



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Soraia Fernandes
**A disfunção endotelial no doente
infetado pelo Vírus da Imunodeficiência
Humana (VIH)**

março, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Soraia Moreira Fernandes

A disfunção endotelial no doente infetado pelo Vírus da Imunodeficiência Humana
(VIH)

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Doenças Infecciosas

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Professor Doutor António Sarmento

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Arquivos de Medicina

março, 2012

FMUP

Eu, Sonia Pereira Fernandes, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801142, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2012

Assinatura: Sonia Pereira Fernandes

Nome: Soraia Moreira Fernandes

Endereço eletrónico: soraiamoreira@msn.com **Telefone ou Telemóvel:** 916473928

Número do Bilhete de Identidade: 13232598

Título da Dissertação/Monografia (cortar o que não interessa):

A disfunção endotelial no doente infetado pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)

Orientador:

Professor Doutor António Carlos Megre Eugénio Sarmento

Ano de conclusão: 2012

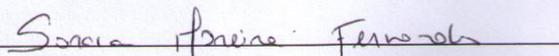
Designação da área do projeto:

Doenças Infeciosas

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia (cortar o que não interessar) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projetos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2012

Assinatura:



Título: A disfunção endotelial no doente infetado pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)

Autor: Soraia Moreira Fernandes

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Contactos: Soraia Fernandes

Telemóvel: 916473928

E-mail: soraiamoreira@msn.com

Agradecimentos: Agradeço a disponibilidade e atenção que o Professor Doutor António Sarmento generosamente me prestou.

RESUMO

Com a introdução da terapêutica antiretroviral combinada (TARVc) os doentes infetados pelo VIH passaram a ter um aumento da sobrevivência. As doenças oportunistas diminuíram à medida que a doença cardiovascular, nomeadamente o enfarte agudo do miocárdio, aumentou nestes doentes. A disfunção endotelial, por se tratar de um marcador de doença cardiovascular, foi estudada em muitos grupos de doentes infetados pelo VIH de forma a descobrir o papel deste vírus na lesão endotelial. Através da tomografia computadorizada, ressonância magnética nuclear e ecografia foi possível diagnosticar a disfunção endotelial nos doentes infetados pelo VIH a partir da presença de marcadores como o cálcio das artérias coronárias, os ateromas, a espessura média da íntima carotídea (C-IMT) e a dilatação mediada pelo fluxo (DMF). Verificou-se assim que o VIH utiliza vários mecanismos através das suas proteínas (Tat, Gp-120, Nef, Vpu, Vpr) expondo o endotélio a um ambiente inflamatório propício ao início da aterosclerose e ao desenvolvimento da doença cardiovascular.

Parece claro que o VIH constitui um fator de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular. No entanto terão que ser realizados mais estudos a fim de encontrar uma intervenção terapêutica para diminuir a lesão endotelial nos doentes infetados pelo VIH.

Palavras chave: VIH, disfunção endotelial, aterosclerose, inflamação arterial.

ABSTRACT

Life expectancy of HIV-infected patients has been increased with the introduction of the highly active antiretroviral therapy (HAART). The opportunistic infections decreased but cardiovascular diseases, specifically myocardial infarction has increased in this patients. The endothelial dysfunction, being a marker of the cardiovascular disease has been studied in order to find out the role of the HIV in the endothelial damage. Using computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasound it was possible to diagnose endothelial dysfunction in the HIV-infected patients with the presence of its markers like the atheroms, calcium of arteries coronaries, carotid artery intima-media thickness(c-IMT) and flow-mediated dilation (FMD). HIV uses several mechanisms through its proteins (Tat, Gp-120, Nef, Vpu,Vpr) exposing the endothelium to an inflammatory environment appropriate to the development of atherosclerosis evolving to cardiovascular disease.

With the demonstration of the important role of HIV in cardiovascular risk, more studies have to be done, in order to find a therapeutic intervention to prevent endothelial damage in HIV-infected patients.

Key Words: HIV, endothelial dysfunction, atherosclerosis, arterial inflammation.

ÍNDICE

1.INTRODUÇÃO.....	5
2.MÉTODOS.....	6
3.A DISFUNÇÃO ENDOTELIAL.....	7
4.ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA.....	8
4.1- PROTEÍNA TAT.....	12
4.2- GLICOPROTEÍNA 120.....	12
4.3- PROTEÍNA NEF,VPU,VPR.....	13
5. DIAGNÓSTICO DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL.....	14
5.1- TAC (TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA).....	14
5.2- RMN (RESSONÂNCIA MAGNÉTICA).....	14
5.3- ECOGRAFIA.....	14
5.4- DMF (DILATAÇÃO MEDIADA PELO FLUXO).....	15
5.5- PROTEINÚRIA.....	16
5.6- VELOCIDADE DE ONDA DE PULSO.....	16
6. PREVENÇÃO E TRATAMENTO.....	18
7. CONCLUSÃO.....	19
8. BIBLIOGRAFIA.....	20

1. INTRODUÇÃO

O VIH quando transmitido ao ser humano causa uma profunda imunodeficiência devido à diminuição da qualidade e quantidade de linfócitos T, principalmente das células T *helper*. Os eventos que ocorrem desde infecção primária até estadios mais avançados são complexos e variados. A patogenezidade do VIH é multifactorial e multifásica e é diferente ao longo da evolução da doença.[1] Com o passar do tempo a infecção não controlada acabará por tornar a doença sintomática com as manifestações de doenças oportunistas, evoluindo assim para SIDA (síndrome de imunodeficiência adquirida) com repercussões a de todos os órgãos e sistemas.

Os dados mais recentes da OMS (Organização Mundial da Saúde), relativos a 2010, mostram que 34 milhões de habitantes em todo o mundo estão infetados pelo VIH e que 2.7 milhões foram infetados de novo nesse ano. Os dados apontam para 1.8 milhões de mortes em 2010.[2]

A introdução da TARc (terapêutica antiretroviral combinada), alterou a evolução da doença diminuindo substancialmente a morbidade e mortalidade. Concomitante com o aumento de sobrevivência desenvolveram-se manifestações tais como, dislipidemias, lipodistrofia, intolerância à glicose, complicações cardiovasculares e cerebrovasculares[3-6]. Existe ainda controvérsia quanto ao papel do VIH, da terapêutica ou de ambas no desenvolvimento da doença vascular nestes doentes.

Atualmente o síndrome coronário agudo, nomeadamente o enfarte do miocárdio é uma causa importante de morbidade e mortalidade nos indivíduos infetados pelo VIH, [7] como consequência das alterações vasculares nestes doentes [8].O risco de enfarte miocárdio é três vezes maior em mulheres infetadas pelo VIH quando comparadas com mulheres saudáveis, de acordo com um estudo recentemente publicado referido por Erik R. *et al.*[9]

A infeção prolongada está relacionada com um aumento da prevalência e gravidade da aterosclerose coronária. Existe mesmo evidência do aumento da estenose da artéria coronária em doentes infetados.[10]

Pretendemos com esta revisão, ter uma noção do que se tem avançado no conhecimento da relação do VIH com o risco cardiovascular. Para isso, fizemos uma análise dos estudos sobre as repercussões do VIH na integridade endotelial.

2. MÉTODOS

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados da *Pubmed* relativa a artigos de língua portuguesa ou inglesa publicados de 1/1/2006 a 28/11/2011 utilizando como palavras chave : *HIV*, *endothelial dysfunction*, *atherosclerosis* e *arterial inflammation*.

Da pesquisa resultaram 83 artigos, dos quais 37 foram incluídos após leitura de título e resumo. Destes foram excluídos 6 por impossibilidade de acesso ao texto integral e 5 após leitura completa.

Nesta pesquisa adicionaram-se dados de um livro, de um *site* e de referências bibliográficas dos artigos resultantes da pesquisa inicial.

3. A DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

A disfunção endotelial pode ser a causa da aterosclerose e por conseguinte da doença cardiovascular.

A disfunção endotelial, a progressão da aterosclerose e alterações na coagulação tem sido documentadas nos doentes infetados pelo VIH.[11] A contribuição do vírus VIH para a disfunção endotelial tem sido difícil de distinguir dos fatores de risco cardiovasculares clássicos.[11]

Historicamente a doença aterosclerótica não é comum entre os africanos de raça negra. No entanto nos últimos anos, esta tem aumentando. Uma das causas possíveis para este aumento pode ter sido a alta prevalência da infeção pelo VIH.[11]

Alguns estudos de necropsia evidenciaram a existência da disfunção endotelial nos doentes infetados pelo VIH, e constataram diferenças no padrão histológico entre aterosclerose de doentes infetados pelo VIH *versus* não infetados, nomeadamente a existência de lesões difusas ou circunferenciais dos vasos, um endotélio hiperplásico com proliferação de células musculares lisas atípicas misturadas com fibras elásticas e macrófagos, estando associada à expressão de citocinas pró-inflamatórias-TNF- α (fator de necrose tumoral α) e IL-1 (interleucina-1) e poucos linfócitos.[12-15]

Um estudo de Zietz referido por Monsuez J *et al.* em [16] demonstrou alterações morfológicas *major* na aorta de doentes com infeção pelo VIH. Estas incluem arquitetura irregular da camada de células endoteliais, pequenas áreas descamadas do endotélio, formas e tamanhos anormais dos seus núcleos. Conjuntamente com estas alterações verificou-se também um aumento de células de adesão da linhagem monocítica.[16] Um aumento de expressão das VCAM-1 (moléculas de adesão de células vasculares) e da E-selectina, foi verificado frequentemente em zonas de áreas descamadas.[16] Estes achados indicam que o endotélio dos doentes infetados sofre repetidas lesões associadas a uma frequente regeneração/ativação, processo este que leva á disfunção.

4. ETIOPATOGENIA

O endotélio vascular está continuamente exposto a estímulos induzidos pelo VIH na corrente sanguínea. Estes estímulos incluem células T CD4+, monócitos e macrófagos infectados pelo VIH, VIH livres, proteínas virais (gp120, Tat, Nef) e citocinas inflamatórias induzidas pelo vírus.[9] Verificou-se que baixos níveis de CD4+ também estão associados a um aumento de lesões carotídeas em ambos os sexos constituindo assim, um fator de risco para o aumento de aterosclerose carotídea subclínica em homens e mulheres infectados.[17]

A progressão e a gravidade da infeção VIH está associada à circulação de marcadores inflamatórias e de adesão indicando uma lesão do endotélio vascular traduzindo-se mais tarde na disfunção endotelial [18]. Assim, para esta perturbação vascular contribui uma panóplia de moléculas cujo aumento de expressão mediada pelo vírus ou pelas suas proteínas levam a alterações das condições normais. Nos doentes infectados pelo VIH há uma elevada aderência dos leucócitos ao endotélio e uma *up-regulation* das moléculas de adesão [13] levando à ativação da inflamação da parede dos vasos [7]. Todos estas variações levam à disfunção endotelial que é vista como o elo de ligação entre infeção, inflamação e aterosclerose.[11]

Um estudo clínico conduzido por Larrañaga *et al.* referenciado em Mu HM *et al.* [7] conclui que os doentes infectados têm aumento de TNF- α e IL-6 no plasma comparativamente com os não infectados pelo VIH. Estes níveis correlacionam-se positivamente com a carga vírica. O TNF- α é uma citocina inflamatória cuja expressão nos macrófagos infectados está aumentada, ativando as células endoteliais e aumentando a sua adesão leucocitária.[7] A IL-6 é um estimulador precoce do processo inflamatório e induz a produção de PCR (proteína C-reativa).[19] Esta, por sua vez, estimula a produção de ICAM (molécula de adesão intercelular) e VCAM [11], iniciando-se assim toda uma cascata que culmina na inflamação do endotélio. Estas moléculas de adesão foram comprovadamente expressas nas artérias nos locais de desenvolvimento de aterosclerose em doentes infectados.[11]

A PCR pode promover ainda a entrada de colesterol LDL nos macrófagos estimulando assim a oxidação de LDL, levando ao recrutamento de mais monócitos para o endotélio inflamado pelo aumento de MCP-1/CCL2 (proteína-1 quimiotática de monócitos)/quimiocina ligand-2).[12]

Altos níveis de MCP-1/CCL2 expressos pelas células musculares infetadas podem recrutar macrófagos e células T para dentro da parede dos vasos e assim facilitar a subsequente infeção.[15, 20] Estes macrófagos, passam a ser posteriormente células *foam*. Foi encontrado nas células musculares lisas o antigénio p24, indicando que estas podem ser diretamente infetadas pelo vírus mediante recetor ou endocitose, e isto resulta no aumento da produção de MCP-1/CCL2 pelas células musculares podendo assim contribuir para a patogénese da aterosclerose nos doentes infetados.[15] Indivíduos infetados com carga vírica elevada tem altos níveis de MCP-1/CCL2 que se correlacionam com lesões ateroscleróticas na aorta torácica.[20]

Evidências sugerem que as células endoteliais responsáveis pelas lesões ateroscleróticas são moduladas pelo fluxo, e que na presença de um fluxo turbulento também existe um aumento da ativação dos genes MCP-1/CCL2.[20]

A MCP-1/CCL2 tem também a função de promover um estado trombótico através da indução do fator tecidual, despoletando a cascata de coagulação.[15, 20]

Num estudo de Melendez *et al.*, referenciado por Monsuez J *et al.*[16] observa-se níveis elevados de VCAM-1 e ICAM-1 em doentes infetados. Também um estudo realizado em crianças mostrou resultados similares.[5] Quanto mais elevada for a carga vírica e quanto mais reduzidos forem os valores de linfócitos T CD4+, mais elevados são os níveis de ICAM-1 e VCAM-1. [16]

Wolf *et al.*, referenciado por Mu HM *et al.* [7] reforçou a hipótese de que realmente o vírus está intimamente ligado à elevação destes valores, uma vez que se verificaram níveis mais elevados de VCAM-1, ICAM-1 em doentes não tratados.

Dhawan *et al.*, referenciado por Monsuez J *et al.* [16] mostrou uma *up-regulation* das moléculas de adesão dos monócitos nos doentes infetados, incluindo LFA-1 e LFA-3, resultando num aumento da aderência das células endoteliais, num aumento da permeabilidade endotelial e num rompimento na monocamada endotelial[16], sendo mais um contributo para a disfunção endotelial.

A infeção por VIH resulta numa diminuição da produção de linfócitos T-helper tipo 1 (Th-1), citocinas IL-2 e INF- γ (interferão- γ) e num aumento da secreção de linfócitos T-helper tipo 2 (Th-2), citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-18), citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) e D-dímeros (produto resultante da fragmentação do fibrinogénio).[16, 21]

Um estudo deu particularmente importância à IL-18, um novo membro da família da IL-1, que na presença de IL-12 induz a produção de $\text{INF}\gamma$ pelas células Th1 [22]. A IL-18 pode atuar sobre as células Th1, *natural killer*, células B, e células dendríticas induzindo a sua produção. Alguns estudos descritos mostraram mesmo que IL-18 estimula a replicação do vírus nas células T e os seus valores encontram-se substancialmente elevados em doentes com insuficiência cardíaca uma vez que promovem a alteração da função cardíaca pela produção de IL-6, IL-1, $\text{TNF-}\alpha$ e CAM. A persistência da carga vírica leva ao aumento e ativação de marcadores inflamatórios incluindo IL-18 que como demonstrado eleva o risco de doença cardiovascular e que aumenta por sua vez a carga virica, estando por isso presente um ciclo vicioso.[22]

Os D-dímeros, PCR, ICAM-1, IL-6 também assumem um papel importante no indivíduo não infetado, uma vez que se associam a um risco aumentado de doença cardiovascular [21]. Num contexto de infeção VIH e de toda a supressão imunitária estas moléculas passam a ter um papel mais importante. A PCR também está associada particularmente à acumulação da gordura central em mulheres infetadas. [18] No entanto existem estudos que ainda reconsideram o seu valor isolado no contexto de risco cardiovascular no doente infetado sem tratamento.[23]

A adiponectina é uma proteína anti-inflamatória produzida no tecido adiposo e os seus níveis diminuem com o aumento de moléculas de adesão endotelial e de marcadores inflamatórios, nomeadamente IL-18.[18, 22]

A disfunção endotelial nestes doentes também se associa a um aumento do *stress* oxidativo. O aumento de radicais de oxigénio, superóxido e peróxido de hidrogénio diminuem os níveis de NO (óxido nítrico), um potente vasodilatador, que inibe a expressão de VCAM-1, ICAM-1, E-seletina, bem como a secreção de citocinas pró inflamatórias e a agregação plaquetária. Muitos estudos demonstraram que a replicação do vírus aumenta com este *stress* oxidativo principalmente através do efeito positivo que exerce sobre NF- κ B.[9] Assim a oxidação das células endoteliais é mais um contributo a favor da desregulação da homeostasia endotelial. Num estudo conduzido por Elbim C *et al.* referenciado em Kline ER *et al.*[9], foram encontrados nestes doentes altos níveis de radicais de oxigénio em monócitos infetados pelo VIH e níveis reduzidos de antioxidantes (vitamina C, cisteína e glutatona) como demonstrado noutros estudos.[9]

A maior parte dos estudos refere um estado pró trombótico em indivíduos infetados, baseando-se na quantificação de fatores de coagulação. Assim a favor desta condição temos a presença de anticorpos anticardiolipina que foram reportados em 46-90% dos doentes infetados num estudo conduzido por Coyle TE, referenciado em Mu HM *et al.*[7]. Sugerman *et al.* constatou que a deficiência da proteína S é comum em crianças infetadas e particularmente naquelas com linfócitos T CD4 inferior a $200/\text{mm}^3$, referido por linfócitos T-helper tipo 1. [7]. Este mesmo autor descreve níveis baixos de proteína C e antitrombina nos doentes adultos infetados pelo VIH. Um outro inibidor da coagulação, heparina cofactor II também tinha níveis baixos em doentes infetados.[7]

Vários marcadores de lesão endotelial como fator vW (fator von Willebrand), trombosmodulina solúvel (Stm), molécula de adesão E-selectina, tPA (ativador do plasminógeno tecidual), PAI-1 (inibidor-1 do ativador do plasminógeno), e endotelina encontram-se elevados em doentes infetados pelo VIH num estudo referenciado em Mu HM *et al* [7]. A secreção de tPA ,PAI-1, e vWF cria alterações na cascata de coagulação e predispõe à trombose.[7] A Gp120 do vírus também induz a expressão do tPA nas células musculares lisas que pode provocar trombogenicidade da parede das artérias.[7]

Os níveis do fator de vW, t-PAI-1, t-PA correlacionam-se positivamente com elevados valores de anticorpos anti-p24 e com a gravidade da doença.[9]; o primeiro, isoladamente, correlaciona-se com aumentos do TNF- α e INF- γ .[13]

Também se demonstrou que o fibrinogénio (medidor da função de coagulação) assume valores mais altos em formas mais graves da doença, bem como em crianças infetadas pelo VIH com obesidade marcada[5].

O monócito CD142+ está *up-regulated* na infeção pelo VIH e é potencialmente um indicador do estado de hipercoaguabilidade. [21] Contrariamente outros estudos não confirmam esta condição no individuo infectado pelo VIH mostrando que os níveis de PAI-1 e fibrinogénio não se encontram elevados afastando por isso a existência de um estado prótrombotico nestes doentes,[11] verificando-se contudo uma aceleração do envelhecimento vascular e uma provável aterosclerose precoce nos participantes mais velhos.[11] Não se encontraram diferenças relativamente a fatores de coagulação entre indivíduos infetados e não infetados com o aumento da idade.[11]

Também o consumo de drogas, nomeadamente a cocaína, lesa o endotélio levando a uma constante perda / renovação celular, ciclos estes que diminuem a capacidade de resposta libertadora de óxido nítrico (NO) face a estímulos fisiológicos[3], promovendo a cascata de inflamação.

A perda de defesas antimicrobianas nos doentes infetados pelo VIH, leva ao aumento de lipopolissacarídeos (membrana exterior de bactérias *gram* negativas) na corrente sanguínea, induzindo disfunção endotelial e a aterosclerose precoce. Foram encontrados níveis mais altos desta endotoxina em doentes infetados pelo VIH do que nos não infetados.[19] Também o CMV (citomegálico) é responsável pelo início precoce da aterosclerose.[19]

Percebendo assim o ambiente a que o indivíduo infetado pelo VIH está exposto, é fundamental entender de que forma as proteínas víricas desencadeiam e despoletam este processo de disfunção endotelial.

4.1- Proteína Tat

Esta proteína diminui significativamente o RNA mensageiro da sintetase do NO endotelial e consequentemente a sua expressão e induz a produção e expressão de TNF- α levando ao aumento de expressão de NF- κ B[16] que imigra para dentro do núcleo e vai induzir a produção de citocinas e mediadores inflamatórios. Buonaguro et al., mostraram que a transdução do gene Tat na linha de células epiteliais, de linfócitos T, e de monócitos leva à produção de TNF- β e de IL-6 tanto em células epiteliais como linfoblastóide, contribuindo para a angiogénese e para o desenvolvimento do sarcoma de Kaposi.[7] Outros estudos revelaram que a proteína Tat ativa células endoteliais e aumenta a expressão de E-selectina e IL-8.[7]

Esta proteína mostrou ainda induzir a ativação de cinases de adesão e da PAK-1(cinase-1 ativadora de p21) levando ao aumento da permeabilidade endotelial e ao rearranjo da actina do citoesqueleto.[9]

A proteína Tat aumenta os níveis dos radicais de oxigénio através do aumento da NADPH-oxidase e da diminuição da síntese da dismutase do superóxido manganésio-dependente e do glutatião expondo as células a um *stress* oxidativo.[7, 9]

4.2- Glicoproteína 120 (gp-120)

A gp-120, induz os monócitos a expressar citocinas pró-inflamatórias, ativando as células endoteliais[7] e é um potencial indutor de apoptose destas mesmas células levando por si só à disfunção endotelial.[16]

A gp-120 foi capaz de aumentar a expressão de ICAM-1, prostaglandina E2 e IL-1 em monócitos e tem um papel importante na adesão dinâmica que envolve CD31, CD38 e CD49d causando também aderência dos monócitos às células endoteliais[7], e aumenta também a permeabilidade endotelial através da rutura de junção intercelular. Promove ainda a libertação de endotelina-1, um vasoconstritor comprometendo a função vasomotora.[9] Esta proteína assim como a Tat também melhora a ativação de NF- κ B mediada por TNF- α . [7] e expõe igualmente a célula endotelial a um stress oxidativo por mecanismos semelhantes.

4.3- Proteína Nef, Vpu e Vpr

A proteína Nef do VIH em macrófagos induz a expressão de 2 quimiocinas , proteína 1 α e 1 β inflamatórias dos macrófagos. Um trabalho subsequente mostrou que esta proteína ativando a NF- κ B também a aumenta a expressão de IL-1 β , IL-6 e TNF- α [7] e é um dos contributos para a replicação virica.[9] O seu papel também é importante no *stress* oxidativo e na alteração do metabolismo do colesterol. [9] Este último explica-se porque a Nef diminui a ABCA-1 (*ATP-binding cassette transporter*), uma proteína responsável pela formação de HDL e transforma macrófagos em *células foam*, acelerando assim a aterosclerose.[9]

A proteína Vpu e Vpr induzem a produção de TNF- α e a apoptose endotelial.

5. DIAGNÓSTICO DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

Existem vários marcadores de disfunção endotelial tais como o cálcio das artérias coronárias, os ateromas, a espessura média da íntima carotídea (C-IMT) e a dilatação mediada pelo fluxo (DMF). Com as diversas tecnologias poderemos avaliar a sua presença e analisar a sua gravidade.

5.1- TAC (Tomografia computadorizada)

O cálcio das artérias coronárias é um marcador utilizado para avaliar a aterosclerose subclínica podendo-se quantificar através da TAC. Comprovou-se uma associação positiva entre VIH e o aparecimento de cálcio nas artérias coronárias, evidenciando por isso o VIH como um fator de risco independente associado à progressão de aterosclerose subclínica.[8]

5.2- RMN (Ressonância magnética nuclear)

A ressonância magnética é um método não invasivo que deteta precocemente a formação do ateroma e permite visualizar a estrutura vascular nomeadamente da aorta.[20]

5.3-Ecografia

A ecografia da artéria carótida permite visualizar a placa exofítica na sua parede e medir a espessura média da íntima carotídea. No entanto é inadequada para detetar ateromas precoces na carótida e para visualizar a aterosclerose na aorta torácica.[20]

A C-IMT e o cálcio coronário são marcadores de aterosclerose precoce e foram achados mais comuns em doentes com infeção por VIH e síndrome metabólico do que em doentes infetados mas sem o síndrome.[14] No entanto, doentes infetados por VIH sem síndrome metabólico têm disfunção endotelial equivalente a doentes diabéticos seronegativos.[16]

A elastose da íntima e a displasia da media foram achados mais frequentemente observados nas artérias coronárias dos doentes com VIH.[16]

A C-IMT é uma medida válida da aterosclerose subclínica[24] e o VIH associa-se a um aumento da espessura média da íntima carotídea[19] e na artéria femoral, refletindo baixa distensibilidade e *compliance*[9]. No entanto não foi relacionado diretamente com a carga vírica e as células CD4+.[24] Através da avaliação deste marcador demonstrou-se que a infeção VIH está efetivamente associada a aterosclerose prematura mesmo na ausência de viremia detetável, de imunodeficiência e de TARc, e

parece ser um fator de risco cardíaco tradicional independente.[19] O c-IMT foi mais elevado em doentes infetados do que não infetados mesmo estratificados para a idade, hipertensão e uso de tabaco.[19, 24]

Num estudo mostrou-se que a C-IMT não estaria relacionado com a infeção VIH, mas sim com os fatores de risco cardiovasculares tradicionais, nomeadamente, sexo masculino, idade avançada, hipertensão, diabetes e dislipidemia.[25, 26]

Noutro estudo demonstrou-se que a C-IMT é mais reduzido em mulheres infetadas do que mulheres saudáveis, contrariamente aos que outros defendiam. Este estudo mostrou ainda que as lesões ateroscleróticas assemelham-se mais com a arterite do que com a aterosclerose clássica.[17]

Diferentes valores de cópias de RNA do VIH e de TNF- α não alteraram significativamente os valores de C-IMT, mostrando-se estes igualmente elevados.[6]

A C-IMT foi mais elevada em doentes infetados com síndrome metabólico do que em doentes sem síndrome metabólico, no entanto também se mostrou que este síndrome se associa a um aumento da carga vírica mas em nada influencia a duração da doença e contagem de células CD4+. Segundo a definição da *National Cholesterol Education Program/Adult treatment Panel III*, o síndrome metabólico é caracterizado por 3 ou mais dos seguintes critérios: obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL, hipertensão e resistência à insulina. [27]

5.4- DMF

A DMF da artéria braquial é um marcador da função endotelial que pode ser avaliada medindo o diâmetro arterial de resposta ao aumento de fluxo. Um estudo revelou diminuição da DMF nos doentes infetados pelo VIH[6] e este resultado foi mais evidenciado em doentes infetados com elevados níveis de cópias VIH[6], em doentes com consumo de drogas injetáveis e de bebidas alcoólicas, não encontrando associação significativa entre DMF e doentes com terapêutica por PI (inibidores da protease).[3] A DMF apresenta então uma relação inversa com cópias RNA-VIH e TNF- α . [6, 9] intensificando assim a teoria de que existe efetivamente uma potencial ação direta entre VIH e suas proteínas e o endotélio. [16] Vários estudos não mostram a relação entre DMF, carga vírica, células CD4+ e duração da infeção[3, 25]. Neste estudo também o fato de ser fumador, ter idade superior a 40 anos, sexo masculino, IMC (índice de massa corporal) elevado, níveis elevados de LDL e baixos de

HDL foram também associados a um baixo valor de DMF. Assim, doentes infetados com VIH têm substancialmente diminuição da função vasomotora[3], como já antes foi concluído.

Apesar de tudo, a administração de salsate, um inibidor da NF-κB, melhora substancialmente DMF dos doentes infetados pelo VIH o que sugere o seu envolvimento no aumento das citocinas e na inflamação dos doentes infetados. [16, 28]

Com a introdução de TARc, o DMF melhorou os seus resultados deixando aqui antever a importância da supressão da carga vírica sobre o DMF.[29]

Num estudo o DMF não foi concordante com a vasodilatação mediada por nitroglicerina, uma vez que não houve diferenças entre grupo de infetados pelo VIH e o grupo sem infeção pelo VIH sugerindo que a disfunção endotelial é inteiramente explicada pelo endotélio e não pelas células musculares.[6]

5.5-Proteinúria

A proteinúria também foi encontrada nos doentes infetados pelo VIH e associa-se à disfunção endotelial. Em estudos anteriores a proteinúria foi associada um baixo valor de DMF .[30]

5.6- Velocidade de onda de pulso (VOP)

A disfunção endotelial resulta num aumento da rigidez da parede das artérias alvo, tornando-a mais vulnerável[11], e a elevação da pressão de pulso é consequência desta rigidez. A velocidade de onda de pulso é mais uma técnica que podemos utilizar para avaliar a disfunção endotelial, analisando a distensibilidade e o *compliance* das artérias.

Num estudo conduzido por Fourie *C et al.*, o valor de carótida-radial-VOP nos doentes infetados foi aumentando com a idade, ao passo que, nos não infetados isto não se verificou. A partir dos 50 anos de idade os valores entre infetados e não infetados diferem significativamente. Isto indica que a idade é um acelerador da disfunção nos indivíduos infetados.[11] Fourie *C et al.*[11] referiu o trabalho de Lorenz *et al.* que conclui que os doentes infetados tinham um envelhecimento vascular de 4 ou 5 anos comparados com pessoas saudáveis.

Verificou-se efetivamente que na artéria carótida, femoral e braquial dos doentes VIH positivos a distensibilidade e a *compliance* estavam diminuídos devido ao aumento de rigidez das artérias[24], ao passo que na artéria aorta estas alterações não se verificaram. No entanto estudando as propriedades elásticas da parede dos vasos, verificou-se que não havia diferenças entre o grupo doente e saudável

estimando assim que a diminuição da distensibilidade e a *compliance* não se devem a alterações das propriedades elásticas dos vasos.[24]

A rigidez dos vasos ocorre com o avançar da idade e é acelerada por algumas condições nomeadamente diabetes *mellitus*, hipertensão e insuficiência renal. A infeção VIH e todo o processo inflamatório crónico parece então explicar a rigidez verificada nestes doentes.[24]

6- PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Paton *et al.* assim como muitos outros autores mostraram uma grande prevalência de aterosclerose coronária grave em doentes infetados pelo VIH (média de idade 31 anos)[16]. Assim é fundamental reconhecer a importância de combater a repercussão deste vírus sobre os vasos.

Os doentes que não fazem qualquer terapêutica tem níveis de HDL reduzidos e níveis de triglicédeos elevados o que favorece o risco aterosclerótico.[17] Uma vez que HDL-C inibe a estimulação pela PCR da produção de ICAM-1 e VCAM-1, pode ser importante promover o aumento dos níveis de HDL, e assim diminuirmos o processo aterosclerótico.[11]

Existem dois fatores de risco modificáveis para a aterosclerose ainda mais importantes nos doentes infetados do que nos não infetados: o tabaco e a obesidade, sendo o tabagismo o maior preditor da doença cardiovascular.[13] Assim, seria importante o doente deixar de fumar e emagrecer.

A prevenção deve focar inicialmente na dieta e mudança do estilo de vida e posteriormente nos antilipidémicos, anti-hipertensores, antidiabéticos.

O exercício físico, a dieta, a administração de hipolipemiantes e a otimização da TARc são medidas a ter em conta.[4, 14]

Uma implementação de antioxidantes na dieta, vitamina C, selénio, β -caroteno e procisteína poderá diminuir o *stress* oxidativo. Se este diminuir, existe a possibilidade de que diminua também a disfunção endotelial e a replicação vírica, diminuindo assim o risco cardiovascular.[9] O doente infetado pelo VIH têm por si só, um risco acrescido de aterosclerose. Intervenções precoces tais como, perda de peso, cessação tabágica, monitorização da pressão arterial, da dislipidemia, da glicose são metas a atingir.[13] Estudos futuros são necessários para perceber a associação entre VIH e disfunção endotelial a fim de se encontrarem fármacos capazes de diminuir a patologia cardiovascular nestes doentes. [7]

7- CONCLUSÃO

Em suma, parece claro que a infecção por VIH é um dos fatores que contribui para a aceleração da aterosclerose nos doentes infetados, independentemente de outros fatores de risco cardiovasculares clássicos. Segundo os estudos feitos, existem numerosos mecanismos pelos quais VIH e suas proteínas lesam o endotélio.

Assim sendo, o VIH pode muito bem ser considerado um fator de risco cardiovascular independente tal como o tabaco, hipertensão, diabetes, dislipidemia e outros.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Fauci A , Clifford L,editors. Human Immunodeficiency Virus Disease:AIDS and Related Disorders. In: Longo D et al editors. Harrison's Principles of Internal Medicine Vol1.18th ed. 2011.p.1506-1588
2. Global summary of the AIDS epidemic 2010.Díspónível em http://www.who.int/hiv/data/2011_epi_core_en.png
3. Solages A, Thornton D et al. Endothelial function in HIV- infected persons. Clin Infec Dis 2006; 42:1325-32.
4. Troll JG. Approach to Dyslipidemia, Lipodystrophy, and Cardiovascular Risk in Patients with HIV Infection. Curr Atheroscler Rep 2011; 13(1):51-56.
5. Miller TL et al. Biomarkers of Vascular Dysfunction in Children Infected With Human Immunodeficiency Virus-1. JAIDS; 55(2):182-88.
6. Oliviero U et al. Human immunodeficiency virus per se exerts atherogenic effects. Atherosclerosis, 2009; 204(2):586-89.
7. Mu HM et al. Current Update on HIV-associated vascular disease and endothelial dysfunction. World J Surg 2007; 31:632-43.
8. Guaraldi G et al. Human immunodeficiency virus infection is associated with accelerated atherosclerosis. J Antimicrob Chemother 2011;66(8):1857-60.
9. Kline ER and Sutliff RL. The Roles of HIV-1 Proteins and Antiretroviral Drug Therapy in HIV-1-Associated Endothelial Dysfunction. J Investig Med 2008; 56(5):752-69.
10. Lo J et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. AIDS 2010; 24(2):243-53.
11. Fourie C et al. Is HIV-1 infection associated with endothelial dysfunction in a population of Africa ancestry in South Africa? Cardiovas J Afr 2011;22:134-40.
12. Chan W, Sviridov D, Dart AM. HIV, atherosclerosis and inflammation:implications for treatment. J HIV Ther 2009;14(3):61-8

13. Farrugia PM, Lucariello R, Coppola JT. Human Immunodeficiency Virus and Atherosclerosis. *Cardiol Rev* 2009;17:211-15.
14. Raimundo P et al. Risco cardiovascular em doentes com infecção por vírus da imunodeficiência humana. *Acta Med Port* 2010;23: 669-76.
15. Eugenin EA et al. Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infects Human Arterial Smooth Muscle Cells in Vivo and in Vitro: Implications for the Pathogenesis of HIV-Mediated Vascular Disease. *Am J Pathol* 2008;172(4):1100-11.
16. Monsuez J, CJ, Escaut L et al. HIV-associated vascular diseases: structural and functional changes, clinical implications. *Int J Cardiol* 2009;133:293-306.
17. Kaplan, RC 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.
18. Calza L et al. Risk of premature atherosclerosis and ischemic heart disease associated with HIV infection and antiretroviral therapy. *J Infect* 2008; 57(1):16-32.
19. Hsue PY et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS* 2009;23(9):1059-67.
20. Floris-Moore M et al. Association of HIV viral load with monocyte chemoattractant protein-1 and atherosclerosis burden measured by magnetic resonance imaging. *AIDS* 2009; 23(8):941-49.
21. Ford ES et al. Traditional risk factors and D-dimer predict incident cardiovascular disease events in chronic HIV infection. *AIDS* 2010; 24(10):1509-17.
22. Torre D, Pugliese A. Interleukin 18 and Cardiovascular Disease in HIV-1 Infection: A Partner in Crime? *AIDS Rev* 2010;12:31-39.
23. Masiá M et al. The role of C-reactive protein as a marker for cardiovascular risk associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Atherosclerosis* 2007; 195(1):167-71.
24. Van Vonderen, MGA et al. Carotid Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness in HIV-Infected Patients: The Role of HIV, Antiretroviral Therapy, and Lipodystrophy. *JAIDS* 2009;50(2):153-61.

25. Mondy, KE et al. Insulin resistance predicts endothelial dysfunction and cardiovascular risk in HIV-infected persons on long-term highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2008;22(7):849-56.
26. Delaney JA, Scherzer R et al. Associations of antiretroviral drug use and HIV-specific risk factors with carotid intima-media thickness. *AIDS* 2011; 24(14):2201-09.
27. Mangili A et al. Metabolic Syndrome and Subclinical Atherosclerosis in Patients Infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2007;44(10):1368-74.
28. Dubé MP, Shen C et al. Relationship of Body Composition, Metabolic Status, Antiretroviral Use, and HIV Disease Factors to Endothelial Dysfunction in HIV-Infected Subjects. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010; 26:847-54.
29. Torriani FJ et al. Endothelial Function in Human Immunodeficiency Virus-Infected Antiretroviral-Naive Subjects Before and After Starting Potent Antiretroviral Therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(7):569-76.
30. Gupta S.K et al. Proteinuria and Endothelial Dysfunction in Stable HIV-Infected Patients: A Pilot Study. *JAIDS* 2007; 45(5):596-98.

Instruções aos Autores

Estas instruções seguem os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (disponível em URL: www.icmje.org).

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam investigação original nas diferentes áreas da medicina, favorecendo investigação de qualidade, particularmente a que descreva a realidade nacional.

Os manuscritos são avaliados inicialmente por membros do corpo editorial e a publicação daqueles que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de pelo menos dois revisores externos. A revisão é feita anonimamente, podendo os revisores propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Todos os artigos solicitados serão submetidos a avaliação externa e seguirão o mesmo processo editorial dos artigos de investigação original.

Apesar dos editores e dos revisores desenvolverem os esforços necessários para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos publicados, a responsabilidade final do conteúdo das publicações é dos autores.

Todos os artigos publicados passam a ser propriedade dos ARQUIVOS DE MEDICINA. Uma vez aceites, os manuscritos não podem ser publicados numa forma semelhante noutros locais, em nenhuma língua, sem o consentimento dos ARQUIVOS DE MEDICINA.

Apenas serão avaliados manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte (incluindo tabelas e figuras), e que não estejam a ser submetidos para publicação noutros locais. Esta restrição não se aplica a notas de imprensa ou a resumos publicados no âmbito de reuniões científicas. Quando existem publicações semelhantes à que é submetida ou quando existirem dúvidas relativamente ao cumprimento dos critérios acima mencionados estas devem ser anexadas ao manuscrito em submissão.

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

De acordo com uma avaliação efectuada sobre o material apresentado à revista os editores dos ARQUIVOS DE MEDICINA prevêm publicar aproximadamente 30% dos manuscritos submetidos, sendo que cerca de 25% serão provavelmente rejeitados pelos editores no primeiro mês após a recepção sem avaliação externa.

TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

Artigos de investigação original

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total) e até 15 referências.

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Publicações breves

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Artigos de revisão

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

Comentários

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

Os comentários não devem apresentar resumos.

Casos clínicos

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa selecção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 120 palavras cada.

Séries de casos

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Cartas ao editor

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objecto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito. Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.

Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.

Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

Unidades de medida

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

Abreviaturas

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

Nomes de medicamentos

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);
- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
- 6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras).

Autoria

Como referido nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
- 2) redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual;
- 3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu o estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

Agradecimentos

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluindo bolsas de estudo.

Resumos

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

Palavras-chave

Devem ser indicadas até seis palavras-chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras-chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

Introdução

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) a amostra em estudo;
- 2) a localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) os métodos de recolha de dados;
- 4) análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

Análise dos dados

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de p, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

Considerações éticas e consentimento informado

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial (www.wma.net).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

Resultados

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever as principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

Apresentação de dados numéricos

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou χ^2 , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de p devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de p=NS, p<0,05 ou p>0,05, na medida em que a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em

que o valor de p é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como $p < 0,0001$.

Tabelas e figuras

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

*, †, ‡, §, ¶, **, ††, ‡‡.

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

Discussão

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parentesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

1. Artigo

• Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

2. Artigo com Organização como Autor

• The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 64:282-4.

3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

• Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.

4. Artigo publicado em Número com Suplemento

payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

5. Livro

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone;1996.

7. Livro (Organização como Autor e Editor)

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute;1992.

8. Capítulo de Livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press;1995. p. 465-78.

9. Artigo em Formato Electrónico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adoptado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

Anexos

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

Conflitos de interesse

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

Autorizações

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efectuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

Carta de apresentação

Deve incluir a seguinte informação:

- 1) Título completo do manuscrito;
- 2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
- 3) Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável;
- 4) Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;
- 5) Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
- 6) Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
- 7) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
- 8) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
- 9) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail (submit@arquivosdemedicina.org).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074374) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

ARQUIVOS DE MEDICINA
Faculdade de Medicina do Porto
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200 – 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada duma carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

MANUSCRITOS ACEITES

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word[®], formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

A revisão das provas deve ser efectuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correcção de gralhas.

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.