idade inferior a dos outros trabalhos, além da presença de comprovação científica para as variáveis associadas a estas calcificações, dão credibilidade aos resultados e reforçam a recomendação de se examinar, criteriosamente, as radiografias panorâmicas dos pacientes HIV+, principalmente porque a TARV vai aumentando sua estimativa de vida e a idade é um dos principais fatores de risco para as doenças cardiovasculares.

7 CONCLUSÕES

Considerando-se as limitações da quantidade e da qualidade das radiografias e das informações dos prontuários, este trabalho obteve as seguintes conclusões.

- 1 A média de idade dos pacientes com ISAC, significativamente maior do que a dos pacientes sem, é um resultado esperado, que demonstra credibilidade do trabalho.
- 2 Os valores do nadir de CD4 (mediana) foram significativamente mais baixos nos pacientes com ISAC. Este resultado é compatível com a hipótese da gravidade da infecção ser um fator etiológico importante.
- 3 Os pacientes que usavam o LPV/r apresentaram uma proporção significativamente maior de ISAC quando comparado ao grupo que não usava. Este resultado reforça a hipótese de que a medicação é um fator importante para a precocidade de complicações cardiovasculares nos pacientes HIV+.

REFERÊNCIAS¹

Aberg JA. Cardiovascular complications in HIV management: past, present, and future. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50(1):54-64.

Ahmad M, Madden R, Perez L. Triticeous cartilage: prevalence on panoramic radiographs and diagnostic criteria. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99(2):225-30.

Albuquerque DF, Menezes AV, Carlos MX, et al. Detection of calcifications of the carotid artery in panoramic radiographs: a review of the morphology and pathology. *Clin Pesq Odontol*. 2005;2(2):129-36.

Almog DM, Horev T, Illig KA, et al. Correlating carotid artery stenosis detected by panoramic radiography with clinically relevant carotid artery stenosis determined by duplex ultrasound. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;94(6):768-73.

Almog DM, Illig KA, Khin M, et al. Unrecognized carotid artery stenosis discovered by calcifications on a panoramic radiograph. *J Am Dent Assoc*. 2000a;131(11):1593-7.

Almog DM, Tsimidis K, Moss ME, et al. Evaluation of a training program for detection of carotid artery calcifications on panoramic radiographs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000b;90(1):111-7.

Andrade AC, Ladeia AM, Netto EM, et al. Cross-sectional study of endothelial function in HIV-infected patients in Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24(1):27-33.

Baker JV, Henry WK, Patel P, et al. Progression of carotid intima-media thickness in a contemporary human immunodeficiency virus cohort. *Clin Infect Dis*. 2011;53(8):826-35.

Barbaro G, Barbarini G. Highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Chemotherapy*. 2006;52(4):161-5.

Bayer S, Helfgen EH, Bos C, et al. Prevalence of findings compatible with carotid artery calcifications on dental panoramic radiographs. *Clin Oral Investig*. 2010 Aug;15(4):563-9.

Bayram B, Uckan S, Acikgoz A, et al. Digital panoramic radiography: a reliable method to diagnose carotid artery atheromas? *Dentomaxillofac Radiol*. 2006;35(4):266-70.

---

¹ De acordo com estilo Vancouver

Beckstrom BW, Horsley SH, Scheetz JP, et al. Correlation between carotid area calcifications and periodontitis: a retrospective study of digital panoramic radiographic findings in pretreatment cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(3):359-66.

Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(1):10-4.

Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Hyperlipidaemia in patients with HIV-1 infection receiving highly active antiretroviral therapy: epidemiology, pathogenesis, clinical course and management. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22(2):89-99.

Calza L, Manfredi R, Pocaterra D, et al. Risk of premature atherosclerosis and ischemic heart disease associated with HIV infection and antiretroviral therapy. *J Infect.* 2008;57(1):16-32.

Carter LC. Discrimination between calcified triticeous cartilage and calcified carotid atheroma on panoramic radiography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90(1):108-10.

Carter LC, Tsimidis K, Fabiano J. Carotid calcifications on panoramic radiography identify an asymptomatic male patient at risk for stroke. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85(1):119-22.

Chen LF, Hoy J, Lewin SR. Ten years of highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Med J Aust.* 2007;186(3):146-51.

Cohen SN, Friedlander AH, Jolly DA et al. Carotid calcification on panoramic radiographs: an important marker for vascular risk. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94(4):510-4.

Corral I, Quereda C, Moreno A, et al. Cerebrovascular ischemic events in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: incidence and risk factors. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(6):559-63.

Currier JS, Kendal MA, Zackin R, et al. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS.* 2005;19(9):927-33.

d'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, et al. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS.* 2004;18(13):1811-7.

Damaskos S, Griniatsos J, Tsekouras N, et al. Reliability of panoramic radiograph for carotid atheroma detection: a study in patients who fulfill the criteria for carotid endarterectomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;106(5):736-42.

Dolatabadi MA, Motamedi MH, Lassemi E, et al. Asymptomatic carotid artery calcifications discovered on panoramic radiography. *Gen Dent.* 2010;58(2):97-9.

Eira M. Avaliação de ateromatose subclínica em pacientes HIV/aids: determinação da velocidade de onda de pulso e da espessura da camada média-intima de carótidas [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2009.

Ertas ET, Sisman Y. Detection of incidental carotid artery calcifications during dental examinations: panoramic radiography as an important aid in dentistry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(4):11-7.

Freymiller EG, Sung EC, Friedlander AH. Detection of radiation-induced cervical atheromas by panoramic radiography. *Oral Oncol.* 2000;36(2):175-9.

Friedlander AH, Altman L. Carotid artery atheromas in postmenopausal women. Their prevalence on panoramic radiographs and their relationship to atherogenic risk factors. *J Am Dent Assoc.* 2001;132(8):1130-6.

Friedlander AH, August M. The role of panoramic radiography in determining an increased risk of cervical atheromas in patients treated with therapeutic irradiation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85(3):339-44.

Friedlander AH, Cohen SN. Panoramic radiographic atheromas portend adverse vascular events. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(6):830-5.

Friedlander AH, Eichstaedt RM, Friedlander IK, et al. Detection of radiation-induced, accelerated atherosclerosis in patients with osteoradionecrosis by panoramic radiography. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998;56(4):455-9.

Friedlander AH, Freymiller EG. Detection of radiation-accelerated atherosclerosis of the carotid artery by panoramic radiography. A new opportunity for dentists. *J Am Dent Assoc.* 2003;134(10):1361-5.

Friedlander AH, Friedlander IK, Yueh R, et al. The prevalence of carotid atheromas seen on panoramic radiographs of patients with obstructive sleep apnea and their relation to risk factors for atherosclerosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57(5):516-21; discussion 21-2.

Friedlander AH, Garrett NR, Norman DC. The prevalence of calcified carotid artery atheromas on the panoramic radiographs of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc.* 2002;133(11):1516-23.

Friedlander AH, Maeder LA. The prevalence of calcified carotid artery atheromas on the panoramic radiographs of patients with type 2 diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;89(4):420-4.

Friedlander AH, Tajima T, Garrett NR. Panoramic radiographs of head and neck cancer patients are often evidence of carotid artery atherosclerotic lesions: a sign of high-risk comorbid illness. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(5):1096-101.

Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2007;356(17):1723-35.

Griniatsos J, Damaskos S, Tsekouras N, et al. Correlation of calcified carotid plaques detected by panoramic radiograph with risk factors for stroke development. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108(4):600-3.

Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C, et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS.* 2009;23(14):1841-9.

Guimaraes Henriques JC, Kreich EM, Helena Baldani M, et al. Panoramic radiography in the diagnosis of carotid artery atheromas and the associated risk factors. *Open Dent J.* 2011;5:79-83.

Hawkins T. Understanding and managing the adverse effects of antiretroviral therapy. *Antiviral Res.* 2010;85(1):201-9.

Hicks C, King MS, Gulick RM, et al. Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naive patients: 4 year follow-up study. *AIDS.* 2004;18(5):775-9.

Hsue PY, Lo JC, Franklin A, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation.* 2004;109(13):1603-8.

Jevtovic DJ, Dragovic G, Salemovic D, et al. The metabolic syndrome, an epidemic among HIV-infected patients on HAART. *Biomed Pharmacother.* 2009;63(5):337-42.

Johnsen S, Dolan SE, Fitch KV, et al. Carotid intimal medial thickness in human immunodeficiency virus-infected women: effects of protease inhibitor use, cardiac risk factors, and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4916-24.

Kalkut G. Antiretroviral therapy: an update for the non-AIDS specialist. *Curr Opin Oncol.* 2005;17(5):479-84.

Kamikawa RS, Pereira MF, Fernandes A, et al. Study of the localization of radiopacities similar to calcified carotid atheroma by means of panoramic radiography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):374-8.

Kansu O, Ozbek M, Avcu N, et al. The prevalence of carotid artery calcification on the panoramic radiographs of patients with renal disease. *Dentomaxillofac Radiol* 2005; 34(1):16-9.

Kaplan RC, Kingsley LA, Gange SJ, et al. Low CD4+ T-cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men. *AIDS.* 2008;22(13):1615-24.

Kaplan RC, Kingsley LA, Sharrett AR, et al. Ten-year predicted coronary heart disease risk in HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis.* 2007;45(8):1074-81.

Kappert K, Leppanen O, Paulsson J, et al. Highly active antiretroviral therapy attenuates re-endothelialization and alters neointima formation in the rat carotid artery after balloon injury. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(4):383-92.

Khosropanah SH, Shahidi SH, Bronoosh P, et al. Evaluation of carotid calcification detected using panoramic radiography and carotid Doppler sonography in patients with and without coronary artery disease. *Br Dent J*. 2009;207(4):E8; discussion 162-3.

Levy C, Mandel L. Calcified carotid artery imaged by computed tomography. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(1):218-20.

Longo-Mbenza B, Longokolo Mashii M, Lelo Tshikwela M, et al. Relationship between Younger Age, Autoimmunity, Cardiometabolic Risk, Oxidative Stress, HAART, and Ischemic Stroke in Africans with HIV/AIDS. *ISRN Cardiol*. 2012;2011:897908.

Lorenz MW, Stephan C, Harmjanz A, et al. Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2008;196(2):720-6.

Machado AW, Souki BQ. Simplificando a obtenção e a utilização de imagens digitais - scanners e câmeras digitais. *R Dental Press Ortodon Ortop Facial*. 2004;9(4):133-156

Madden RP, Hodges JS, Salmen CW, et al. Utility of panoramic radiographs in detecting cervical calcified carotid atheroma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103(4):543-8.

Maggi P, Perilli F, Lillo A, et al. Rapid progression of carotid lesions in HAART-treated HIV-1 patients. *Atherosclerosis*. 2007;192(2):407-12.

Mondy K, Tebas P. Cardiovascular risks of antiretroviral therapies. *Annu Rev Med*. 2007;58:141-55.

Montessori V, Press N, Harris M, et al. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ*. 2004;170(2):229-38.

Mooser V. Atherosclerosis and HIV in the highly active antiretroviral therapy era: towards an epidemic of cardiovascular disease? *AIDS*. 2003;17 Suppl 1:S65-9.

Mupparapu M, Kim IH. Calcified carotid artery atheroma and stroke: a systematic review. *J Am Dent Assoc*. 2007;138(4):483-92.

Murphy RL, Brun S, Hicks C, et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48-week results. *AIDS*. 2001;15(1):F1-9.

Ohba T, Takata Y, Ansai T, et al. Evaluation of calcified carotid artery atheromas detected by panoramic radiograph among 80-year-olds. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;96(5):647-50.

Pornprasertsuk-Damrongsri S, Thanakun S. Carotid artery calcification detected on panoramic radiographs in a group of Thai population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(1):110-5.

Pornprasertsuk-Damrongsri S, Virayavanich W, Thanakun S, et al. The prevalence of carotid artery calcifications detected on panoramic radiographs in patients with metabolic syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108(4):e57-62.

Roldan-Chicano R, Onate-Sanchez RE, Lopez-Castano F, et al. Panoramic radiograph as a method for detecting calcified atheroma plaques. Review of literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11(3):E261-6.

Romano-Sousa CM, Krejci L, Medeiros FM, et al. Diagnostic agreement between panoramic radiographs and color Doppler images of carotid atheroma. *J Appl Oral Sci.* 2009;17(1):45-8.

Seaberg EC, Benning L, Sharrett AR, et al. Association between human immunodeficiency virus infection and stiffness of the common carotid artery. *Stroke.* 2010;41(10):2163-70.

Sung EC, Friedlander AH, Kobashigawa JA. The prevalence of calcified carotid atheromas on the panoramic radiographs of patients with dilated cardiomyopathy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97(3):404-7.

Tamura T, Inui M, Nakase M, et al. Clinicostatistical study of carotid calcification on panoramic radiographs. *Oral Dis.* 2005;11(5):314-7.

Uthman AT, Al-Saffar AB. Prevalence in digital panoramic radiographs of carotid area calcification among Iraqi individuals with stroke-related disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105(4):e68-73.

van Vonderen MG, Hassink EA, van Agtmael MA, et al. Increase in carotid artery intima-media thickness and arterial stiffness but improvement in several markers of endothelial function after initiation of antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2009;199(8):1186-94.

Yoon SJ, Yoon W, Kim OS, et al. Diagnostic accuracy of panoramic radiography in the detection of calcified carotid artery. *Dentomaxillofac Radiol.* 2008;37(2):104-8.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

DECLARAÇÃO

Declaramos que o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo recebeu e aceitou o adendo referente a mudança de pesquisador responsável do projeto: "Prevalência de calcificação de carótida detectada em radiografias panorâmicas de pacientes HIV+ em uso de HAART", de responsabilidade do atual pesquisador Newton Guerreiro sob orientação da Profa. Dra. Karem Ortega, Protocolo 194/2006, aprovado em 05 de dezembro de 2006.

São Paulo, 15 de junho de 2011.

Profa. Dra. **Marcia Turola Wanderley**
Coordenadora do CEP-FOUSP