

Doença cardiovascular aterosclerótica e a infecção pelo HIV: uma atualização

Atherosclerotic cardiovascular disease and HIV infection: an update

Milena Maria Moreira Guimarães¹, Lucas José de Campos Machado², Aline Cristine Vieira³, Ana Cláudia de Souza Andrade³, Bruno das Neves Souza³, Leonardo Martins Caldeira de Deus³, Dirceu Bartolomeu Greco⁴

DOI: 10.5935/2238-3182.20130074

RESUMO

Antes da introdução da terapia antirretroviral de alta potência, as complicações cardiovasculares na população infectada pelo HIV eram relacionadas à imunossupressão. Entretanto, após o advento do uso combinado das drogas antirretrovirais, houve considerável diminuição na morbidade e na mortalidade desses pacientes. Porém, aparentemente, complicações metabólicas como resistência insulínica e dislipidemia passaram a ser mais frequentes nesses indivíduos, sugerindo aumento do risco de doença aterosclerótica. O objetivo deste artigo é rever a literatura e descrever as complicações cardiovasculares da infecção pelo HIV, com ênfase no período pós-terapia antirretroviral combinada. A revisão foi realizada dando destaque aos fatores de risco cardiovasculares e, principalmente, à doença cardíaca aterosclerótica e suas particularidades na população infectada pelo HIV.

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Aterosclerose; HIV; Doenças Metabólicas; Lipodistrofia.

ABSTRACT

Before high-power antiretroviral therapy was introduced, cardiovascular complications in the HIV-infected population were mainly related to immunosuppression. However, after the advent of combined use antiretroviral drugs the morbimortality of these patients decreased considerably. It seems, however, that metabolic complications such as insulin resistance and dyslipidemia have become more frequent, suggesting an increased risk of atherosclerotic disease. The purpose of this article is to review the literature and describe the cardiovascular complications related to HIV infection, with an emphasis on the period after combined antiretroviral therapy was introduced. The review was conducted to highlight the cardiovascular risk factors, mainly of atherosclerotic heart disease and its peculiarities among the HIV-infected population.

Key words: Cardiovascular Diseases; Atherosclerosis; HIV; Metabolic Diseases; Lipodystrophy.

INTRODUÇÃO

Apesar do intenso esforço para conter a propagação da epidemia pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) por todo o mundo, os dados epidemiológicos continuam alarmantes. Em 2009, conforme publicação da Organização Mundial de Saúde, havia em todo o mundo quase 33 milhões de pessoas vivendo com o HIV.¹ Há que se alertar para o aumento da prevalência entre as mulheres e os adolescentes.²

¹ Médica. Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG, Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Médico. Professor Associado do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

³ Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

⁴ Médico. Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Recebido em: 05/12/2012
Aprovado em: 20/12/2013

Instituição:
Hospital das Clínicas da UFMG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Milena Maria Moreira Guimarães
E-mail: milenamg@uol.com.br

Durante os primeiros anos da epidemia, a maior parte dos pacientes infectados progredia para um estado de quase completa imunossupressão. A partir de 1997, com a introdução da terapia antirretroviral de alta potência (TARV), houve uma dramática mudança no curso da história natural da infecção pelo HIV, com consequente diminuição de qualquer evento definidor de síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e da mortalidade relacionada ao HIV.³⁻⁶

Dessa forma, houve significativa mudança no espectro das doenças dos pacientes e os efeitos adversos dos fármacos assumiram importante papel na sua condução. O sucesso da TARV está associado a problemas como dislipidemia, resistência insulínica, aumento de gordura intra-abdominal e perda de gordura periférica.⁷⁻⁹ O padrão dessas anormalidades metabólicas nos pacientes em uso de antirretrovirais (ARV) é semelhante àquele presente na síndrome metabólica, a qual sabidamente aumenta o risco de doença cardiovascular aterosclerótica. Não é objetivo desta revisão discutir a controvérsia em torno da existência da síndrome metabólica como entidade nosológica.^{10,11} Deste modo, sempre que nos referirmos à síndrome estão implícitos os fatores de risco que a compõem. Em relação à terapia combinada de antirretrovirais, ainda não está bem estabelecido como e após quanto tempo de exposição à TARV podem ocorrer anormalidades clinicamente detectáveis. Diversos estudos prospectivos de longa duração estão em andamento para avaliar a incidência de eventos cardiovasculares nessa população, uma vez que, no atual panorama, observa-se introdução cada vez mais precoce e por períodos mais prolongados dos ARVs.¹²⁻¹⁴

A doença aterosclerótica nos pacientes infectados pelo HIV ainda não é muito bem esclarecida e as conclusões de vários estudos continuam contraditórias. Estudos mais recentes têm sugerido que essa população apresenta mais alto risco cardiovascular. Mas esse aumento seria devido à infecção *per se*, ao seu tratamento ou a ambos? O cálculo do risco cardiovascular precisa ser realizado em todos os pacientes infectados? Soropositivos devem ser considerados de alto risco cardiovasculares como os pacientes diabéticos? A estratificação de risco deve ser considerada ao se definir o momento de se iniciar a TARV? Qual esquema ARV deve ser introduzido em pacientes com alto risco cardiovascular?

Em função dos inúmeros questionamentos relacionados à condução desses pacientes, da sua maior sobrevida, do aumento na incidência e da grande

morbimortalidade da doença cardíaca aterosclerótica, torna-se imperativo aos profissionais envolvidos conhecer melhor essa afecção, identificar os pacientes com alto risco de doença cardiovascular e procurar, assim, melhor abordagem terapêutica para a mesma. A Tabela 1 contém um resumo dos principais ARVs disponíveis e de suas respectivas classes.

INFECÇÃO PELO HIV E DOENÇA CARDIOVASCULAR ATROSCLERÓTICA

Fase pré-TARV

As manifestações cardiovasculares da infecção pelo HIV sofreram expressivas alterações após a introdução da TARV, especialmente no Brasil, onde os medicamentos são fornecidos gratuitamente pela rede pública de saúde, proporcionando acesso de todos os pacientes ao tratamento, independentemente da classe social.

Estudos revelam que quase 7% dos indivíduos infectados pelo HIV, antes da implementação da TARV, já apresentavam manifestações cardiovasculares, sendo observado, em sua grande maioria, envolvimento do miocárdio, do endocárdio e/ou do pericárdio. Essas anormalidades geralmente eram causadas pela própria infecção pelo HIV, por infecções oportunistas, neoplasias, complicações do uso de ARV (por exemplo, zidovudina), complicações do tratamento de infecções oportunistas, deficiências nutricionais (deficiência de vitamina B12), entre outras.¹⁷

Apenas recentemente as alterações inflamatórias subclínicas que ocorrem na parede arterial desencadeadas por fatores de risco cardiovascular foram implicadas na patogênese da doença aterosclerótica.¹⁸ Além da imunossupressão e consequente diminuição da resposta inflamatória sistêmica provocada pelo HIV, a infecção promove profundas alterações da função endotelial, semelhante às encontradas na reação inflamatória subclínica da doença aterosclerótica difusa. Níveis elevados de fator de Von Willebrand são encontrados nessas duas situações e se correlacionam com níveis de citocinas pró-inflamatórias. O estado de hipercoagulabilidade é diretamente proporcional à viremia. É preciso salientar que a expressão da proteína S também está diminuída e que a produção de autoanticorpos pró-trombóticos antifosfolípidos está aumentada nesses pacientes.¹⁹

Tabela 1 - Classes e medicamentos antirretrovirais

Classe	Fármaco	Abreviatura	Reações Adversas
Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN): podem elevar níveis de colesterol total, LDL e de triglicérides. Estavudina parece ser mais hiperlipemiante. Podem interferir no metabolismo da glicose.	Abacavir	ABC	Hipersensibilidade (grave), anorexia, náusea, vômitos
	Didanosina	ddl	Neuropatia periférica, pancreatite, diarreia
	Emtricitabine	FTC	Hiperpigmentação cutânea
	Lamivudina	3TC	Neuropatia periférica
	Estavudina	d4T	Neuropatia periférica, lipatrofia de face e membros
	Zalcitabine	ddC	Neuropatia periférica, pancreatite, úlceras orais
	Zidovudine	ZDV, AZT	Anemia, leucopenia, miosite
	Tenofovir	TDF	Elevação da concentração de DDI
Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN): podem provocar elevação de triglicérides e colesterol LDL, mas em menor quantidade que os IP e ITRN. Pouco interferem no metabolismo da glicose.	Delavirdine	DLV	Inibe o metabolismo do IDV (citocromo P-450); Interação medicamentosa com diversos fármacos
	Efavirenz	EFV	Sintomas do SNC, falso-positivos para canabinóides, maior [] quando adm. com refeições gordurosas
	Etravirine	–	Rash
	Nevirapine	NVP	Redução dos níveis de IP, por indução do P-450
	Rilpivirine	RPV	–
Inibidores da protease (IP): podem provocar elevação de triglicérides, Colesterol LDL e redução de HDL. Ritonavir parece ter pior efeito sobre os lípidos. Esta classe também pode interferir no metabolismo da glicose	Amprenavir	APV	Rash
	Atazanavir	ATV	Hiperbilirrubinemia
	Darunavir	DRV	Rash grave, febre
	Fosamprenavir	FPV	Rash
	Indinavir	IDV	Nefrolitíase, resistência cruzada com outros IP (RTV)
	Lopinavir/Ritonavir	LPV/r	Paladar alterado, parestesia perioral
	Nelfinavir	NFV	–
	Ritonavir	RTV	Idem LPV/r
	Saquinavir	SQV	–
Tipranavir	TPV	Hepatite	
Inibidores de fusão (entrada)	Enfuvirtide	T-20	Hipersensibilidade, reação local
	Maraviroc	MVC	Isquemia miocárdica, IAM
	Vicriviroc	–	–
Inibidor da integrase	Raltegravir	RAL	–

Adaptado.^{15,16}

Fase pós-TARV

Além dos clássicos fatores de risco cardiovasculares associados ao uso de ARV, os pacientes infectados pelo HIV parecem apresentar disfunção endotelial, comprometimento da fibrinólise e um estado pró-inflamatório que contribui para a evolução da doença aterosclerótica difusa. Marcadores de reação inflamatória, como a proteína C reativa ultrasensível, e de estado de hipercoagulabilidade, como o ativador tissular do plasminogênio (tPA) e o inibidor 1 do ativador do plasminogênio (PAI-1), estão aumentados nos pacientes infectados.²⁰

Fatores de risco para doença cardiovascular aterosclerótica

Fatores bem estabelecidos: idade avançada, história familiar (HF), sexo masculino, tabagismo, sedentarismo, obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus*, resistência insulínica e dislipidemia, com níveis elevados de LDL colesterol (LDL-c) e reduzidos de HDL colesterol (HDL-c). Fatores de risco não modificáveis: sexo, idade e HF. O controle dos fatores de risco modificáveis, como tabagismo e dislipidemia, deve ser considerado prioridade no manejo dos pacientes soropositivos.

Dislipidemia

Antes do uso da TARV, os pacientes infectados pelo HIV apresentavam alterações do metabolismo lipídico, caracterizadas pelo aumento de triglicérides (TG) e pela redução dos colesteróis total, LDL e HDL.²¹ A redução do nível dessa fração do colesterol em soropositivos ocorre em função da estimulação da lipase endotelial e da fosfolipase A2 pelo processo inflamatório, bem como pelo impedimento à liberação do HDL-c por macrófagos infectados, pelo HIV. Adicionalmente, a molécula de HDL, na hipertrigliceridemia, fica repleta de TG e, por essa razão, torna-se um substrato para a lipase hepática.²² Essa redução contribui para o processo aterosclerótico devido às suas funções antioxidantes e anti-inflamatórias.²² Por fim, o estado nutricional dos pacientes com perda de peso e depleção proteica também pode contribuir para a redução do colesterol total e suas frações.

A dislipidemia associada ao HIV é similar à observada em outras infecções virais crônicas. Níveis elevados de interferon- α (IFN- α), em fases avançadas da infecção, correlacionam-se com o aumento da dosagem de TG, devido a uma diminuição da “clearance” de lipoproteínas ricas desse nutriente. De modo semelhante, níveis elevados de fator de necrose tumoral α (TNF- α), principalmente na ocorrência de uma infecção oportunista, interferem no metabolismo de ácidos graxos, na oxidação lipídica e na inibição da supressão da lipólise mediada pela insulina, provocando, desta forma, hipertrigliceridemia.²²

A dislipidemia tende a piorar após a introdução dos ARVs. Ela é caracterizada por hipertrigliceridemia com redução dos níveis de HDL-c e elevação do colesterol total, com ou sem elevação do LDL-c. Esse padrão é relacionado à resistência insulínica e às alterações da distribuição de gordura corporal, embora possa ocorrer sem lipoatrofia óbvia e sem resistência insulínica.²³ A dislipidemia associada ao uso de inibidores da protease (IP) inclui hipercolesterolemia com elevação de VLDL, IDL e LDL.²⁰ É importante salientar que existem algumas comparações sistemáticas entre as diversas dessa classe em relação ao seu efeito no perfil lipídico. As anormalidades parecem ser mais acentuadas com ritonavir ou com a associação lopinavir-ritonavir. Amprenavir e nelfinavir aparentam efeito intermediário, enquanto darunavir e atazanavir possuem efeitos mínimos no perfil lipídico.²⁰

Em relação ao grupo das drogas inibidoras da transcriptase reversa análogas de nucleosídeos

(ITRN), a estavudina parece provocar a maior elevação de colesterol total, LDL e TG. O tenofovir interfere menos nos lipídeos plasmáticos quando comparados às demais drogas e há evidências de que ele possa reduzi-los por um mecanismo independente da supressão do vírus.²⁰

Os inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) são considerados bons medicamentos anti-HIV no que diz respeito ao perfil lipídico. Estão associados a discreto aumento de TG e LDL-c e ao aumento de HDL-c. Pacientes recebendo nevirapina parecem evoluir com maior elevação do HDL-c quando comparada ao efavirenz^{20,24-25}. Etravirina é uma nova droga da classe dos ITRNNs e estudos preliminares têm mostrado melhor perfil lipídico com essa droga quando comparada ao efavirenz e à nevirapina.²⁴

Novas classes de ARV, como os inibidores de integrase (raltegravir) e os inibidores de fusão, cuja indicação é a resistência aos esquemas ARVs usuais, não foram associadas a alguma modificação significativa no perfil lipídico.²⁴

Não existe, até o momento, algum estudo prospectivo, duplo-cego e randomizado que prove diminuição do risco cardiovascular em pacientes HIV-positivo cuja dislipidemia seja tratada agressivamente. Entretanto, mesmo sem evidências incontestáveis, é razoável considerar que a redução dos lipídeos plasmáticos nesses pacientes proporcione o mesmo benefício encontrado em soronegativos com alto risco cardiovascular.

Conforme as recomendações atuais, o lipidograma deve ser solicitado regularmente, principalmente antes da introdução da TARV e cerca de três meses após o início da medicação.²⁰

Pacientes virgens de tratamento ARV e com dislipidemia preexistente devem receber um esquema ARV que contribua para um perfil lipídico favorável. A troca do esquema ARV devido a alterações metabólicas deve ser realizada apenas se, mesmo após a otimização do tratamento hipolipemiante, o paciente permanecer com perfil lipídico inaceitável.^{24,25} Todavia, é importante salientar que a troca de medicamentos para prevenir complicações deve ser considerada um objetivo secundário, uma vez que o objetivo inicial é alcançar o controle imunoviológico e prevenir a resistência viral.

Os inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) são as drogas indicadas em pacientes com elevação de LDL. Contudo, sinvastatina e lovastatina não devem ser empregadas naqueles em uso de IP, já que os níveis plasmáticos dessas estatinas podem se elevar, aumentando o risco de rabdomiólise. Atorvastatina e rosuvastatina

tatina devem ser utilizadas com cautela. A pravastatina é considerada a droga de escolha, quando associada a IP, por não ser metabolizada pelo citocromo P-450, entretanto, seu poder hipolipemiante é bem inferior.^{24,25}

Ezetimibe é um hipolipemiante efetivo na redução do LDL-c, seguro para pacientes em uso de ARV, e é útil quando adicionado às estatinas em pacientes refratários, pois age em sinergismo (é possível reduzir as doses). Todavia, é importante salientar que não há estudos sugerindo que ezetimibe diminua desfechos. Já o uso de enzima de troca, como a colestiramina, é contraindicado, uma vez que pode elevar os níveis de TG e ainda comprometer a absorção dos outros medicamentos.²⁵

Quando os níveis de TG estão acima de 500 mg/dL, deve-se iniciar, primeiramente, o uso de fibratos. Neste caso, o fármaco com menos risco de interação medicamentosa é o fenofibrato. Outras drogas que também podem ser usadas na redução da trigliceridemia são o ômega-3 e a niacina de liberação lenta.^{24,25}

Resistência insulínica, tolerância prejudicada à glicose e diabetes mellitus (DM)

Pacientes diabéticos têm risco de eventos cardiovasculares semelhante ao de não diabéticos que sobreviveram a um IAM prévio. Sabe-se, também, que nesses pacientes a chance de coexistirem outros fatores de risco é maior.

Em relação a transtornos do metabolismo glicêmico, deve-se ressaltar a síndrome metabólica e sua associação com risco cardiovascular elevado. Esse quadro nosológico compreende resistência insulínica, acúmulo de gordura central, dislipidemia (elevação de TG e redução de HDL-c) e hipertensão arterial sistêmica. Essas alterações predispõem à secreção de fatores pró-trombóticos, liberação de citocinas inflamatórias, disfunção endotelial e hiperplasia da íntima vascular.²⁶

As anormalidades da homeostase da glicose são comuns entre os pacientes em uso de ARV. São indivíduos que apresentam principalmente hiperinsulinemia de jejum e hiperglicemia pós-sobrecarga. A hiperglicemia de jejum é menos comum.²⁷ Mecanismos de resistência insulínica nesses pacientes parecem relacionados à elevação de ácidos graxos livres, mudança na composição corporal e efeito direto dos ARVs.²⁸

A prevalência de DM está aumentada entre os pacientes infectados pelo HIV em uso de ARV. Brown *et al.*²⁹, em estudo com 1.278 homens, sendo 710 pacientes não infectados e 568 soropositivos, constataram preva-

lência de 5 e 14%, respectivamente.²⁹ A exposição a IP, estavudina e efavirenz foi fator independente associado ao desenvolvimento de DM. Esse efeito não parece ser classe-específico, uma vez que IPs mais recentes, como o atazanavir, aparentam menos efeito no metabolismo da glicose. Já foram sugeridos vários mecanismos para explicar a patogênese do processo, como: efeito no transportador mediado pela glicose (GLUT-4), disfunção das células da ilhota pancreática, alteração da produção hepática de glicose e inibição do processo de transformação de pró-insulina em insulina.²⁸ Devido aos diversos critérios e técnicas para sua determinação, a prevalência de resistência insulínica entre os pacientes em uso de TARV não é bem estabelecida, contudo, acredita-se que seja bastante alta, chegando a 60%.^{30,31}

As drogas ITRNs também alteram a homeostase da glicose, seja de forma indireta, a partir de mudanças na distribuição da gordura corporal, seja de forma direta, pelo efeito das próprias drogas. A toxicidade mitocondrial pode reduzir a sensibilidade dos tecidos à insulina e a administração de estavudina pode levar a alterações da lipólise, resultando em aumento de ácidos graxos e da resistência à insulina.²⁸

Recomendam-se, para pacientes infectados pelo HIV e, principalmente, para aqueles em uso de ARV, dosagem periódica de glicemia de jejum e avaliação quanto à necessidade de teste oral de tolerância à glicose.

Não há, até o momento, medicação recomendada para pacientes com resistência insulínica sem alteração no perfil glicêmico. Aqueles com diagnóstico de DM devem receber drogas sensibilizadoras de insulina, em especial a metformina.³¹

Alterações na composição corporal

Indivíduos soropositivos em uso de ARV apresentam, comumente, modificações na distribuição da gordura corporal, caracterizada por perda de gordura periférica e acúmulo de gordura central, com aumento da relação cintura-quadril.^{8,30} Sabe-se que o excesso de adiposidade visceral eleva o teor de ácidos graxos livres no sistema porta, favorece a resistência insulínica, altera a fibrinólise e gera disfunção endotelial.²⁸ Pacientes com aumento da relação cintura/quadril exibem maiores alterações do perfil lipídico.^{8,32} Na população geral, idade avançada, sexo masculino e grupo étnico estão relacionados ao aumento da gordura visceral e do risco cardiovascular. Esses fatores aparentam a mesma contribuição em pacientes infectados pelo HIV.³³

Outros fatores de risco cardiovascular

Alguns estudos demonstram que a taxa de tabagismo entre pacientes infectados pelo HIV é bastante elevada e, desta forma, sua interrupção deve ser intensivamente estimulada.^{9,34,35} Bem como na população geral, o tabagismo e a idade avançada também representam fatores de risco cardiovascular nos soropositivos.³⁶

Fatores preditivos de risco cardiovascular

Marcadores bioquímicos (moléculas inflamatórias circulantes)

A proteína C reativa (PCR) de alta sensibilidade é um conhecido marcador de atividade inflamatória subclínica e, portanto, pode ser utilizada como preditor de complicações da doença aterosclerótica. Contudo, apesar de sua alta disponibilidade em nosso meio, sua aplicação nesse papel continua indefinida.³⁷

Poucos são os estudos que avaliam esse marcador nos pacientes HIV-positivos. Em 2003, Feldman *et al.*³⁸ demonstraram que a elevação dos níveis de PCR em mulheres infectadas pelo HIV pode predizer o risco de mortalidade cardiovascular nessas pacientes. Dolan *et al.*³⁹ constataram que os níveis de PCR em pacientes soropositivas com aumento da gordura central estavam elevados.

Masiá *et al.*⁴⁰ verificaram que pacientes em uso de TARV apresentavam níveis mais elevados de PCR quando comparados aos não usuários dessa terapia. O mesmo foi encontrado por Guimarães *et al.*⁹, que demonstraram elevação significativa de PCR ultrasensível entre os pacientes em uso de TARV. Fatores independentes associados aos níveis desse marcador foram o uso de ITRNN, de IP e a existência de síndrome plurimetabólica.⁹

A infecção pelo HIV pode ser considerada um processo de ativação pró-inflamatória, bem como uma situação pró-trombótica. Os pacientes HIV soropositivos tratados com terapia ARV combinada apresentam elevação de homocisteína, de ativador do plasminogênio tissular (tPA) e de fator antifibrinolítico PAI-1.⁴¹⁻⁴³ Já está bem estabelecido que esse estado de hipercoagulabilidade predispõe pacientes soronegativos a eventos cardiovasculares.^{44,45}

Outro marcador bioquímico que tem sido estudado em soropositivos é a adiponectina, cujos níveis são inversamente relacionados à massa de tecido adiposo corporal. Essa adipocina apresenta propriedades anti-inflamatórias, suprimindo, provavelmente, a infiltração do espaço intimal de vasos por células inflamatórias, enquanto sua deficiência aumenta a adesão de moléculas endoteliais.^{46,47} Observa-se baixa dosagem dessa adipocitocina em diversos estados de resistência insulínica, como obesidade e DM.⁴⁸ Kosmiski *et al.*⁴⁹ compararam os níveis de adiponectina em indivíduos infectados pelo HIV e em grupo de soronegativos e constataram que, apesar dos pacientes soropositivos terem menor quantidade de tecido adiposo, eles não manifestaram maior elevação de adiponectina. Essa baixa dosagem pode estar associada à lipoatrofia periférica, uma vez que a produção desse marcador é provavelmente mais acentuada em adipócitos subcutâneos quando comparados a adipócitos viscerais.⁴⁹

Modelos de predição de risco cardiovascular

O principal objetivo das equações de predição de risco cardiovascular é identificar pacientes com alto risco de evento a fim de definir medidas preventivas. O escore de Framingham é um modelo preditivo já validado e o mais amplamente utilizado na população geral.⁵⁰ Contudo, dados em indivíduos HIV-positivo são escassos. Egger *et al.*⁵¹ utilizaram esse escore para avaliar o risco cardiovascular em pacientes em TARV. Idade, gênero e tabagismo foram os principais determinantes de risco, sendo este aumentado consideravelmente pelo uso de ARV.⁵¹

Hadigan *et al.*³³ também usaram a equação de Framingham para analisar risco cardiovascular em pacientes com lipodistrofia. Detectaram que 30% desses tiveram risco elevado de evento cardiovascular em 10 anos, contra 13% entre os soronegativos. Entretanto, quando os grupos foram pareados de acordo com a relação cintura/quadril, não foi observada diferença no risco.³³

Bergersen *et al.*⁵² estudaram pacientes soronegativos e soropositivos para o HIV e perceberam que estes têm risco elevado de eventos, em 10 anos, duas vezes mais alto que o controle. Em 2008, Adeyemi *et al.*⁵³ avaliaram a síndrome metabólica e o risco car-

diovascular pelo escore de Framingham em indivíduos infectados pelo HIV acima de 50 anos. Entre os 121 pacientes avaliados, 34% preenchem critérios para síndrome metabólica e 49% apresentaram risco cardiovascular de moderado a elevado.⁵³

O *Prospective Cardiovascular Munster* (PROCAM) e o *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) são modelos alternativos também elaborados para prever o risco cardiovascular. O primeiro, desenvolvido em uma população masculina do norte da Europa, avaliado pelo estudo PROCAM, utiliza fatores de risco do Framingham, bem como dos níveis de TG, da história pregressa e familiar para doença cardiovascular. O segundo, baseado em uma série de estudos de coorte, proposto pelas principais sociedades europeias, é uma função utilizada no cálculo do risco de morte por eventos cardiovasculares capaz de prever qualquer tipo de evento cardiovascular fatal em 10 anos.^{54,55}

Poucos são os trabalhos em pacientes infectados pelo HIV que utilizam esses dois últimos modelos. Knobel *et al.*⁵⁶ estudaram essa população pelos três modelos e demonstraram que a concordância entre as metodologias é apenas moderada, sendo que a equação de Framingham identificou maior número de paciente com moderado risco.⁵⁶ Em 2010, Guimarães *et al.*⁵⁷ avaliaram 220 pacientes infectados pelo HIV também pelos três modelos e não encontraram concordância significativa.⁵⁷ Lima *et al.*⁵⁸ analisaram um grupo de 87 pacientes em TARV com o escore de Framingham e o PROCAM, constatando maior sensibilidade no primeiro.

Law *et al.*⁵⁹ compararam o número de IAMs na população do estudo longitudinal prospectivo *Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study* (DAD) com o montante de eventos preditos pelo escore de Framingham. O número de infartos nos pacientes em uso de ARV foi maior que o renunciado, enquanto que entre os não usuários da terapêutica esse número foi menor que o previsto.⁵⁹ Ficou demonstrado, portanto, que o tempo de exposição às drogas aumenta significativamente o número de eventos observados e preditos, o que corrobora a indicação de intervenções preventivas em pacientes com vários fatores de risco, principalmente se usuários de ARV.

Apesar dos vários modelos preditivos de risco cardiovascular, ainda há poucos dados disponíveis na literatura quanto à melhor abordagem dos indivíduos HIV-positivo. Apenas após a definição da real incidência de eventos cardiovasculares nessa popu-

lação é que será possível determinar qual a metodologia mais adequada.

Marcadores substitutos de risco cardiovascular: disfunção endotelial e doença vascular

Os estudos de imagem vascular, devido ao caráter não invasivo, são uma boa forma de avaliar comprometimento cardiovascular subclínico em pacientes infectados pelo HIV. Entretanto, o custo dessa abordagem é bastante elevado.

O ultrassom de alta resolução é utilizado na avaliação de artérias periféricas, quantificando a espessura dos vasos e a presença de placas ateroscleróticas nas artérias carótida e femoral.⁶⁰

Estudo ultrassonográfico comparativo entre indivíduos soronegativos e soropositivos para o HIV identificou nestes considerável número de placas ateroscleróticas ou maior espessamento do complexo íntima-média da carótida.^{36,61-63}

O ultrassom da artéria braquial para medida da *flow-mediated dilation* (FMD) é outra técnica recentemente introduzida na avaliação da disfunção endotelial e, conseqüentemente, do risco cardiovascular. Essa técnica permite aferir o fluxo em artérias com vários níveis de oclusão, bem como a resposta a vasodilatadores.⁶⁰ Poucos são os estudos que abordam indivíduos soropositivos e as implicações clínicas dos achados ainda não estão claras. Stein *et al.*^{60,64} encontraram mais comprometimento da FMD em indivíduos infectados, principalmente naqueles em uso de IP, enquanto Nolan *et al.*^{64,65} não encontraram correlação entre FMD e lipídeos, insulina ou índice de massa corpórea, sem observar diferença da FMD entre o grupo de pacientes usuários ou não de IP.^{64,65} Torriani *et al.*⁶⁴ evidenciaram melhora da função endotelial com três esquemas ARV (IP, ITRN e ITRNN) em população avaliada antes e após introdução da terapêutica. Os achados se justificaram pela melhora do estado inflamatório após início da TARV.

A maioria dos trabalhos com pacientes infectados pelo HIV demonstra maior comprometimento das artérias, como alterações de fluxo ou aumento do número de placas e/ou de calcificações. Contudo, eles continuam muito discordantes em relação à participação dos ARVs nesse processo.

Desfecho cardiovascular em pacientes infectados pelo HIV

Após a introdução da TARV, diversos relatos sugeriram maior morbidade cardiovascular precoce nos pacientes infectados pelo HIV.⁶⁷⁻⁶⁹ Posteriormente, alguns estudos foram publicados, sendo a maioria de coortes históricas, na tentativa de avaliar se esses pacientes apresentavam risco cardiovascular mais alto e quais os principais fatores de risco nessa população.

Diversos estudos demonstraram elevação progressiva da incidência de IAM com o envelhecimento e com o tratamento com ARV.⁷⁰⁻⁷² Alguns autores notaram aumento da frequência de IAM especificamente após a introdução dos IP.^{35,73} Outros detectaram o acréscimo na taxa de hospitalização por evento cardiovascular entre pacientes soropositivos quando comparados com o grupo-controle não infectado.⁷⁴⁻⁷⁶

Investigadores do DAD examinaram prospectivamente dados coletados de 11 coortes estabelecidos entre os anos de 1999 e 2002. Do total de 23.468 pacientes avaliados, houve aumento da incidência de IAM com o tempo de exposição à TARV, sendo o risco relativo (RR) por ano de exposição igual a 1,260.¹²

Posteriormente, foi realizada nova análise comparativa do estudo DAD entre a população exposta a IP ou a ITRNN. Foi observada elevada incidência de IAM naqueles em uso de IP por mais de seis anos (6,01% pessoas/ano) em relação àqueles em uso de ITRNN (1,53% pessoas/ano). Ajustando para outras drogas e fatores de risco cardiovascular estabelecidos (excluindo-se níveis de lipídeos), o RR de IAM por ano de exposição aos IPs foi de 1,16. Para os ITRNN, foi de 1,05. Após ajuste para os níveis de lipídeos, houve redução do efeito de exposição aos ARVs para 1,10 (95% IC, 1,04-1,18) e 1,00 (95% IC, 0,93-1,09), respectivamente. Esse estudo mostra que o maior tempo de exposição aos IPs aumenta o risco de IAM, o qual, também, pode ser, em parte, explicado pela dislipidemia.⁷⁷

Em recente análise do DAD analisando os ARVs separadamente, salientou-se significativo aumento do RR de IAM para cada ano de uso dos IPs indinavir e lopinavir. Não foi detectado aumento com o uso dos ITRNNs nevirapina ou efavirenz. Já os ITRNs didanosina e abacavir foram associados a aumento do RR, sendo creditado ao abacavir significativo aumento para cada ano de exposição.⁷⁸

Uma vez estabelecida a associação entre o uso de ARV, especialmente IP, e o efeito adverso de risco cardiovascular, foi sugerido que a interrupção temporária da terapêutica durante a supressão do vírus e o controle imunológico poderia minimizar esses efeitos adversos nessa população. Todavia, conforme segmento do estudo *The Strategies for Management of AntiRetroviral Therapy (SMART)*, o tratamento intermitente apresenta mais riscos de eventos cardiovasculares em relação ao contínuo.⁷⁹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até o momento, pode-se constatar que a infecção pelo HIV e o uso dos ARVs podem contribuir para o aumento do risco cardiovascular, por três principais razões: a) mais prevalência de tabagismo e ingestão alimentar de pior qualidade; b) desencadeamento ou intensificação de fatores de risco tradicionais, como dislipidemia e resistência insulínica, pela infecção e/ou o tratamento; c) atuação direta do HIV e dos ARVs na patogênese da aterosclerose, ocasionando inflamação subclínica e disfunção endotelial.

Mais estudos são necessários para esclarecer a real contribuição do HIV, da toxicidade das drogas e das alterações metabólicas que ocorrem no curso da infecção na evolução de doenças cardiovasculares. É importante salientar que o risco provavelmente se elevará com o aumento da idade da população HIV-positivo e com o aumento do tempo de exposição às drogas e às anormalidades metabólicas.

Por fim, pode-se afirmar que pacientes infectados pelo HIV apresentam risco elevado de eventos cardiovasculares, especialmente aqueles cuja viremia e fatores de risco cardiovasculares tradicionais estejam mal controlados. O tratamento dessas intercorrências deve ser agressivo, priorizando o controle da viremia, da função imunológica e dos fatores de risco tradicionais modificáveis.

REFERÊNCIAS

1. Joint United Nations Programme on HIV/Aids (UNAIDS) WHO. Aids epidemic update: 2010. Geneva: UNAIDS; 2010. [Citado em 2013 nov 05] Disponível em: <http://www.unaids.org/globalreport>.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Aids/DST 2011, 9(1). [Citado em 2013 nov.05] Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/52654/boletim_jornalistas_pdf_22172.pdf

3. Hogg RS, O'Shaughnessy MV, Gatarac N, *et al.* Decline in deaths from Aids due to new antiretrovirals (letter). *Lancet*.1997; 349:1294.
4. Pallella FJJr, Delaney KM, Moorman AC, *et al.* Declining of morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1998; 338:853-60.
5. Marins JRP, Jamal LF, Chen SY, *et al.* Dramatic improvement in survival among adult Brazilian Aids patients. *Aids* 2003; 17:1675-82.
6. d'Arminio MA, Sabin CA, Phillips A, *et al.* The changing incidence of Aids events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*.2005; 165:416-23.
7. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*.2000; 356:1423-30.
8. Guimarães MMM, Ribeiro de Oliveira A Jr, Penido MG, *et al.* Ultrasonographic Measurement of Intra-abdominal Fat Thickness in HIV-Infected Patients Treated or Not with Antiretroviral Drugs and It Correlation to Lipid and Glycemic profiles. *Ann Nutr Metab*.2007; 51:35-41.
9. Guimarães MMM, Greco DB, Figueiredo SM, *et al.* High-sensitivity C-reactive protein levels in HIV-infected patients treated or not with antiretroviral drugs and their correlation with factors related to cardiovascular risk and HIV infection. *Atherosclerosis* 2008; 201: 434-9.
10. Nugara C, Fragapane T, Corrado E, *et al.* Metabolic syndrome in children and in adults: is it an autonomous nosological entity? *Recenti Prog Med*.2012; 103(4):158-63.
11. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, *et al.* The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* 2010; 53(4):600-5.
12. Friis Møller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, *et al.* Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 1993-2003.
13. Friis-Møller n, Weber R, Reiss P, *et al.* Cardiovascular disease risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Results from DAD study. *Aids* 2003; 17: 1179-93.
14. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, Larsen CS, Hildebrandt PR, Sørensen hT, *et al.* Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population based cohort study. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1625-31.
15. Bartlett JG. Selecting antiretroviral regimens for the treatment naive HIV-infected patient [Internet]. UpToDate; 2012 [revisado em 2012 Set 30]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/selecting-antiretroviral-regimens-for-the-treatment-naive-hiv-infected-patient>.
16. Porter RS, Kaplan JL, editors. The Merck manual of diagnosis and therapy. 19th ed. Whitehouse Station, New Jersey: Merck Sharp & Dohme Corp.; 2011.
17. Anderson DW, Virmani R. Emerging patterns of heart disease in human immunodeficiency virus infection. *Hum Pathol* 1990; 21: 253-259.
18. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
19. Sudano I, Spieker LE, Noll G, *et al.* Cardiovascular disease in HIV infection. *Am Heart J*.2006; 151:1147-55.
20. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, *et al.* Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendation of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult Aids Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis*. 2003; 37:613-27.
21. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, *et al.* Lipids, lipoproteins, triglycerides clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 74: 1045-52.
22. Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis*.2007; 7:787-96.
23. Penzak SR, Chuck SK. Hyperlipidemia associated with HIV protease inhibitor use: pathophysiology, prevalence, risk factors and treatment. *Scand J Infect Dis*. 32:111-23.
24. Estrada V, Portilla J. Dyslipidemia related to antiretroviral therapy. *Aids Rev*.2011; 13:49-56.
25. Kamin DS, Grispoon SK. Cardiovascular disease in HIV-positive patients. *Aids*. 2005; 19:641-52.
26. Fedele F, Bruno N, Mancone M. Cardiovascular Risk Factors and HIV Disease. *Aids Review*.2011; 13: 119-29.
27. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, *et al.* Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis*. 2001; 32:130-9.
28. Waters L, Fisher M, Winston A, *et al.* A phase IV, double-blind, multicenter, randomized, placebo controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *Aids*. 2011; 25:65-71.
29. Brown TT, Cole SR, Li X, *et al.* Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter Aids cohort study. *Arch Intern Med*. 2005; 165:2536-7.
30. Carr A, Sāmaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV—protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*. 1999; 353: 2093-9.
31. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Korner T. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *Aids*. 1999; 13 F63-F70.
32. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev*. 1994; 74:761-811.
33. Hadigan C, Meigs JB, Wilson PW, *et al.* Prediction of coronary heart disease risk in HIV-infected patients with fat redistribution. *Clin Infect Dis*. 2003; 36:909-16.
34. Matetzky S, Domingo M, Kar S, *et al.* Acute myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med*. 2003; 163:457-60.
35. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet*. 2002; 360:1747-8.
36. Depairon M, Chesex S, Sudre P, Rodondi N, Doser N, Chave JP. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals-focus on protease inhibitor therapy. *Aids*.2001; 15:329-34.

37. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein and risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 2003; 108: 2993-9.
38. Feldman JG, Goldwasser P, Holman S, Dehovitz J, Minkoff H. C-reactive protein is an independent predictor of mortality in women with HIV-1 infection. *J Acquir Immun Defic Syndr*. 2003; 32:310-14.
39. Dolan SE, Hadigan C, Killilea KM, Sullivan MP, Hemphil L, Lees RS. Increased cardiovascular indices in HIV-infected woman. *J Acquir Immun Defic Syndr*. 2005; 39:44-54.
40. Masiá M, Bernal E, Padilla S, Graells ML, Jarrin I, Almenar MV, *et al*. The role of C-reactive protein as a marker for cardiovascular risk associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Atherosclerosis*. 2007; 195:167-71.
41. Bernasconi E, Uhr M, Magenta L, Ranno A, Telenti A, Swiss HIVC, Homocysteinaemia in HIV-infected patient treated with highly active antiretroviral therapy. *Aids*. 2001; 15: 1081-2.
42. Hadigan C, Meigs JB, Rabe J, *et al*. Increased PAI-1 and tPA antigen levels are reduced with metformin therapy in HIV-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:939-43.
43. Koppel K, Bratt G, Schulman S, Bylund H, Sandstrom E. Hypofibrinolytic state in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitor-containing highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immun Defic Syndr*. 2002; 29: 441-9.
44. Gyongyosi M, Glogar D, Weidinger F, *et al*. Association between plasmin activation system and intravascular ultrasound signs of plaque instability in patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004; 147: 158-64.
45. Mills JD, Mansfield MW, Grant PJ. Tissue plasminogen activator, fibrin D-dimer, and insulin resistance in the relatives of patients with premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22:704-9.
46. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, *et al*. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001; 103:1057-63.
47. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, *et al*. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999; 100:2473-6.
48. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, *et al*. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:1930-5.
49. Kosmiski LA, Bacchetti P, Kotler DP, *et al*. Relationship of fat distribution with Adipokines in Human Immunodeficiency Virus Infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 216-24.
50. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998; 97: 1837-47.
51. Egger M, Junghans C, Friis-Møller N, Lundgren JD. Highly active antiretroviral therapy and coronary heart disease: the need for perspective. *Aids*. 2001; 15: S193-S201.
52. Bergersen BM, Sandvik L, Bruun JN, Tonstad S. Elevated Framingham risk score in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy: results from a Norwegian study of 72 subjects. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; 23: 625-30.
53. Adeyemi O, Rezai K, Bahk M, Badri S, Thomas-Gossain N. Metabolic syndrome in older HIV-infected patients: data from Core50 cohort. *Aids Patient Care STDS*. 2008; 22: 941-5.
54. Assmann G. Lipid metabolism disorders and coronary heart disease: primary prevention, diagnosis, and therapy guidelines for general practice. 2nd ed. München: MMV-Medizin-Verl; 1993.
55. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, *et al*. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and invited experts). *Atherosclerosis*. 2004; 173: 381-91.
56. Knobel H, Jericó C, Montero M, *et al*. Global cardiovascular risk in patients with HIV infection: concordance and differences in estimates according to three risk equations (Framingham, SCORE, and PROCAM). *Aids Patient Care STDS*. 2007; 21: 452-7.
57. Guimarães MMM, Greco DB, Garces AHI, *et al*. Coronary heart disease risk assessment in HIV-infected patients: a comparison of Framingham, PROCAM and SCORE risk assessment functions. *Int J Clin Pract*. 2010; 64:739-745.
58. Lima EM, Gualandro DM, Yu PC, Giuliano ID, Marques AC, Calderaro D, *et al*. Cardiovascular prevention in HIV patients: Results from a successful intervention program. *Atherosclerosis*. 2009 May; 204(1):229-32.
59. Law MG, Friss-Møller N, El-Sadr WM, Weber R, Reiss P, D'Arminio Monforte A. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med*. 2006; 7:218-30.
60. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, *et al*. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendation of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult Aids Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis*. 2003; 37:613-27.
61. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, *et al*. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation*. 2004; 109:1603-8.
62. Maggi P, Serio G, Epifani G, *et al*. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *Aids*. 2000; 14:123-8.
63. Seminari E, Pan A, Voltini G, *et al*. Assessment of atherosclerosis using carotid ultrasonography in a cohort of HIV-positive patients treated with protease inhibitors. *Atherosclerosis*. 2002; 162:433-8.
64. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, *et al*. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2001; 104:257-62.
65. Nolan D, Watts GF, Herrmann SE, French MA, John M, Mallal S. Endothelial function in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy: does immune competence affect cardiovascular risk? *QJM*. 2003; 96:825-32.
66. Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, *et al*. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naïve subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (Aids Clinical Trials Group) Study 5152s. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:569-76.

67. Henry K, Melroe H, Huebsch J, *et al.* Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet.* 1998; 351:1328.
68. Duong M, Buisson M, Cottin Y, *et al.* Coronary Heart Disease Associated with the Use of Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Protease Inhibitors: Report of Four Cases and Review. *Clin Cardiol.* 2001; 24:690-4.
69. Karmochkline M, Raguin G. Severe coronary artery disease in a Young HIV-infected man with no cardiovascular risk factor who was treated with indinavir. *Aids.* 1998; 12:2499-514.
70. Rickerts V, Brodt H, Staszewski S, Stille W. Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: the Frankfurt HIV-cohort study. *Eur J Med Res.* 2000; 5:329-33.
71. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, *et al.* Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis.* 2007; 44:1625-31.
72. Currier JS, Taylor A, Boyd F, *et al.* Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 33:506-12.
73. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *Aids.* 2003; 17:2479-86.
74. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV infection? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 30:471-7.
75. Barbaro G, Di Lorenzo G, Cirelli A, *et al.* An open-label, prospective, observational study of the incidence of coronary artery disease in patients with HIV infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Ther.* 2003; 25: 2405-18.
76. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased Acute Myocardial Infarction Rates and Cardiovascular Risk Factors among Patients with Human Immunodeficiency Virus Disease. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2007; 92:2506-12.
77. Friss-Møller N, Reiss P, Sabin CA, *et al.* Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2007; 356:1723-35.
78. Worm SW, Sabin C, Webwe R, *et al.* Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis.* 2010; 201:318-30.
79. Philips A, Carr A, Neuhaus J, *et al.* Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir Ther.* 2008; 13(2):177-87.