

MILENA MARIA MOREIRA GUIMARÃES

**PARÂMETROS DE PREDIÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR EM
PACIENTES INFECTADOS PELO HIV**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

BELO HORIZONTE

2009

MILENA MARIA MOREIRA GUIMARÃES

**PARÂMETROS DE PREDIÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR EM
PACIENTES INFECTADOS PELO HIV**

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor.

Orientador: Professor Lucas José de Campos Machado

Co-orientador: Professor Dirceu Bartolomeu Greco

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

BELO HORIZONTE

2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR

Professor Ronaldo Tadeu Pena

PRÓ-REITORA DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Jaime Arturo Ramirez

PRÓ-REITOR DE PESQUISA

Professor Carlos Alberto Pereira Tavares

FACULDADE DE MEDICINA

DIRETOR

Professor Francisco José Penna

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Carlos Faria Santos Amaral

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

CHEFE DO DEPARTAMENTO

Professor José Carlos Bruno da Silveira

COORDENADOR DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Carlos Faria Santos Amaral

COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Carlos Faria Santos Amaral (coordenador)

Professora Maria da Consolação Vieira Moreira (sub-coordenadora)

Professor Antônio Carlos Martins Guedes

Professor Marcus Vinícius de Melo Andrade

Professor Nilton Alves de Rezende

Professora Suely Meireles Rezende

Elizabeth Rosária de Miranda (representante discente)

Dedicatória

Ao meu pai, Afrânio, com saudade.

Ausência

(Carlos Drummond de Andrade)

“Por muito tempo achei que a ausência é falta.
E lastimava, ignorante, a falta.
Hoje não a lastimo.
Não há falta na ausência.
A ausência é um estar em mim.
E sinto-a, branca, tão pegada, aconchegada nos meus braços,
que rio e danço e invento exclamações alegres,
porque a ausência, essa ausência assimilada,
ninguém a rouba mais de mim”

Agradecimentos

Aos pacientes que participaram do estudo com tanta disposição e interesse. A eles o meu respeito e a minha eterna gratidão.

Ao professor Doutor Lucas José de Campos Machado, meu orientador, pelo incentivo à minha atividade científica e pela cuidadosa supervisão na realização deste trabalho.

Ao professor Doutor Dirceu Bartolomeu Greco, meu co-orientador, pelo exemplo e pelo incentivo desde a redação do projeto de pesquisa.

Ao professor Doutor Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior pela colaboração valiosa.

Ao professor Doutor Antônio Luiz Pinho Ribeiro, pelas aulas esclarecedoras e pela colaboração na parte metodológica.

Ao professor Doutor Rodrigo Bastos Fóscolo pela colaboração e amizade.

À nutricionista Sônia Maria de Figueiredo, pelo companheirismo e apoio.

Aos funcionários do Centro de Referência e Treinamento em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz, em especial à gerente Maria Cristina Dias.

Aos funcionários do Serviço Especial de Endocrinologia e Metabologia, em especial a Vanise Márcia de Oliveira Frade.

A Walter Hamilton de Souza, funcionário do Laboratório Central do Hospital das Clínicas, minha gratidão pelo seu trabalho inestimável.

Ao acadêmico Álvaro Henrique Garces pela valiosa ajuda e pela dedicação.

Ao Lucas, por ter sido imparcial, carinhoso e companheiro.

E por fim, ao meu pequeno Pedro, por ter tornado minha vida mais colorida...

CAMINHO

(Mário Quintana)

“Era um caminho que de tão velho, minha filha,
já nem mais sabia aonde ia...

Era um caminho
velhinho,
perdido...

Não havia traços
de passos no dia
em que por acaso o descobri:
pedras e urzes iam cobrindo tudo.

O caminho agonizava, morria
sozinho...

Eu vi...

Porque são os passos que fazem os caminhos!”

Resumo

Introdução: A epidemia da infecção pelo HIV continua se propagando em condições alarmantes e estimava-se que em 2007 cerca de 33 milhões de pessoas estariam vivendo com o HIV em todo o mundo. Após a introdução da terapia anti-retroviral de alta potência, chamada em inglês de *highly active antiretroviral therapy* (HAART) a infecção pelo HIV evoluiu com características de uma doença crônica, em que há um bom controle imuno-viológico na grande maioria dos casos. Entretanto, as reações adversas aos fármacos transformaram-se em desafios com os quais toda a equipe que dá assistência ao paciente infectado pelo HIV precisa lidar. As alterações metabólicas (dislipidemia e alterações da homeostase da glicose) e modificações da gordura corporal, que começaram a ser descritas após a introdução da terapia anti-retroviral (TARV) combinada, são conhecidos fatores de risco cardiovascular na população geral. O objetivo geral deste trabalho foi avaliar fatores preditivos de risco cardiovascular em pacientes infectados pelo HIV em tratamento anti-retroviral (ARV) ou não e os objetivos específicos foram verificar a associação entre o uso de anti-retrovirais e os níveis de proteína C reativa ultra-sensível (PCR-us); correlacionar os níveis de PCR-us a tradicionais fatores de risco cardiovascular e a parâmetros próprios da infecção pelo HIV e comparar as equações de avaliação de risco cardiovascular de Framingham, SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) e PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster) em pacientes infectados pelo HIV sem doença cardiovascular clinicamente aparente.

Metodologia: Esta tese é apresentada no formato de três artigos. No primeiro artigo realizou-se revisão de artigos médicos relacionados às complicações cardiovasculares em pacientes infectados pelo HIV, principalmente as doenças isquêmicas, antes e após o uso da terapia anti-retroviral de alta potência. Foi dado maior destaque aos estudos longitudinais avaliando incidência de eventos cardiovasculares na população infectada pelo HIV. No segundo artigo foram avaliados os níveis da PCR-us em pacientes tratados ou não com ARV e sua correlação com fatores tradicionais de risco cardiovascular como níveis glicêmicos e de lipídes plasmáticos e com fatores próprios da infecção pelo HIV, como carga viral e contagem de linfócitos CD4+. Foram avaliados 171 pacientes, sendo 129 pacientes usuários de drogas anti-retrovirais e 42 não usuários. Estes pacientes foram submetidos a avaliação antropométrica, medida da pressão arterial, exames laboratoriais, ultrassonografia para medida da gordura intra-abdominal e impedanciometria. No terceiro artigo foi realizada uma comparação entre

equações para cálculo de risco cardiovascular (equações de Framingham, SCORE e PROCAM) em pacientes infectados pelo HIV não portadores de doença cardíaca sabidamente manifesta. Foram incluídos 220 pacientes, sendo 164 usuários de ARV e 56 não usuários.

Resultados: Primeiro artigo: A maior parte dos estudos já publicados em que foram avaliadas grandes populações infectadas pelo HIV acompanhadas durante vários anos mostrou maior incidência de eventos cardiovasculares nesta população quando comparada à população geral. Entretanto, os dados são bastante controversos. Ainda não está claro o papel que os medicamentos ARV, a inflamação sub-clínica secundária à infecção pelo HIV e os transtornos metabólicos podem desempenhar no desenvolvimento da doença aterosclerótica nesta população. Os estudos prospectivos observacionais desenhados para esta finalidade poderão ser mais esclarecedores.

Segundo artigo: Os níveis plasmáticos da PCR-us foram mais elevados em pacientes em uso de ARV ($p < 0,001$). Em 56% dos pacientes em uso de ARV foram encontrados valores de PCR-us maiores que 3 mg/dl, nível considerado de alto risco para complicações cardiovasculares. Os níveis de PCR-us se correlacionaram positivamente com cintura ($p = 0,004$), com relação cintura-quadril ($p < 0,001$), com a pressão arterial sistólica ($p = 0,05$), com a pressão arterial diastólica ($p = 0,03$), com a gordura intra-abdominal medida pelo ultra-som ($p = 0,02$), com os níveis plasmáticos de triglicérides ($p = 0,001$), de colesterol total ($p = 0,01$), de glicose de jejum ($p = 0,01$), de glicose 2 horas após sobrecarga com dextrosol ($p < 0,001$) e de insulina 2 horas após sobrecarga ($p = 0,02$). Não houve correlação com linfócitos CD4 e com carga viral. Fatores independentemente associados os níveis de PCR-us foram terapia com inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) ($p = 0,003$), relação cintura-quadril ($p = 0,006$), glicemia de jejum ($p = 0,049$), e glicemia 2 horas após sobrecarga ($p = 0,003$) na análise multivariada modelo 1. Na análise multivariada modelo 2 foram fatores independentes a terapia com ITRNN ($p < 0,001$), terapia com inibidores de protease ($p = 0,016$) e síndrome metabólica ($p = 0,022$).

Terceiro artigo: Foram avaliados 220 pacientes infectados pelo HIV, sendo 164 usuários de anti-retrovirais e 56 não usuários. A prevalência estimada de pacientes com alto risco de evento cardiovascular em 10 anos foi de 3,7%, 2,0% e 1,9% de acordo com os escores de Framingham, PROCAM e SCORE, respectivamente. O grau de concordância entre Framingham e PROCAM foi moderado ($Kappa = 0,412$, $p < 0,001$), entre Framingham e SCORE foi baixo ($Kappa = 0,222$, $p < 0,001$) e entre PROCAM e SCORE foi moderado ($Kappa = 0,438$, $p < 0,001$).

Conclusões: A preocupação com o aumento do risco de eventos cardiovasculares entre os pacientes infectados pelo HIV merece atenção, pois diversos estudos demonstram indiretamente o aumento deste risco. Pode-se citar o aumento de substâncias de resposta inflamatória como a PCR-us e as interleucinas, o aumento de substâncias pró trombóticas como fibrinogênio e fator de von Willebrand, além de outros estudos que demonstram aumento da espessura das camadas íntima e média das artérias e aumento no número de placas ateroscleróticas nestes pacientes. A avaliação dos níveis de PCR-us nesta população mostrou que os níveis mais elevados estão associados com clássicos fatores de risco cardiovascular e com o uso de drogas ARV. A avaliação individual preditiva de risco cardiovascular é muito importante, pois ajudaria a definir a melhor conduta em cada paciente. Entretanto, não está definido o melhor método preditivo de risco nesta população. Foram avaliados três escores de risco cardiovascular (Framingham, PROCAM e SCORE), mas a correlação entre os métodos foi apenas baixa a moderada. Somente estudos longitudinais avaliando a incidência de eventos nesta população em particular poderão definir o melhor método preditivo individual nestes pacientes. A maior parte dos estudos prospectivos avaliando a incidência de eventos cardiovasculares demonstrou uma maior incidência de eventos nos pacientes infectados pelo HIV. Porém, novos estudos com maior tempo de observação são necessários para se definir a real incidência de eventos cardiovasculares nesta população e o papel dos medicamentos ARV, das alterações metabólicas e do processo inflamatório intra-vascular nestes pacientes.

Sumário

	Página
1 Considerações iniciais	1
2 Objetivos	5
Objetivo geral	5
Objetivos específicos	5
3 Primeiro artigo	6
Doença cardiovascular aterosclerótica e a infecção pelo HIV: uma atualização ..	7
Autores	7
Descritores	7
Resumo	7
Keywords	7
Introdução	8
Infecção pelo HIV e Doença Cardiovascular Aterosclerótica	9
Fase pré terapia anti-retroviral	9
Fase pós terapia anti-retroviral	10
Fatores de risco para doença cardiovascular aterosclerótica	11
Dislipidemia	11
Resistência insulínica, tolerância prejudicada à glicose e <i>Diabetes mellitus</i>	14
Alterações na composição corporal	16
Outros fatores de risco cardiovascular	16
Fatores preditivos de risco cardiovascular.....	16
Marcadores bioquímicos (moléculas inflamatórias circulantes)	16
Modelos de predição de risco cardiovascular	19
Marcadores intermediários de risco cardiovascular: disfunção endotelial e doença vascular	21
Desfecho cardiovascular em pacientes infectados pelo HIV.....	23
Referências bibliográficas	27
Tabelas	
Tabela 1	35
Tabela 2	40
4 Segundo Artigo	42
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	43
Authors	43
Keywords	43
Abstract	43
Introduction	43
Patients and Methods	44
Design and subjects	44
Anthropometric measurements and body composition	44
Laboratory measurements	44
Statistical analysis	44
Results	45
Characteristics of the patients	45
High sensitivity C-reactive protein concentrations	45
Discussion	46
References	48
Tables	
Table 1	45
Table 2	45
Table 3	46
Table 4	46
Table 5	46
Table 6	47
5 Terceiro artigo	49
Coronary heart disease risk assessment in HIV-infected patients: a comparison of the Framingham, PROCAM and SCORE risk functions	50
Authors	50
Keywords	50
Abstract	50
Introduction	51
Methods	52
Design and subjects	52
Clinical and laboratory investigations	53
Calculation of cardiovascular disease risk using the Framingham equation ...	53
Calculation of cardiovascular disease risk using the SCORE equation	54
Calculation of cardiovascular disease risk using the PROCAM equation	54
Statistical analysis	54

Results	55
Discussion	56
References	59
Tables	
Table 1	62
Table 2	63
Table 3	64
Table 4	65
Table 5	66
6 Considerações finais	67
7 Summary	73
8 Anexos	
A. Termo de consentimento livre e esclarecido	76
B. Questionário para coleta de dados	79

1 Considerações iniciais

Esta tese de doutoramento é apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e representa requisito parcial para a obtenção do título de doutor.

Esta tese teve origem no projeto de pesquisa iniciado em 2002 para avaliação de transtornos metabólicos e alterações da gordura corporal de pacientes infectados pelo HIV e faz parte da linha de pesquisa “Epidemiologia, diagnóstico, fisiopatologia e tratamento das endocrinopatias”. Este projeto de pesquisa é fruto de uma parceria entre o Serviço Especial de Endocrinologia e Metabologia e o Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da UFMG.

Após o início do uso da terapia anti-retroviral de alta potência vários foram os estudos demonstrando alterações dos lipídeos plasmáticos e da homeostase da glicose em pacientes expostos aos anti-retrovirais (ARV). Primeiramente, as drogas inibidoras da protease foram implicadas na gênese destas alterações metabólicas (CARR et al., 1998; GERVASONI et al., 1999; HADIGAN et al., 2000). Foi neste contexto que a parceria entre o Serviço de Endocrinologia e o Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias teve início, com o objetivo de avaliar as alterações metabólicas e da distribuição de gordura corporal de pacientes infectados pelo HIV assistidos no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz (CTR-DIP). Este serviço é fruto de um convênio entre a UFMG e a Prefeitura Municipal de Belo Horizonte (PBH). É importante ressaltar que a parceria entre os serviços de Endocrinologia e de Doenças Infecciosas e Parasitárias trouxe bons frutos como uma dissertação de mestrado (GUIMARÃES, 2004) e dois artigos publicados (GUIMARÃES et al., 2007a e GUIMARÃES et al., 2007b).

O uso da terapia ARV está associada a resistência insulínica, dislipidemia, aumento da gordura intra-abdominal e perda de gordura periférica, padrão semelhante ao encontrado na síndrome metabólica, que sabidamente aumenta o risco cardiovascular aterosclerótico. Tanto a infecção pelo HIV quanto o tratamento com drogas ARV podem afetar a função do coração e dos vasos sanguíneos, provocando alterações dos lipídeos plasmáticos, aumento da resposta inflamatória sistêmica, resistência insulínica, estado de hipercoagulabilidade, disfunção endotelial, dentre outras alterações (DUBÈ et al., 2008). Vários são os estudos relacionando a infecção pelo HIV e/ou o uso de ARV a maior risco de evento cardiovascular (ERIKSSON et al., 1998; RICKERTS et al., 2000; KLEIN et al., 2002; FRIIS-MØLLER et al., 2003; FRIIS-MØLLER et al., 2007).

Por esta razão, teve início uma nova fase na pesquisa em curso, com a proposta de avaliar fatores preditivos de risco cardiovascular na população acompanhada de pacientes infectados pelo HIV, dando origem a esta tese de doutoramento.

De acordo com as opções de formato contempladas pelo regulamento do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto optou-se por apresentar a tese em forma de artigos. Esta tese é constituída, portanto, por três artigos:

- a) Doença cardiovascular aterosclerótica e a infecção pelo HIV: uma atualização.
- b) 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.
- c) Coronary heart disease risk assessment in HIV-infected patients: a comparison of the Framingham, PROCAM and SCORE risk functions.

O primeiro artigo apresenta uma revisão da literatura sobre doença cardiovascular aterosclerótica e infecção pelo HIV, contemplado os períodos pré e pós-terapia anti-retroviral de alta potência. Foi dado maior destaque ao período pós-terapia uma vez que com o aumento da sobrevida destes pacientes diversas alterações metabólicas ganharam atenção pela possibilidade de aumentar o risco de eventos cardiovasculares. Trata-se de assunto palpitante e ainda repleto de controvérsias. Este artigo em breve será submetido a avaliação pelo corpo editorial de revista científica.

O segundo artigo apresenta os dados relacionados à avaliação dos níveis de proteína C reativa ultra-sensível (PCR-us) em dois grupos de pacientes, a saber, pacientes usuários e não usuários de drogas ARV. Os níveis de PCR-us foram correlacionados com fatores clássicos de risco cardiovascular e com parâmetros da infecção pelo HIV, como carga viral e níveis de linfócitos T CD4. Este artigo foi publicado na revista *Atherosclerosis*, no volume 201 de dezembro de 2008.

O terceiro artigo demonstra uma comparação de três modelos preditores de risco cardiovascular (Framingham, PROCAM e SCORE), avaliando a população infectada pelo HIV. Este artigo foi submetido a avaliação pelo corpo editorial de revista científica e a resolução quanto à sua publicação está sendo aguardada.

Referências bibliográficas:

- CARR,A., SAMARAS,K., BURTON,S. *et al.* A syndrome of peripheral lipodystrophy, hiperlipidemia, insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. **AIDS**, v.12, f.51-58, 1998.
- DUBÈ, M.P.; LIPSHULTZ, S.E.; FICHTENBAUM, C.J. *et al.* Effects of HIV Infection and Anti-retroviral Therapy on the Heart and Vasculature. **Circulation**, v.118, p.e36-e40, 2008.
- ERIKSSON,U.; OPRAVIL,M.; AMANN,F. *et al.* Is treatment with ritonavir a risk factor for myocardial infarction in HIV-infected patients? **AIDS**, v.12, p.2079-2080, 1998.
- FRIIS-MØLLER, N.; SABIN, C.A.; WEBWE, R. *et al.* Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. **New England Journal of Medicine**, v.349, p.1993-2003, 2003.
- FRIIS-MØLLER, N.; REISS, P.; SABIN, C.A.; *et al.* Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. **New England Journal of Medicine**, v.356, p.1723-1735, 2007.
- GERVASONI,C., RIDOLFO,A.L., TRIFIRO,G. *et al.* Redistribution of body fat in HIV infected women undergoing combined antiretroviral therapy. **AIDS**, v.13, p.465-71, 1999.
- KLEIN,D., HURLEY,L.B., QUESENBERRY,C.P.JR. *et al.* Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV infection? **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome**, v.30, p.471-477, 2002.
- GUIMARÃES, M.M.M. Distribuição da gordura corporal e perfis lídico e glicêmico de pacientes infectados pelo HIV. 2004. 114f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- GUIMARÃES,M.M.M., RIBEIRO DE OLIVEIRA,A.Jr., PENIDO,M.G. *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. **Annals of Nutrition and Metabolism**. v.51, p.35-41, 2007a.
- GUIMARÃES,M.M.M., GRECO,D.B., RIBEIRO DE OLIVEIRA,A.Jr. *et al.* Distribuição da Gordura Corporal e Perfis Lipídico e Glicêmico de Pacientes Infectados pelo HIV. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**; v.51, p.42-51, 2007b.
- HADIGAN,C., CORCORAN,C., STANLEY,T., *et al.* Fasting hiperinsulinemia in human immunodeficiency virus-infected men: relationship to body composition, gonadal

function, and protease inhibitor use. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.85, p.35-41, 2000.

RICKERTS,V., BRODT,H., STASZEWSKI,S. et al. Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: the Frankfurt HIV-cohort study. **European Journal of Medicine Research**, v.5, p.329-333, 2000.

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral:

Descrever fatores preditivos de risco cardiovascular em pacientes infectados pelo HIV, em tratamento anti-retroviral ou não.

2.2 Objetivos específicos:

1) verificar a associação entre o uso de anti-retrovirais e os níveis séricos de proteína C reativa ultra-sensível em pacientes infectados pelo HIV;

2) correlacionar os níveis de proteína C reativa ultra-sensível a tradicionais fatores de risco cardiovascular e a parâmetros próprios da infecção pelo HIV;

3) comparar as equações de avaliação de risco cardiovascular de Framingham, SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) e PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster) em pacientes infectados pelo HIV sem doença cardiovascular clinicamente aparente;

PRIMEIRO ARTIGO

3 Primeiro artigo

Doença cardiovascular aterosclerótica e a infecção pelo HIV: uma atualização

Autores: Milena Maria Moreira Guimarães*, Dirceu Bartolomeu Greco**, Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior *, Lucas José de Campos Machado*

* Serviço Especial de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da UFMG

** Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da UFMG

Descritores: doença cardiovascular aterosclerótica, HIV, alterações metabólicas, dislipidemia, *Diabetes mellitus*, lipodistrofia

Resumo: O objetivo deste artigo é rever a literatura descrevendo as complicações cardiovasculares da infecção pelo HIV, com ênfase no período pós-terapia anti-retroviral 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.

Keywords: cardiovascular atherosclerotic disease, HIV, metabolic abnormalities, dyslipidaemia, *Diabetes mellitus*, lipodystrophy

1. Introdução

Apesar de intenso esforço mundial para conter a propagação da epidemia pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), os dados epidemiológicos continuam alarmantes. A Organização Mundial de Saúde estima que em 2007 havia em todo o mundo cerca de 33 milhões de pessoas vivendo com o HIV. Também em 2007 ocorreram 2,7 milhões de novas infecções, sendo que 65% destas ocorreram na África sub-Sahariana. Neste mesmo ano acredita-se que cerca de dois milhões de pessoas morreram devido a doenças relacionadas à SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) [1]. No Brasil, o número de casos diagnosticados e notificados de 1980 até junho de 2008 foi de 506.499. Há que se alertar para um aumento progressivo no número de casos em determinadas populações como entre mulheres e adolescentes [2].

Durante os primeiros anos da epidemia a maior parte dos pacientes infectados progredia inexoravelmente para um estado de quase completa destruição das funções imunológicas. A partir de 1996, com a introdução da terapia anti-retroviral (TARV) de alta potência na condução dos pacientes, houve uma dramática mudança no curso da história natural da infecção pelo HIV. O uso combinado dos anti-retrovirais (ARV) levou à redução acentuada da viremia plasmática, elevação significativa e prolongada no número de linfócitos T CD4+ e conseqüentemente à diminuição de qualquer evento definidor de SIDA e da mortalidade relacionada ao HIV [3-6].

Com o aumento da sobrevida dos pacientes após a introdução da TARV, houve mudança significativa no espectro das doenças destes pacientes e os efeitos adversos dos fármacos assumiram papel cada vez mais importante. Neste contexto, observa-se o uso cada vez mais precoce e por períodos cada vez mais prolongados dos anti-retrovirais e conseqüentemente os efeitos adversos destes fármacos são cada vez mais prevalentes. O sucesso da TARV tem sido associado a efeitos adversos como dislipidemia, resistência insulínica, aumento de gordura intra-abdominal e perda de gordura periférica [7-9]. O padrão destas anormalidades metabólicas de pacientes em uso de ARV é semelhante às alterações presentes na síndrome metabólica, a qual sabidamente aumenta o risco de doença cardiovascular aterosclerótica. Entretanto, como e após quanto tempo de exposição a ARV podem ocorrer anormalidades clinicamente detectáveis ainda não está bem estabelecido. Diversos estudos prospectivos de longa duração estão em andamento para avaliar a incidência de eventos cardiovasculares nesta população e suas possíveis particularidades [10-12].

Em função da grande morbi-mortalidade da doença cardíaca aterosclerótica, torna-se imperativo para os profissionais de saúde envolvidos na atenção à saúde de pacientes que vivem com o HIV conhecer melhor esta afecção, definir melhor quais os

pacientes em maior risco e procurar assim uma melhor abordagem terapêutica para a mesma.

2. Infecção pelo HIV e Doença Cardiovascular Aterosclerótica

2.1. Fase pré terapia anti-retroviral combinada

As manifestações cardiovasculares estavam presentes em cerca de 7% dos pacientes infectados pelo HIV antes da implementação da terapia anti-retroviral de alta potência [13]. A maioria dos pacientes com manifestações cardíacas apresentava envolvimento de miocárdio, endocárdio e/ou pericárdio. Estas anormalidades geralmente eram causadas pela própria infecção pelo HIV, por infecções oportunistas, neoplasias, complicações do uso de ARV, complicações do tratamento de infecções oportunistas, deficiências nutricionais (como deficiência de vitamina B12), dentre outras (Tabela 1).

Em 1993, Paton e cols. [14] fizeram estudo anatomo-patológico do pulmão e coração de oito pacientes infectados pelo HIV/AIDS com idades entre 23 e 32 anos, sabidamente soropositivos e encontraram aterosclerose significativa de artérias coronárias (80 a 90% de obstrução do lúmen) em cinco dos oito pacientes. Encontraram também fibrose das artérias, com aumento de duas a seis vezes da espessura da camada média arterial. Dados clínicos sobre estes pacientes foram colhidos retrospectivamente e fatores de risco significativos não foram encontrados. Em função da gravidade da aterosclerose encontrada, da pouca idade dos pacientes e da ausência de fatores de risco os autores levantaram a possibilidade do papel de um vírus na gênese das lesões.

Antes da introdução da TARV, pensou-se que a doença cardíaca coronariana relacionada ao HIV era ocasionada pela infecção pelo citomegalovírus ou ao HIV *per se*, apesar de que a associação entre a infecção viral e lesões arteriais coronarianas não ter ficado bem estabelecida [13]. Posteriormente, estudos imuno-histoquímicos possibilitaram a documentação objetiva da presença do HIV em artérias coronárias comprometidas por inflamação e obstrução aterosclerótica [15].

O aumento da incidência de eventos vâsculo-trombóticos agudos nestes pacientes foi atribuída neste momento também à trombofilia e a um perfil lipídico desfavorável devido à redução dos níveis de HDL e elevação de triglicérides e de lipoproteína (a) [16].

Apenas recentemente as alterações inflamatórias sub-clínicas que ocorrem na parede arterial desencadeadas por fatores de risco cardiovascular foram implicadas na

patogênese da doença aterosclerótica [17]. Embora a infecção pelo HIV provoque imunossupressão e conseqüente diminuição da resposta inflamatória sistêmica, a própria infecção pelo HIV provoca profundas alterações da função endotelial, semelhante às encontradas na reação inflamatória sub-clínica própria da doença aterosclerótica difusa. Níveis elevados de fator de von Willebrand, uma glicoproteína que provoca agregação plaquetária, são encontrados nestas duas situações e se correlacionam com níveis de citocinas pró-inflamatórias. Os níveis plasmáticos de fator de von Willebrand têm valor prognóstico na doença coronariana. É preciso também salientar que a expressão da proteína S está diminuída na infecção pelo HIV e auto- anticorpos pró-trombóticos anti-fosfolípidos são produzidos em maior quantidade nestes pacientes [18].

2.2. Fase pós terapia anti-retroviral combinada

Após a introdução da TARV de alta potência começaram a ser descritas alterações da distribuição da gordura corporal, com perda de gordura periférica (lipoatrofia) e/ou acúmulo de gordura visceral (lipohipertrofia) [7]. Estas alterações podem ou não estar associadas a transtornos do perfil lipídico e da homeostase da glicose. Estas modificações anatômicas e metabólicas foram então denominadas de síndrome de lipodistrofia relacionada ao HIV. Trata-se de síndrome complexa, polimórfica e de intensidade variável e cujos critérios diagnósticos ainda não estão definidos de maneira uniforme. Como mencionado anteriormente, os pacientes infectados pelo HIV tendem a apresentar, mesmo antes do uso da TARV, um perfil lipídico aterogênico, e infelizmente a TARV promove uma piora nos níveis dos lípidos plasmáticos. Além das alterações lipídicas os pacientes em uso de ARV podem evoluir com alterações da homeostase da glicose e ambos são conhecidos fatores de risco cardiovasculares.

Além destes clássicos fatores, os pacientes infectados pelo HIV parecem apresentar disfunção endotelial, comprometimento da fibrinólise e um estado pró-inflamatório sub-clínico que contribui para a evolução da doença aterosclerótica difusa. Marcadores de reação inflamatória como a proteína C reativa ultra-sensível (PCR-us) e de estado de hipercoagulabilidade como o ativador tissular do plasminogênio e o inibidor 1 do ativador do plasminogênio (PAI-1) estão aumentados nos pacientes infectados pelo HIV.

2.2.1 Fatores de risco para doença cardiovascular aterosclerótica

2.2.1.1 Dislipidemia

Alterações do metabolismo lipídico estão associadas à infecção pelo HIV mesmo antes do uso da TARV. Os pacientes infectados pelo HIV sem uso de drogas ARV apresentam redução de HDL, LDL e colesterol total, com aumento de triglicérides [19]. Os níveis reduzidos do colesterol HDL se correlacionam com a ativação imune precoce no curso da infecção pelo HIV e estão relacionados ao processo aterosclerótico devido às várias funções do HDL, como suas atividades antioxidantes e anti-inflamatórias [20]. O HIV contribui para a redução do colesterol HDL de diversas maneiras. O processo inflamatório em geral estimula a lipase endotelial e a fosfolipase A2, que podem reduzir os níveis de HDL. Além disso, o HIV impede a liberação de colesterol HDL de macrófagos infectados. Adicionalmente, a molécula de HDL na hipertrigliceridemia fica repleta de triglicérides e por isso se torna um substrato para a lipase hepática [20]. Finalmente, o estado nutricional dos pacientes, com perda de peso e depleção protéica pode contribuir para a redução do colesterol total, HDL e LDL.

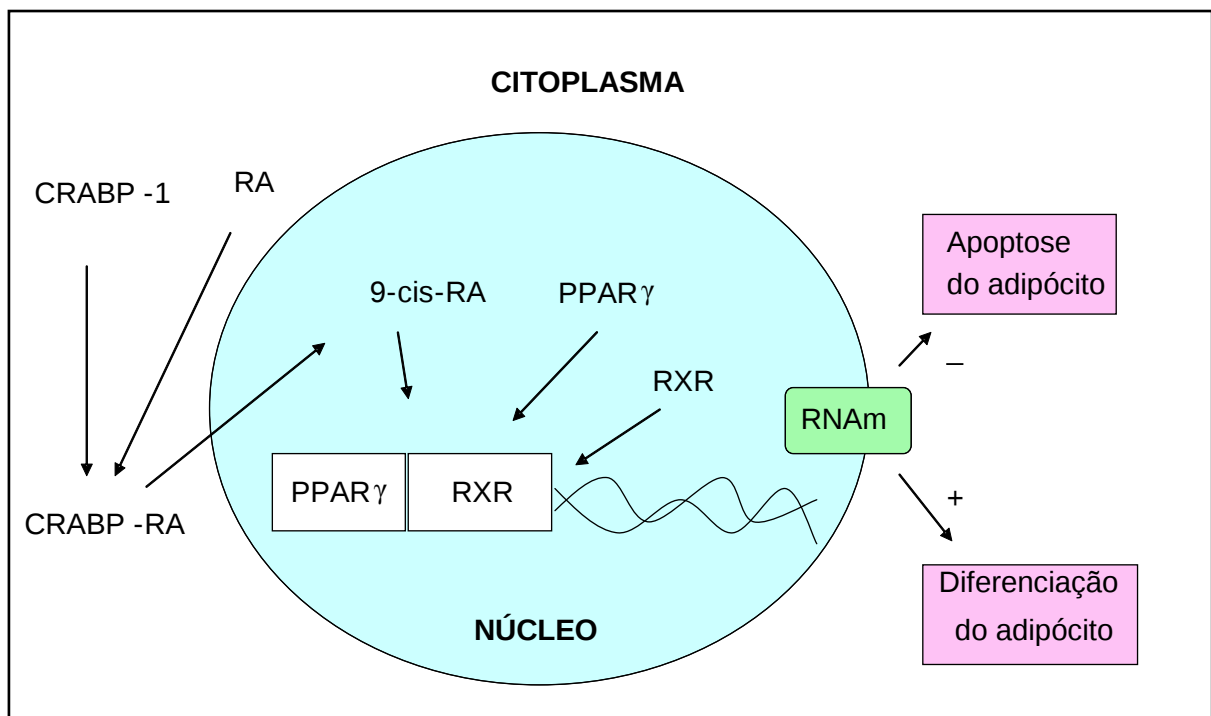
A dislipidemia associada ao HIV é muito similar à observada em outras infecções virais crônicas. Os níveis elevados de interferon α na infecção pelo HIV em fases avançadas se correlaciona com níveis elevados de triglicérides, devido a diminuição da depuração de lipoproteínas ricas em triglicérides. Do mesmo modo, níveis elevados de fator de necrose tumoral (TNF) α ocorrem em pacientes infectados pelo HIV, principalmente durante alguma infecção oportunista, interferindo no metabolismo de ácidos graxos, na oxidação lipídica e atenuando a supressão da lipólise mediada pela insulina, desta forma provocando hipertrigliceridemia [20].

A dislipidemia relacionada ao uso do esquema anti-retroviral de alta potência é caracterizada por hipertrigliceridemia com redução nos níveis de colesterol HDL e elevação nos níveis de colesterol total, com ou sem elevação do LDL colesterol. Este padrão é automaticamente relacionado à resistência insulínica e alterações da distribuição de gordura corporal, embora a dislipidemia possa ocorrer sem lipoatrofia óbvia e sem resistência insulínica [21]. Estas alterações pró-aterogênicas podem ser acompanhadas por elevação de partículas de LDL colesterol pequeno e denso [22], de lipoproteína (a) [23] e de apolipoproteínas B [22], C-III, E [24] e H [25].

A dislipidemia associada ao uso de inibidores da protease (IP) inclui hipercolesterolemia com elevação de VLDL, IDL e LDL e hipertrigliceridemia. Os níveis de HDL tendem a se manter estáveis ou diminuir [26]. É importante salientar que existem algumas comparações sistemáticas das diversas drogas do grupo de inibidores de protease em relação ao seu efeito no perfil lipídico dos pacientes. As anormalidades lipídicas parecem ser mais acentuadas com ritonavir. Amprenavir e nelfinavir parecem ter

efeito intermediário, enquanto indinavir, saquinavir e atazanavir apresentam menor efeito no perfil lipídico [27].

Uma primeira proposta de mecanismo molecular fisiopatológico para explicar o papel dos IP no desenvolvimento da síndrome lipodistrófica foi sugerida por Carr e cols. em 1998 [28]. Os autores levantaram a hipótese de que os IP induziriam a lipodistrofia porque há uma homologia estrutural molecular entre duas proteínas que regulam o metabolismo lipídico (LRP – proteína relacionada ao receptor de LDL e CRABP1 – “*cytoplasmic retinoic acid binding protein type 1*”) e o sítio catalítico da protease do HIV-1. A proteína CRABP1 é capaz de se ligar ao ácido retinóico intracelular e o apresentar ao citocromo P 450, que cataliza a conversão de ácido retinóico a ácido cis-9-retinóico. Por sua vez, o ácido cis-9-retinóico se liga a complexo de receptores nucleares, composto por receptores gama dos ativadores da proliferação dos peroxissomos (*PPAR-γ*) e receptores do ácido retinóico (*RXR*). O complexo *PPAR-γ/RXR* é conhecido como potente mediador da adipogênese, uma vez que aumenta a transcrição de genes que inibem a apoptose de adipócitos e que aumentam a diferenciação e proliferação dos mesmos. Os IP se ligam à região homóloga do CRABP1 e inibem a ligação do ácido retinóico. Em adição, os IP também interferem no citocromo P450 3A, a única enzima capaz de fazer a conversão de ácido retinóico em ácido cis-9-retinóico. Assim, haveria redução do ácido cis-9-retinóico e conseqüente redução da diferenciação e proliferação e aumento da apoptose de adipócitos (Figura 1). Ainda com relação à homologia molecular estrutural entre LRP (proteína relacionada ao receptor de LDL) e o sítio catalítico da protease do HIV-1, sabe-se que a LRP é um importante receptor hepático de quilomícrons pós-prandiais e também é expressa no capilar endotelial, ligada à lipase lipoprotéica (LPL). O complexo LPL-LRP cliva os ácidos graxos dos triglicérides circulantes, permitindo que estes ácidos graxos sejam armazenados nas células adiposas. Portanto, a ligação da droga inibidora da protease à LRP levaria a hipertrigliceridemia, pois impediria a depuração dos triglicérides circulantes [28].



CRABP-1 (cytoplasmic retinoic acid binding protein type 1), RA (retinoic acid), PPAR γ (peroxisome proliferators-activated receptor), RXR (retinoid X receptor).

FIGURA 1 - PROCESSO EM QUE RXR E PPAR γ INTERAGEM COM 9-CIS-RA PARA INIBIR APOPTOSE E INDUZIR DIFERENCIAÇÃO DOS ADIPÓCITOS

Os IP também suprimem a quebra de fatores de transcrição como as nSREBPs ("nuclear sterol regulatory element binding proteins") que são muito importantes na homeostase lipídica. Ocorre acúmulo de nSREBP no fígado, provocando aumento da síntese de colesterol e ácidos graxos e diminuição do estoque de triglicérides, desta forma há aumento dos lípides plasmáticos e nos tecidos, provocando resistência insulínica [29]

Em relação ao grupo das drogas inibidoras da transcriptase reversa análogas de nucleosídeos (ITRN), a estavudina parece ser a que provoca maior elevação de colesterol total, LDL e triglicérides. [27].

Os inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) também causam alterações no perfil lipídico, embora em menor grau que os inibidores de protease. A exposição a ITRNN é associada à elevação discreta de triglicérides, sem, no entanto, haver aumento de colesterol LDL e redução de colesterol HDL. Pacientes recebendo nevirapina parecem evoluir com menor elevação de triglicérides e maior elevação de colesterol HDL quando comparada ao efavirenz. Considerando todos os dados até o momento acredita-se que regimes contendo nevirapina e dois ITRN (exceto estavudina) provocariam menor alteração dos níveis lipídicos de pacientes infectados pelo HIV [27].

A patogênese da dislipidemia induzida pela TARV é multifatorial e complexa, envolvendo vários mecanismos desencadeados por estas drogas citadas, além da associação com fatores hormonais e imunológicos, superpostos em pacientes com predisposição genética [20].

Não existe até o momento nenhum estudo prospectivo, duplo cego e randomizado que prove a diminuição do risco cardiovascular em pacientes infectados pelo HIV cuja dislipidemia seja tratada agressivamente. Entretanto, mesmo sem evidências incontestáveis, é razoável considerar que a redução dos lípides plasmáticos no paciente infectado pelo HIV proporcione o mesmo benefício encontrado em pacientes não infectados com alto risco cardiovascular, como, por exemplo, pacientes com síndrome plurimetabólica.

Os níveis plasmáticos dos lípides devem ser dosados regularmente em pacientes infectados pelo HIV, principalmente antes da introdução da TARV e cerca de três meses após o início da medicação. As recomendações atuais para avaliação e tratamento da dislipidemia de pacientes infectados pelo HIV são encontradas nos protocolos da NCEP-ATPIII (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel) [16,27].

2.2.1.2. Resistência insulínica, tolerância prejudicada à glicose e *Diabetes mellitus*

As anormalidades da homeostase da glicose são comuns entre os pacientes em uso da TARV. Pacientes podem ser classificados como diabéticos, porém mais comumente apresentam apenas tolerância prejudicada à glicose. Pacientes em uso de TARV apresentam hiperinsulinemia de jejum e hiperglicemia após sobrecarga oral ou endovenosa. A hiperglicemia de jejum é menos comum [30]

A prevalência de *diabetes mellitus* (DM) está aumentada entre pacientes infectados pelo HIV tratados com terapia combinada. Brown e cols. avaliaram a prevalência de DM em 1278 homens, sendo 710 pacientes não infectados pelo HIV e 568 infectados. Eles encontraram prevalência de 14% entre os infectados e de 5% entre os soronegativos.[31]. Este estudo evidenciou que a exposição a IP, estavudina e efavirenz foram fatores independentes associados ao desenvolvimento de diabetes. No estudo D:A:D (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs), estudo longitudinal que acompanha 11 coortes em todo o mundo, a incidência de DM aumentou com a exposição cumulativa às drogas ARV e este aumento foi significativamente maior quando relacionado a estavudina, lamivudina e didanosina [32]

A prevalência de resistência insulínica entre os pacientes em uso de TARV não está bem estabelecida, devido aos diversos critérios e técnicas para sua determinação,

mas acredita-se que sua prevalência seja bastante alta, chegando até a 60% entre pacientes tratados com ARV [33-35].

Mecanismos de resistência insulínica nos pacientes infectados pelo HIV parecem relacionados a alterações no metabolismo dos nutrientes (elevação de ácidos graxos livres), mudança na composição corporal e efeito direto dos medicamentos anti-retrovirais [30].

A associação dos IP e alterações da homeostase da glicose está bem estabelecida, entretanto, este efeito não parece ser classe específico e uma droga inibidora da protease mais recente, o atazanavir, aparenta ter menor efeito sobre o metabolismo da glicose. A patogênese da resistência insulínica induzida pelos inibidores de protease é complexa e multifatorial. Já foram sugeridos vários mecanismos como efeito no transportador mediado pela insulina e responsável pela captação da glicose (GLUT-4), disfunção das células da ilhota pancreática, alteração da produção hepática de glicose, inibição do processo de transformação de pró-insulina em insulina [30]

Também as drogas ITRN alteram a homeostase da glicose, seja de forma indireta, através de mudanças na distribuição da gordura corporal, seja pelo seu efeito direto. A toxicidade mitocondrial destas drogas pode reduzir a sensibilidade dos tecidos à insulina. A administração de estavudina pode levar a alterações da lipólise, resultando em aumento de ácidos graxos e reduzindo a sensibilidade à insulina [27].

Assim como na população geral, o excesso de acúmulo de gordura central, ou visceral, é um fator de risco para resistência insulínica nos pacientes infectados pelo HIV, independente do uso de TARV [30]. Outros fatores merecem ser citados por influenciar o aumento da resistência insulínica nestes pacientes soropositivos, como é o caso da co-infecção por hepatite C [31,34].

A avaliação da homeostase da glicose deve ser realizada em todos os pacientes infectados pelo HIV, principalmente naqueles em uso de TARV e que apresentam outros fatores de risco para o aparecimento de diabetes (história familiar, excesso de peso, dentre outras). Recomenda-se realizar dosagem periódica de glicemia de jejum e avaliar rigorosamente a necessidade de teste oral de tolerância à glicose.

2.2.1.3. Alterações na composição corporal

Os indivíduos infectados pelo HIV em uso de terapia anti-retroviral combinada comumente apresentam modificações na distribuição da gordura corporal que é caracterizada por perda de gordura periférica e acúmulo de gordura central com aumento da relação cintura/quadril [8,30]. Está bem estabelecido que o aumento da gordura visceral eleva o risco de complicações cardiovasculares na população em geral [36]. A

gordura intra-abdominal provoca excesso de ácidos graxos livres que vão direto para o sistema porta. Além disso, a gordura visceral secreta citocinas e outros fatores que contribuem com o aumento da resistência insulínica, provoca alteração na fibrinólise e disfunção endotelial [27].

O excesso de adiposidade central é um fator de risco já bem estabelecido para a piora da sensibilidade insulínica nos pacientes infectados pelo HIV e pacientes com aumento da relação cintura/quadril apresentam maiores alterações do perfil lipídico [8,37]. Na população em geral a idade avançada, sexo masculino e grupo étnico estão relacionados a aumento da gordura central e estes fatores parecem também contribuir em pacientes infectados pelo HIV [27].

2.2.1.4. Outros fatores de risco cardiovascular

É importante salientar que outros fatores de risco cardiovascular como tabagismo e idade avançada parecem ter o mesmo peso em relação a risco cardiovascular, tanto em indivíduos soronegativos quanto em pacientes infectados pelo HIV [37]. Alguns estudos demonstram que a taxa de tabagismo entre pacientes infectados pelo HIV é bastante elevada [9,38-40], e desta forma, a interrupção do tabagismo deve ser intensivamente tentada.

2.2.2. Fatores preditivos de risco cardiovascular

2.2.2.1. Marcadores bioquímicos (moléculas inflamatórias circulantes)

A proteína C reativa ultra-sensível (PCR-us) é um conhecido marcador de atividade inflamatória subclínica e pode ser utilizada para prever complicações da doença aterosclerótica [41]. Poucos são os estudos avaliando PCR-us em pacientes infectados pelo HIV. Em 2003, Feldman e cols. avaliaram os níveis de PCR em mulheres infectadas pelo HIV e encontraram que eles podem prever o risco de mortalidade cardiovascular nestas pacientes [42]. Dolan e cols. também avaliaram mulheres infectadas pelo HIV e um grupo controle de não infectadas e não encontraram relação entre os níveis de PCR e o uso de ARV e a função imunológica. Entretanto, pacientes com aumento da gordura visceral apresentaram níveis significativamente mais elevados de PCR. [43].

Em contraste, Masiá e cols. encontraram que pacientes em uso de TARV apresentavam níveis mais elevados de PCR quando comparados aos não usuários de TARV [44]. O mesmo foi encontrado por Guimarães e cols. [9], em 2008, que demonstraram elevação significativa de PCR-us entre os pacientes em uso de TARV, sugerindo aumento de risco cardiovascular nos pacientes em uso de terapia combinada. Fatores independentes associados aos níveis de PCR foram uso de ITRNN, uso de inibidores da protease e presença de síndrome plurimetabólica [9].

Assim como se pode considerar a infecção pelo HIV como um processo de ativação pró-inflamatória também se deve considerá-la uma situação pró-trombótica. Já está bem estabelecido que este estado de hipercoagulabilidade predispõe indivíduos soronegativos a eventos cardiovasculares. [45,46]. Entretanto, também os pacientes infectados pelo HIV tratados com TARV combinada apresentam elevação de homocisteína [47], de ativador do plasminogênio tissular (tPA) [48] e de fator anti-fibrinolítico PAI-1 [49]. Hipercoagulabilidade e processo inflamatório crônico são fatores que contribuem para disfunção endotelial e são uma provável ligação entre a infecção pelo HIV e a doença aterosclerótica. O vírus HIV influencia a função endotelial através de ativação de monócitos, secreção de citocinas e diretamente através de suas proteínas tat e gp120.

Outro marcador de resistência insulínica e atividade inflamatória é a adiponectina, uma proteína secretada predominantemente pelo tecido adiposo. Ela é considerada uma adipocitocina e age local e sistemicamente, influenciando o balanço energético e o metabolismo corporal. Os níveis de adiponectina são inversamente relacionados à massa de tecido adiposo. Níveis reduzidos de adiponectina são encontrados em diversos estados de resistência insulínica, como obesidade [50], diabetes mellitus tipo 2 [50] e síndromes lipodistróficas hereditárias [51]. Baixos níveis de adiponectina em síndromes lipodistróficas hereditárias sugerem que a adiponectina não mantém sua relação inversa com a adiposidade total nestas situações. O mesmo foi encontrado por Kosmonski e cols. [52] quando compararam os níveis de adiponectina em pacientes infectados pelo HIV e em grupo controle de soronegativos e encontraram que apesar dos pacientes infectados terem menor quantidade de tecido adiposo eles não apresentaram níveis mais altos de adiponectina. Estes níveis mais baixos de adiponectina nos pacientes HIV soropositivos podem ser devido à lipoatrofia periférica, pois existem dados que sugerem que adipócitos subcutâneos produzem mais adiponectina que adipócitos viscerais [52]. Níveis menores de adiponectina indicam maior resistência insulínica e, portanto, maior risco cardiovascular nestes pacientes.

A adiponectina também tem propriedades antiinflamatórias. Ela parece suprimir a infiltração por células inflamatórias do espaço intimal de vasos de modelos de culturas de

células para aterogênese [53] e sua deficiência aumenta a adesão de moléculas endoteliais [54]. Vários estudos já identificaram correlações significativas entre baixos níveis de adiponectina e fatores de risco cardiovasculares tradicionais e não tradicionais como resistência insulínica, excesso de gordura visceral, diminuição da gordura periférica, perfil lipídico alterado, esteatose hepática grave e altos níveis circulantes de PCR ultra-sensível e TNF-alfa em pacientes infectados pelo HIV [55,56].

Existem dados preliminares que sugerem um aumento do risco cardiovascular em pacientes infectados pelo HIV com níveis reduzidos de adiponectina [57]. Em 2005, Dolan e cols. [43] avaliaram os níveis de fatores de risco tradicionais e novos marcadores inflamatórios (adiponectina, interleucina-6 e PCR ultra-sensível) em mulheres infectadas pelo HIV e em grupo controle de não infectadas e encontraram níveis mais elevados de interleucina-6 e PCR e mais baixos de adiponectina entre as pacientes infectadas.

Samaras e cols. [58] estudaram moléculas inflamatórias em pacientes infectados pelo HIV e em pacientes soronegativos obesos com resistência insulínica e encontrou níveis semelhantes de PCR nos dois grupos. Em relação à adiponectina os achados também foram similares entre os dois grupos, mas os níveis foram significativamente mais baixos entre os pacientes soropositivos com lipoatrofia. Pode-se concluir, portanto, que os pacientes infectados pelo HIV apresentam um estado pró-inflamatório semelhante ao encontrado em pacientes obesos com resistência insulínica e que pode contribuir para maior risco cardiovascular nestes pacientes.

Além dos marcadores bioquímicos já citados, devemos lembrar que a proteína tat do HIV promove a ativação de células mononucleares que secretam interleucina-6, interleucina-8 e TNF-alfa, os quais ativam células endoteliais e provocam adesão de leucócitos. A proteína tat também ativa células endoteliais pelo aumento da expressão de moléculas de adesão (sVCAM - *soluble vascular cell adhesion molecule* e sICAM - *soluble intercellular adhesion molecule*) que promovem adesão de leucócitos ao endotélio. Já foi documentado que ICAM e VCAM estão aumentadas em pacientes infectados pelo HIV e seus níveis reduzem após TARV [59]

2.2.2.2. Modelos de predição de risco cardiovascular

O principal objetivo das equações de predição de risco cardiovascular é ajudar o médico assistente a identificar os pacientes com alto risco de evento e definir medidas preventivas para estes pacientes. O escore de Framingham é o modelo de predição de risco cardiovascular mais amplamente utilizado e já validado na população geral [60]. Entretanto, dados na população infectada pelo HIV são escassos.

Egger e cols. [61], em 2001, usaram o escore de Framingham para avaliar o risco de doença cardiovascular em pacientes em uso de drogas ARV. Idade, sexo e tabagismo foram os principais determinantes de risco, mas as complicações induzidas pelos ARV aumentaram o risco substancialmente.

Hadigan e cols. [37], em estudo publicado em 2003, também usaram a equação de Framingham para avaliar risco cardiovascular em pacientes selecionados com redistribuição de gordura. Os autores encontraram que 30% dos pacientes infectados pelo HIV apresentaram risco elevado de evento cardiovascular em 10 anos, contra 13% de risco entre os soronegativos. Entretanto, quando os pacientes infectados foram pareados com indivíduos soronegativos de acordo com a relação cintura/quadril, não foi observada diferença no risco de evento cardiovascular em 10 anos.

Em 2004, Bergersen e cols. [62] avaliaram pacientes infectados e não infectados pelo HIV e encontraram que os pacientes soropositivos têm risco elevado de eventos em 10 anos duas vezes maior que os não infectados.

Em 2008, Adeyemi e cols [63] publicaram estudo em que avaliaram síndrome metabólica e risco cardiovascular pelo escore de Framingham em pacientes infectados pelo HIV acima de 50 anos. Foram avaliados 121 pacientes e 34% apresentavam critérios para síndrome metabólica e 49% apresentaram risco cardiovascular moderado a elevado em 10 anos, pela equação de Framingham. O escore de Framingham foi significativamente mais elevado entre os pacientes com síndrome plurimetabólica.

Outras equações alternativas de predição de risco cardiovascular também foram desenvolvidas como, por exemplo, o PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster) e o SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). O modelo PROCAM foi desenvolvido em uma população masculina do Norte da Europa, avaliada pelo estudo Prospective Cardiovascular Munster [64]. Este método utiliza os mesmos fatores de risco do Framingham, mas também inclui os níveis de triglicérides, a presença ou ausência de doença cardiovascular pré-existente e a história familiar para doença cardiovascular.

Outro método utilizado e proposto pelas principais Sociedades Europeias pertinentes é o SCORE, uma função utilizada para calcular o risco de morte por eventos cardiovasculares. Este modelo de predição de risco é resultado da avaliação de uma série de grandes estudos prospectivos europeus e prediz qualquer tipo de evento cardiovascular fatal em 10 anos [65].

Poucos são os trabalhos em pacientes infectados pelo HIV que utilizam estes outros modelos. Knobel e cols. [66] avaliaram pacientes infectados pelo HIV pelos três modelos de avaliação de risco cardiovascular citados anteriormente e demonstrou que a concordância entre os três métodos é apenas moderada e a equação de risco de Framingham identificou um maior número de paciente com moderado risco. Lima e cols.

[67] avaliaram um grupo de 87 pacientes infectados pelo HIV em uso de TARV com as equações de Framingham e PROCAM, antes e após um programa de intervenção para reduzir os fatores de risco tradicionais. Houve diminuição significativa do risco após a intervenção e o escore de Framingham mostrou maior sensibilidade que o PROCAM.

Muitos são os modelos preditivos de risco cardiovascular propostos, mas poucos são os dados da literatura avaliando o melhor modelo na população em questão: pacientes infectados pelo HIV. Law e cols. [68] publicaram um estudo em 2006 em que compararam o número de infartos do miocárdio observados na população do estudo longitudinal prospectivo D:A:D e o número de eventos preditos pelo escore de Framingham. Em pacientes em uso de TARV o número de infartos observados no seguimento dos pacientes foi maior que o predito e em pacientes não usuários de TARV o número observado foi menor que o predito. Este estudo mostra que o número de eventos observados e preditos aumentou significativamente com o tempo de exposição aos ARV. Este estudo corrobora na indicação de intervenções preventivas em pacientes com vários fatores de risco, principalmente se usuários de TARV.

Ainda são poucos os estudos disponíveis e apenas após a definição da real incidência de eventos cardiovasculares nos infectados pelo HIV é que será possível determinar com clareza qual o melhor método para ser aplicado individualmente nesta população em particular, inclusive com a possibilidade de construção de um modelo de predição de risco específico para pacientes infectados pelo HIV.

2.2.2.3. Marcadores intermediários de risco cardiovascular: disfunção endotelial e doença vascular

De um modo geral, estudos de imagem vascular são uma boa forma de avaliar comprometimento cardiovascular subclínico em pacientes infectados pelo HIV devido ao seu caráter não invasivo, entretanto, seu custo é bastante elevado. Imagens de artérias periféricas realizadas por ultrassom de alta resolução são usadas para quantificar a espessura das paredes dos vasos e a presença de placas dentro de artérias carótida e femoral [26]. Tomografia computadorizada espiral também pode ser utilizada para avaliar a calcificação das artérias coronárias, sendo considerado um ótimo marcador para doença cardiovascular [69]. Outra técnica recentemente introduzida para avaliar disfunção endotelial e conseqüente risco cardiovascular é o ultrassom de alta resolução da artéria braquial para medida do FMD (*flow-mediated dilation*) em que o fluxo é medido após níveis variados de oclusão arterial. Esta técnica também avalia a resposta aos vasodilatadores. Pacientes infectados pelo HIV parecem apresentar excesso de óxido nítrico com aumento da produção de peroxinitrito que causa dano oxidativo ao endotélio e

diminui o FMD [27]. Poucos são os estudos realizados em pacientes infectados pelo HIV utilizando estas técnicas e as implicações clínicas dos achados nestes pacientes ainda não estão claras.

Em 2000, Maggi e cols. [70] publicaram um estudo em que avaliaram pacientes infectados pelo HIV em uso ou não de IP e indivíduos soronegativos e observaram um maior espessamento do complexo íntima-média da carótida em cerca de 50% dos pacientes HIV soropositivos usuários de IP, 15% entre os não usuários de PI e 7% entre os indivíduos saudáveis.

Depairon e cols. [38], em 2001, publicaram um estudo em que demonstraram maior número de placas ateroscleróticas em carótidas entre pacientes infectados pelo HIV quando comparados aos indivíduos soronegativos e os fatores independentes relacionados ao maior número de placas foram os tradicionais: idade, sexo masculino, tabagismo e LDL colesterol. A presença de aterosclerose periférica não se associou ao uso de IP.

Também em 2001, utilizando a técnica de medida de FMD em artéria braquial, Stein e cols. demonstraram uma diminuição do FMD em indivíduos infectados pelo HIV em uso de IP quando comparados com os não usuários de IP. O grupo utilizando IP apresentou níveis significativamente mais altos de CT, VLDL e LDL o que sabidamente contribui para a disfunção endotelial observada [71].

Meng e cols. [69], em 2001, avaliaram a calcificação de artérias coronárias através de tomografia em pacientes infectados pelo HIV e usuários de drogas injetáveis e observaram que os IP estavam associados a perfil lipídico aterogênico e a maior calcificação da artéria coronária.

Em 2002, Seminari e cols. [72] utilizaram ultrassom de alta resolução de carótidas e encontraram maior comprometimento entre os usuários de IP.

Nolan e cols. [73], em 2003, encontraram que o FMD não se correlacionou com lípidos, insulina, IMC (índice de massa corpórea) e não encontraram diferença do FMD entre o grupo de pacientes usuários ou não de IP.

Em 2004, Hsue e cols. [74] observaram um maior espessamento do complexo íntima-média da carótida de pacientes HIV soropositivos em relação aos não infectados pareados por idade e sexo. Além disso, após um ano a velocidade de progressão das lesões foi muito maior nos pacientes infectados.

A maioria dos estudos até então mostravam um maior comprometimento arterial de pacientes infectados pelo HIV, e a maioria dos estudos também apontavam para a pacientes usuários de IP. Em 2005, Currier e cols. [75] avaliaram a espessura das camadas íntima e média da carótida através de ultrassom de alta resolução de pacientes

infectados pelo HIV em uso de IP, de não usuários de IP e de indivíduos não infectados. Curiosamente não houve diferença significativa entre os três grupos.

Mangili e cols. [76], em 2006 publicaram um estudo em que avaliaram as carótidas através de ultrassom de alta resolução e as coronárias através de tomografia computadorizada. Os autores observaram maior espessura das camadas íntima e média da carótida e maior calcificação de artérias coronárias de pacientes infectados pelo HIV, entretanto, não houve associação destas alterações com o uso de drogas anti-retrovirais.

Surpreendentemente, Torriani e cols. [77], em 2008, avaliaram a função endotelial através da medida do FMD antes e após introdução de esquema anti-retroviral e observaram que houve melhora da função endotelial com todos os três esquemas anti-retrovirais iniciados.

Como se pode observar, os resultados dos estudos realizados com estes exames são bastante controversos. A maioria dos estudos demonstra um maior comprometimento das artérias, tanto em número de placas, calcificações, como em alterações de fluxo, nos pacientes infectados pelo HIV. Entretanto, os estudos são muito discordantes em relação ao papel dos ARV no comprometimento vascular destes pacientes.

2.2.3. Desfecho cardiovascular em pacientes infectados pelo HIV

Após a introdução da TARV na condução dos pacientes HIV soropositivos, diversos foram os relatos de casos sugerindo aumento de doença cardiovascular precoce nestes pacientes [78-81]. Posteriormente, alguns estudos foram publicados [40, 82-90], sendo a maior parte de coortes históricas, na tentativa de avaliar se realmente os pacientes infectados pelo HIV apresentam maior risco de eventos cardiovasculares e quais os principais fatores de risco nesta população (Tabela 2).

Numa análise retrospectiva, Rickerts e cols. [82] avaliaram 4993 pacientes infectados pelo HIV e observaram que a incidência de infarto do miocárdio aumentou progressivamente e que idade acima de 40 anos e tratamento com anti-retrovirais foram os fatores de risco independentes associados aos eventos.

Holmberg e cols. [40] também numa análise retrospectiva de 5672 pacientes portadores de HIV, notaram que após a introdução dos inibidores de protease houve aumento na frequência de IAM. Entretanto, não encontraram relação entre o tempo de exposição aos IP e o aumento do risco de IAM.

Em 2002, Klein e cols. [83], publicaram dados de uma coorte histórica de 4159 pacientes infectados pelo HIV, quando encontraram uma taxa de hospitalização por evento cardiovascular maior entre homens HIV soropositivos quando comparados com o

grupo controle não infectado. É importante salientar que o uso de TARV não influenciou a taxa de internações por doença cardiovascular e nem por IAM.

Currier e cols. [84], em 2003, investigaram doença arterial coronariana em uma população californiana de 28513 pessoas infectadas pelo HIV e encontraram que a incidência de doença coronariana foi maior entre os pacientes infectados pelo HIV comparados com a população geral e que a incidência entre os usuários de TARV era também maior que entre os não usuários de TARV (no grupo etário de 18 a 33 anos).

Contrariando a maior parte dos estudos citados previamente, um estudo retrospectivo com uma grande amostra populacional (36766 pacientes infectados pelo HIV) foi publicado em 2003 [85] e não encontrou nenhuma relação entre o uso de qualquer classe de drogas anti-retrovirais e o aumento do risco de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Os autores relataram inclusive que as taxas de internação e morte por eventos cardiovasculares ou cerebrovasculares diminuíram no período de 1995 a 2001. Contudo, a média de tempo de exposição aos anti-retrovirais deste estudo foi relativamente curto, de 15 meses.

Mary-Krause e cols.[86], em 2003, publicaram dados de uma coorte histórica, onde investigaram o risco de IAM em 34976 homens infectados (acompanhados no *The French Hospital Database on HIV*) e os compararam com uma população de homens soronegativos da mesma idade. Foi observado que os homens expostos aos IP tiveram maior risco de IAM e que este efeito tinha relação com a duração do tratamento. Este estudo não avaliou a taxa de IAM entre pacientes HIV soropositivos não usuários de TARV.

Barbaro e cols. [87] realizaram um estudo prospectivo em que foram avaliados 1551 pacientes infectados pelo HIV por um tempo médio de 36 meses. A incidência anual de IAM foi maior entre os usuários de IP. Outros fatores independentes para IAM foram idade e tabagismo.

Os investigadores do estudo D:A:D [10] examinaram prospectivamente dados coletados em 11 coortes previamente estabelecidas em todo o mundo entre os anos de 1999 e 2002. Foi avaliado um total de 23468 pacientes e a incidência de IAM aumentou com o tempo de exposição a TARV. Outros fatores associados com o risco de IAM foram idade, sexo masculino, tabagismo e doença cardiovascular prévia. Também se associaram ao maior risco de IAM níveis elevados de colesterol total, de triglicérides e a presença de DM. Tabagismo foi associado a maior risco de IAM que a exposição a drogas.

Posteriormente foi realizada nova análise da população incluída no estudo D:A:D [88], comparando a incidência de IAM nos pacientes expostos a IP e nos expostos a ITRNN. A incidência de infarto aumentou bastante entre os expostos a IP, principalmente

nos expostos por mais de seis anos. Ajustando para outras drogas e para fatores de risco cardiovasculares estabelecidos (excluindo os níveis de lipídio), o risco relativo de infarto por ano de exposição aos IP foi 1,16. O risco relativo por ano de exposição a ITRNN foi 1,05. Após ajuste para os níveis séricos de lipídios houve redução do efeito de exposição aos ARV nos dois grupos. Este estudo mostra que o aumento do tempo de exposição aos IP aumenta o risco de IAM, entretanto, este risco pode ser em parte explicado pela dislipidemia.

Em 2008 foi publicada nova análise de dados do estudo D:A:D em que se demonstrou que a taxa de incidência de IAM permanece relativamente estável, possivelmente devido a uma abordagem mais agressiva dos clássicos fatores de risco cardiovascular [89]

Em 2007, Obel e cols. [12] avaliaram a taxa de internação por doença cardíaca isquêmica em 3953 pacientes infectados pelo HIV e em uma população controle de 373856 indivíduos. Os autores mostraram que pacientes infectados pelo HIV recebendo TARV tiveram um aumento na taxa de doença cardíaca isquêmica em comparação ao grupo controle.

Também em 2007, Triant e cols. [91] compararam a taxa de IAM entre 3851 pacientes portadores de HIV e 1.044.589 pacientes não infectados pelo HIV. A taxa de IAM foi maior entre os infectados pelo HIV. Outros fatores de risco para IAM foram sexo masculino, idade, raça negra, diabetes hipertensão e dislipidemia.

Muitas são as controvérsias percebidas na análise de estudos. Alguns deles demonstram aumento do risco cardiovascular em pacientes infectados pelo HIV, principalmente entre os usuários de TARV. Por outro lado, outros estudos não encontram relação entre eventos cardiovasculares e HIV e/ou TARV. Como se já não bastassem tantas divergências, estudos mais recentes têm relatado uma diminuição do risco cardiovascular em pacientes recebendo TARV. A terapia ARV parece ter reduzido o risco de eventos no estudo SMART (*Strategies for Management of Anti-retroviral Therapy*). Pacientes no grupo de estudo em que a medicação ARV foi suspensa de acordo com os níveis de linfócitos CD4+ tiveram um aumento da incidência de eventos cardiovasculares e de infecções oportunistas quando comparados ao grupo que permaneceu em uso de ARV. Postula-se que o aumento de eventos tenha ocorrido devido a aumento do processo inflamatório desencadeado pelo aumento da carga viral destes pacientes. [92].

Não há ainda nenhuma evidência clara de que a interrupção dos ARV e a elevação da carga viral sejam responsáveis pela elevação do risco cardiovascular. O perfil lipídico foi desfavorável entre os pacientes que interromperam o uso de ARV e esta também pode ser uma explicação parcial [93]. Entretanto, baseados na hipótese de que o aumento da carga viral entre os pacientes com medicação suspensa pudesse aumentar o

processo inflamatório e a disfunção endotelial, Kuller e cols, publicaram um estudo em 2008 em que demonstraram uma elevação dos níveis de interleucina-6 e de D-dímero nestes pacientes. Estes achados sugerem que o risco de eventos cardiovasculares mais elevado nestes pacientes tem relação com a elevação da carga viral e o conseqüente dano endotelial [94].

Em outro estudo avaliando a interrupção do uso de ARV e a função endotelial, Papasavvas e cols. observaram que houve elevação de sVCAM-1 e sICAM-1 no grupo de pacientes cuja medicação foi interrompida e cuja carga viral se elevou, sugerindo um aumento agudo do estresse endotelial. Logo, a replicação viral mesmo que por pouco tempo pode provocar aumento do risco cardiovascular [95].

Em função destas divergências previamente citadas, os resultados de novos estudos prospectivos realizados com grande rigor metodológico para a determinação da incidência de eventos cardiovasculares na população de infectados pelo HIV são ansiosamente aguardados. Mais estudos prospectivos de média e longa duração são necessários para esclarecer a real contribuição da infecção, da toxicidade das drogas e das alterações metabólicas que ocorrem no curso da infecção pelo HIV na evolução das doenças cardiovasculares. É importante salientar que o risco provavelmente aumentará com o aumento da idade da população infectada pelo HIV e o aumento do tempo de exposição às drogas e às anormalidades metabólicas próprias da infecção pelo HIV. Entretanto, não se sabe ainda quais os fatores de risco que contribuirão mais no desenvolvimento da doença coronariana nesta população, se os fatores clássicos de risco cardiovascular ou se fatores inerentes à infecção pelo HIV.

Entretanto, devido à taxa elevada de morbi-mortalidade por doença cardiovascular em pacientes infectados pelo HIV é necessário que os pacientes de alto risco sejam identificados para que a terapia seja mais agressivamente instituída nestes. Os principais fatores de risco que devem ser considerados são: idade, sexo masculino, tabagismo, LDL colesterol elevado, HDL colesterol baixo, hipertensão, presença de DM, presença de doença vascular periférica e história familiar de doença cardiovascular. Alguns autores propõem que a ultrassonografia pode ser utilizada para avaliar lesões ateroscleróticas sub-clínicas e que a determinação da PCR-us pode ser útil na estratificação de risco cardiovascular, outros acreditam que esta prática pode ser economicamente inviável e clinicamente desnecessária [59]. Por fim é necessário que todos os profissionais envolvidos na atenção ao paciente que vive com o HIV/AIDS estejam cientes do risco cardiovascular elevado desta população e se atualizem para a prevenção e o tratamento das possíveis complicações cardiovasculares.

3. Referências bibliográficas

- [1] Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) WHO. AIDS epidemic update: December 2008. Geneva: UNAIDS 2008;2008. Available at <http://www.unaids.org>
- [2] Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico AIDS/DST Ano V, Número 1, 2008.
- [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; 338:853-860.
- [5] Marins JRP, Jamal LF, Chen SY, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS* 2003; 17:1675-1682.
- [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; 356:1423-1430.
- [8] Guimarães MMM, Ribeiro de Oliveira AJr, Penido MG et al. Ultrasonographic Measurement of Intra-abdominal Fat Thickness in HIV-Infected Patients Treated or Not with Antiretroviral Drugs and Its 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: 434-439.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, Larsen CS, Hildebrandt PR, Sørensen hT, Gerstoft J. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population based cohort study. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1625-1631.
- [13] Anderson DW, Virmani R. Emerging patterns of heart disease in human immunodeficiency virus infection. *Hum Pathol* 1990; 21: 253-259.

- [14] Paton P, Tabid A, Loire R, et al. Coronary artery lesions and HIV infection. *Res Virol* 1993; 144:225-231.
- [15] Barbaro G, Barbarini G, Pellicelli AM. HIV-associated coronary arteritis in a patient with fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344:1799-800.
- [16] Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras de Cardiol* 2007; 88: 2-19.
- [17] Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26
- [18] Sudano I, Spieker LE, Noll G, et al. Cardiovascular disease in HIV infection. *Am Heart J* 2006; 151:1147-1155.
- [19] 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: 1045-1052.
- [20] Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:787-796.
- [21] Penzak SR, Chuck SK. Hyperlipidemia associated with HIV protease inhibitor use: pathophysiology, prevalence, risk factors and treatment. *Scand J Infect Dis*; 32:111-23.
- [22] Feingold KR, Krauss RM, Pang M, Doerrler W, Jonsen P, Grunfeld C. The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with an increased prevalence of low density lipoprotein subclass pattern B. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1423-27.
- [23] Constans J, Pellegrin JL, Peuchant E, et al. High plasma lipoprotein (a) in HIV-positive patients. *Lancet* 1993; 341: 1099-100.
- [24] Bard JM, Lassalle R, Capeau J, et al. Association of apolipoproteins C3 and E with metabolic changes in HIV-infected adults treated with a protease-inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2006; 11:361-70.
- [25] Stefan E, Rucheton M, Graafland H, et al. Human plasmatic apolipoprotein H binds human immunodeficiency virus type 1 and 2 proteins. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997; 13: 97-104.
- [26] 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 Disease* 2003; 37:613-27.
- [27] Kamin DS, Grispo SK. Cardiovascular disease in HIV-positive patients. *AIDS* 2005; 19: 641-52.

- [28] Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351:1881-1883.
- [29] Hui DY. Effects of HIV protease inhibitor therapy on lipid metabolism. *Prog Lipid Res* 2003; 42: 81-92.
- [30] Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rieschel P, Piecuh S, Basgoz N, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001; 32:130-139.
- [31] Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, 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.
- [32] De Wit S, Sabin CA, Weber R, et al. Incidence and risk factors for new onset diabetes mellitus in HIV infected patients: the D:A:D study. *Diabetes Care* 2008; 31: 1224-9.
- [33] Carr A, Samaras 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: 2093-2099.
- [34] Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Korner T, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13 F63-F70.
- [35] Walli R, Herfort O, Michl GM, et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1998; 12: F167-F173.
- [36] Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994; 74: 761-811.
- [37] Hadigan C, Meigs JB, Wilson PW, D'Agostinho RB, Davis B, Basgoz N, et al. Prediction of coronary heart disease risk in HIV-infected patients with fat redistribution. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 909-916.
- [38] Depairon M, Chessex S, Sudre P, Rodondi N, Doser N, Chave JP, et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals-focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001; 15:329-334.
- [39] Matetzky S, Domingo M, Kar S, Noc M, Shah PK, Kaul S, et al. Acute myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 457-460.

- [40] Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002; 360:1747–1748
- [41] Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003; 108: 2993-2999.
- [42] 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: 310-214.
- [43] Dolan SE, Hadigan C, Killilea KM, Sullivan MP, Hemphil L, Lees RS, et al. Increased cardiovascular indices in HIV-infected woman. *J Acquir Immun Defic Syndr* 2005; 39: 44-54.
- [44] 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.
- [45] Gyongyosi M, Glogar D, Weidinger F, Domanovits H, Laggner A, Wojta J, 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: 158-164.
- [46] 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; 22:704-709.
- [47] 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: 1081-1082.
- [48] Hadigan C, Meigs JB, Rabe J, D'Agostino RB, Wilson PW, Lipinska I, 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; 86:939-943.
- [49] 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: 441-449.
- [50] Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1930-1935.
- [51] Misra A, Garg A. Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy: case reports and review of the literature. *Medicine* 2003; 82: 129-146.

- [52] Kosmiski, LA, Bacchetti P, Kotler DP, Heymsfield SB, Lewis CE, Shlipak MG, et al. Relationship of fat distribution with Adipokines in Human Immunodeficiency Virus Infection. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 216-224.
- [53] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001; 103:1057-1063.
- [54] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-2476.
- [55] Lihn AS, Richelsen B, Pedersen SB, Haugaard SB, Rathje GS, Madsbad S, et al. Increased expression of TNF- α , IL-6, and IL-8 in HIV-associated lipodystrophy. Implications for the reduced expression and plasma levels of adiponectin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E1072-1080.
- [56] Vigouroux C, Maachi M, Nguyen TH, Coussieu C, Gharakhanian S, Funahashi T, et al. Serum adipocytokines are related to lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected men under antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 1503-1511.
- [57] Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 2003; 23: 85-89.
- [58] Samaras K, Gan SK, Peake PW, Carr A, Campbell LV. Proinflammatory Markers, Insulin Sensitivity, and Cardimetabolic Risk Factors in Treated HIV Infection. *Obesity* 2009; 17: 53-59.
- [59] Dau B, Holodniy M. The Relationship Between HIV Infection and Cardiovascular Disease. *Current Cardiology Reviews* 2008; 4: 203-218.
- [60] 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: 1837-1847.
- [61] Egger M, Junghans C, Friis-Moller N, Lundgren JD. Highly active antiretroviral therapy and coronary heart disease: the need for perspective. *AIDS* 2001; 15: S193-S201.
- [62] 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: 625-630.
- [63] 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: 941-945.

- [64] Assmann G. Lipid metabolism disorders and coronary heart disease: primary prevention, diagnosis, and therapy guidelines for general practice. Second ed. München, MMV-Medizin-Verl, 1993.
- [65] 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**: 381-391.
- [66] 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**: 452-457.
- [67] Lima EM, Gualandro DM, Yu PC, Giuliano ID, Marques AC, Calderaro D, Caramelli B. Cardiovascular prevention in HIV patients: Results from a successful intervention program. *Atherosclerosis* 2008;
- [68] Law MG, Friss-Møller N, El-Sadr WM, Weber R, Reiss P, D'Arminio Monforte A, et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med* 2006; **7**: 218-230.
- [69] Meng Q, Lima JAC, Lai H, Vlahov D, Celentano DD, Strathdee SA, et al. Coronary artery calcification, atherogenic lipid changes, and increased erythrocyte volume in black injection drug users infected with human immunodeficiency virus-1 treated with protease inhibitors. *Am Heart J* 2002; **144**:642-648.
- [70] Maggi P, Serio G, Epifani G, Fiorentino G, Saracino A, Fico C, et al. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS*, 2000; **14**:123-128.
- [71] Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, McBride PE, Wiebe DA, Otvos JD, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; **104**: 257-262.
- [72] Seminari E, Pan A, Voltini G, Carnevale G, Maserati R, Minoli L, et al. Assessment of atherosclerosis using carotid ultrasonography in a cohort of HIV-positive patients treated with protease inhibitors. *Atherosclerosis* 2002; **162**: 433-438.
- [73] 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**: 825-832.

- [74] Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004; 109:1603-1608.
- [75] Currier JS, Kendall MA, Zackin R, Henry WK, Alston-Smith B, Toriani FJ, et al. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS* 2005; 19:1936-1937.
- [76] Manguili A, Gerrior J, Tang AM, O'Leary DH, Polak JK, Schaefer EJ, et al. Risk of cardiovascular disease in a cohort of HIV-infected adults: a study using carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1482-1489.
- [77] Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, Cotter BR, Currier JS, Dubé MP, 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: 569-576.
- [78] Henry Keith, Melroe H, Huebsch J, Hermundson J, Levine C, Swensen L, et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351: 1328.
- [79] Duong M, Buisson M, Cottin Y, Piroth L, Lhuillier I, Grappin M, 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; 24:690-694.
- [80] 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: 2499-2514.
- [81] Eriksson U, Opravil M, Amann F, Schaffner A. Is treatment with zidovudine a risk factor for myocardial infarction in HIV-infected patients? *AIDS* 1998; 12:2079-2080.
- [82] 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: 329-333.
- [83] 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; 30:471-477.
- [84] Currier JS, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:506-512.
- [85] Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 348: 702-710.

- [86] 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; 17:2479–2486.
- [87] Barbaro G, Di Lorenzo G, Cirelli A, Grisorio B, Lucchini A, Hazra C, 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: 2405-2018.
- [88] Friss-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Webwr R, Monforte A, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007; 356: 1723-1735.
- [89] Sabin CA, d'Arminio Monforte A, Friis-Møller N, Webwe R, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Changes over time in risk factors for cardiovascular disease and use of lipid-lowering drugs in HIV-infected individuals and impact on myocardial infarction. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1101-1110.
- [90] 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 Metab* 2007; 92:2506–2512.
- [91] El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355: 2283-96.
- [92] Phillips AN, Carr A, Neuhaus J, Visnegarwala F, Prineas R, Burman WJ, 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: 177-187.
- [93] Kuller LH, Russell T, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and Coagulation Biomarkers and Mortality in Patients with HIV Infection. *PLoS Medicine* 2008; 5:1496-1508.
- [94] Papasavvas E, Azzoni L, Pistilli M, Hancock A, Reynolds G, Gallo C, et al. Increased soluble vascular cell adhesion molecule-1 plasma levels and soluble intercellular adhesion molecule-1 during antiretroviral therapy interruption and retention of elevated soluble vascular cellular adhesion molecule-1 levels following resumption of antiretroviral therapy. *AIDS* 2008, 19: 1153-1161.

Tabela 1:

Manifestações cardiovasculares na infecção pelo HIV

<i>Tipo</i>	<i>Etiologia</i>	<i>Comentários</i>
Pericardite	• Vírus (próprio HIV, Herpes vírus, dentre outros) • Micobactérias • Fungos • Bactérias • Tumores (linfoma e sarcoma de Kaposi)	Derrame pericárdico é freqüente em pacientes infectados assintomáticos, entretanto, o tamponamento é raro. A TARV combinada diminuiu a incidência de pericardite e derrame pericárdico.
Miocardite	• Toxoplasmose • Tuberculose • Criptococose • Histoplasmose • Aspergilose • Citomegalovirose • Herpes vírus tipo 1 e 2 • HIV • Doenças do miocárdio relacionadas à SIDA (anormalidades auto-imunes, deficiências nutricionais) • Toxicidade de drogas como anfotericina B, doxorubicina, zidovudina, interferon, cocaína	Causa específica definida é encontrada em apenas 20% dos pacientes. Como os miócitos cardíacos não têm receptores CD4 que permitem a entrada do vírus na célula não está claro como o vírus entra nos miócitos.

<i>Tipo</i>	<i>Etiologia</i>	<i>Comentários</i>
Miocardioptia dilatada	• Miocardite • Resposta inflamatória • Auto-anticorpos (anti α miosina) • Deficiências nutricionais (vitamina B12, selênio,) • Cardiotoxicidade de drogas (zidovudina)	Geralmente observada em estágios tardios de SIDA, associada a baixos níveis de linfócitos CD4.
Hipertensão arterial pulmonar	• Infecção broncopulmonar recorrente • Inflamação perivascular • Predisposição genética • Aumento da expressão do fator A de crescimento do endotélio vascular em células T • Aumento da expressão do fator de crescimento intrapulmonar derivado de plaquetas • Liberação de mediadores ativos do endotélio vascular induzidos pelo HIV • Vasoconstrição pulmonar secundária a aumento da expressão de endotelina 1 pela glicoproteína 120, uma glicoproteína do envelope do HIV	A incidência desta complicação é centenas de vezes maior que na população geral. Patogênese é multifatorial. O prognóstico é sombrio, pois os pacientes evoluem com insuficiência cardíaca direita, choque cardiogênico ou insuficiência respiratória.

<i>Tipo</i>	<i>Etiologia</i>	<i>Comentários</i>
Endocardite	• Infecciosa (<i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Streptococcus viridans</i>, principalmente) • Trombótica não bacteriana (marantica)	A infecção pelo HIV <i>per si</i> não é fator de risco para endocardite, apenas em pacientes usuários de drogas. Comprometimento de válvulas do coração direito é mais freqüente, em se tratando de endocardite infecciosa. Manifestação freqüente em usuários de drogas. Doença embólica sintomática pode se manifestar como um evento isquêmico ou um abscesso.
Aneurisma arterial	• Alterações vasculares inflamatórias induzidas pelo próprio HIV • Alterações vasculares inflamatórias induzidas por outros agentes infecciosos como citomegalovírus e micobactérias	Aneurismas cerebrais ao relativamente freqüentes em criança infectadas verticalmente pelo HIV.
Doença arterial coronariana	• A infecção pelo HIV provoca alterações funcionais do endotélio, provocando inflamação subclínica e aterosclerose • O HIV induz apoptose de células endoteliais	Antes da introdução da TARV combinada postulou-se que a doença arterial coronariana poderia ser provocada pelo próprio HIV ou por Citomegalovírus, mas as controvérsias permanecem. Pacientes em uso de TARV

<i>Tipo</i>	<i>Etiologia</i>	<i>Comentários</i>
	• Um estado de hipercoagulabilidade é induzido pela carga viral (elevação de fator de von Willebrand, diminuição de proteína S e anticorpos protrombóticos anti-fosfolípidos) • Alterações metabólicas associadas com a infecção pelo HIV e com a TARV combinada	combinada podem apresentar dislipidemia, hiperglicemia e resistência insulínica dislipidemia, hiperglicemia e resistência insulínica
Hipertensão arterial sistêmica	• Disfunção endotelial induzida pelo HIV • Vasculite • Aterosclerose • Resistência insulínica secundária à TARV, com aumento da atividade simpática e retenção de sódio	Prevalência de HAS é bem mais alta que a da população geral.
Vasculite	• Poliarterite nodosa • Púrpura de Henoch-Schöelein • Vasculite por hiperensibilidade induzida por droga • Vasculite infecciosa	

<i>Tipo</i>	<i>Etiologia</i>	<i>Comentários</i>
Tromboembolismo	• Anormalidade da coagulação (elevação de fibrinogênio, de d-dímero, de PAI-1) • Anticorpos anti-fosfolípidos persistentes	Podem ocorrer trombose arterial e venosa
Envolvimento cardíaco de tumores relacionados à AIDS	• Sarcoma de Kaposi • Linfoma não Hodgkin	O envolvimento cardíaco no sarcoma de Kaposi geralmente ocorre como parte de doença disseminada. Estes tumores podem envolver pericárdio, epicárdio e miocárdio
Arritmia	• Toxicidade das drogas como ganciclovir, pentamidina, SMZ-TMP	Arritmias podem ser causadas por cardiomiopatia ou miocardite. O HIV <i>per si</i> não provoca distúrbios do ritmo.

TARV: terapia anti-retroviral

SIDA: síndrome da imunodeficiência adquirida

PAI-1: inibidor 1 do ativador do plasminogênio

Tabela adaptada de Sudano I, Spieker LE, Noll G, et al. Cardiovascular disease in HIV infection. American Heart Journal 2006; 151:1147-1155; de Restrepo CS, Diethelm L, Lemos JA et al. Cardiovascular complications of Human Immunodeficiency Virus Infection. RadioGraphics 2006; 26: 213-231 de Barbaro G. Cardiovascular Manifestations of HIV Infection. Circulation 2002; 106:1420-1425.

Tabela 2:

Estudos que avaliaram a incidência de eventos cardiovasculares na população infectada pelo HIV

<i>Primeiro author</i>	<i>Número de pacientes infectados pelo HIV</i>	<i>Grupo controle (sim/ não)</i>	Relação com exposição a drogas ARV (sim/ não)
Rickerts et al, 2000	4993	Não	Sim. Mostrou que a incidência aumentou com a introdução da TARV.
Holmberg et al, 2002	5672	Não	Sim. Demonstrou aumento da incidência em pacientes em uso de IP.
Klein et al, 2002	4159	Sim (39877 indivíduos)	Não. Não encontrou incidência diferente quando comparou antes e após início de TARV. Encontrou maior incidência de IAM entre os infectados, quando comparou com não infectados.
Currier et al, 2003	28513	Sim	Sim. Mostrou aumento da incidência entre pacientes com 18 a 33 anos em uso de TARV.
Bozzette et al, 2003	36766	Não	Não mostrou relação entre ARV e eventos.

<i>Primeiro author</i>	<i>Número de pacientes infectados pelo HIV</i>	<i>Grupo controle (sim/ não</i>	<i>Relação com exposição a drogas ARV (sim/ não</i>
Mary-Krause et al, 2003	34976	Sim	Sim. Risco aumentou com tempo de exposição aos IP.
Barbaro et al, 2003	1551	Não	Sim. Houve maior incidência em pacientes em uso de IP.
Fris-Moller et al, 2003	23468	Não	Sim. A incidência de IAM aumentou com o tempo de exposição aos ARV.
(DAD I) Iloeje et al, 2005	7542	Não	Sim. A incidência foi maior em pacientes expostos a IP.
Fris-Moller et al, 2007	23437	Não	Sim. Mostrou aumento da incidência de IAM com o uso de IP. Não houve aumento da incidência relacionado aos ITRNN.
(DAD II)			
Obel et al, 2007	3953	Sim (373856 indivíduos)	Sim. A incidência de doença cardíaca isquêmica foi maior em pacientes em uso de TARV.
Triant et al, 2007	3851	Sim (1044589 indivíduos)	Não foi avaliada a relação com a TARV.

TARV: terapia anti-retroviral

IP: inibidor de protease

ITRNN: inibidores da transcriptase reversa

SEGUNDO ARTIGO

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

Milena Maria Moreira Guimarães*, Dirceu Bartolomeu Greco, Sônia Maria de Figueiredo, Rodrigo Bastos Fóscolo, Antônio Ribeiro de Oliveira Jr., Lucas José de Campos Machado

Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Alfredo Balena, 190, Laboratórios 3063 e 3065, Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais 30130100, Brazil¹

Received 2 November 2007; received in revised form 4 February 2008; accepted 9 February 2008
Available online 15 February 2008

Abstract

Aims: To compare high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in HIV-infected patients treated or not with antiretroviral (ARV) drugs and to correlate hsCRP levels with traditional cardiovascular risk factors and parameters of HIV infection.

Methods: One hundred and seventy-one HIV-infected patients were included (129 ARV-treated and 42 ARV-naïve). Evaluations included anthropometric measurements, blood pressure, laboratory tests, ultrasonographic measurement of fat thickness and impedance analysis.

Results: hsCRP levels were higher in ARV-treated compared to ARV-naïve patients ($p < 0.001$). Seventy-two (56%) ARV-treated patients and 11 (26%) ARV-naïve patients had hsCRP concentrations > 3 mg/dl (high risk for cardiovascular complications) (OR 3.56; 95%CI: 1.55–8.29; $p = 0.001$, χ^2 test). hsCRP levels correlated positively with waist measurement ($p = 0.004$), waist-to-hip ratio ($p < 0.001$), systolic ($p = 0.05$) and diastolic ($p = 0.03$) blood pressure, intra-abdominal fat thickness ($p = 0.02$), triglycerides ($p = 0.001$), total cholesterol ($p = 0.01$), fasting glucose ($p = 0.01$), and glucose ($p < 0.001$) and insulin levels ($p = 0.02$) measured 2 h after load. No correlation was found between hsCRP levels and CD4 cell counts and HIV-viral load. Independent factors associated with hsCRP levels were therapy with current non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) ($p = 0.003$), waist-to-hip ratio ($p = 0.006$), fasting glucose ($p = 0.049$) and glucose levels 2 h after load ($p = 0.003$) in multivariate analysis model 1 and current NNRTI therapy ($p < 0.001$), protease inhibitor therapy ($p = 0.016$) and cardiometabolic syndrome ($p = 0.022$) in multivariate analysis model 2.

Conclusion: hsCRP in HIV-infected patients is associated with traditional cardiovascular risk factors, principally in ARV-treated patients. hsCRP levels are not associated with CD4 cell counts and HIV-viral load and may constitute a marker for cardiovascular risk related to HIV infection and ARV therapy.

© 2008 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: C-reactive protein; HIV; Antiretroviral therapy; Cardiovascular disease; Cardiovascular risk; Metabolic syndrome

1. Introduction

The advent of new antiretroviral drugs dramatically reduced the mortality and morbidity associated with HIV

infection; however, long-term side effects such as dyslipidemia, insulin resistance and overt type 2 diabetes mellitus constitute a new emerging challenge for physicians involved in the care of HIV-positive patients [1,2]. The cardiovascular impact of these metabolic abnormalities has been poorly evaluated and reports in the literature on their association with antiretroviral drugs have been inconsistent and contradictory [3–5]. As cardiovascular symptoms and events evolve over a long period of time, it would be of interest to evaluate early markers of atherosclerosis risk in these patients.

* Corresponding author at: Rua Padre Rolim, 123 Sala 702 Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais 30130090, Brazil. Tel.: +55 31 32414466; fax: +55 31 32414466.

E-mail addresses: milenamg@uol.com.br (M.M.M. Guimarães), lucasjcm@gmail.com (L.J.d.C. Machado).

¹ <http://www.ufmg.br>.

Recent data suggest that endothelial dysfunction, impaired fibrinolysis and excess inflammation may contribute to atherosclerosis and increased cardiovascular risk [6] in the general population, but little is known of the contribution of these factors when HIV infection is present. High-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) currently constitutes the only plasma inflammatory biomarker capable of predicting the first atherothrombotic event in the general population [7]. HIV infection is associated with a chronic immune activation and pro-inflammatory state and hsCRP may be increased under such circumstances. Current data evaluating hsCRP in HIV-positive patients are limited and contradictory [8–10].

Therefore, the objectives of this study were to compare hsCRP in HIV-infected patients treated or not with antiretroviral (ARV) drugs and to correlate hsCRP levels with traditional cardiovascular risk factors and to factors related to the HIV infection.

2. Patients and methods

2.1. Design and subjects

This cross-sectional study was conducted at the outpatient clinic of a referral and training center in infectious and parasitic diseases. All the patients included in the trial were HIV-positive and ≥ 18 years of age. Eligible patients had been receiving at least one antiretroviral (ARV) drug for a minimum period of 3 months prior to admission or had never received any antiretroviral drug.

Exclusion criteria were metabolic disorders, such as hyperlipidemia and *diabetes mellitus* and presence of lipodystrophy prior to the diagnosis of HIV-infection; use of glucocorticoid or any other steroids, growth hormone, beta-blockers, thiazides or any drugs associated with metabolic abnormalities and body fat redistribution; any relevant clinical event at the time of enrollment to the study; refusal of patient to participate; pregnancy or breastfeeding. Subjects were excluded if alcohol abuse was detected.

All subjects were informed with respect to the study and gave their written consent prior to enrollment. The study protocol was approved by the local Research Ethics Committee.

2.2. Anthropometric measurements and body composition

The same investigator collected all the anthropometric data. Measurements included body weight (kg), height (cm), waist circumference (defined as the smallest measurement between the lateral iliac crest and the lowest rib [11]) and hip circumference (measured at the level of the widest circumference over the greater trochanters [11]). Body mass index (weight in kg divided by the square of the height in meters) and waist-to-hip ratio (waist circumference in cm divided by hip circumference in cm) were calculated.

Body composition was measured using tetrapolar bioelectrical impedance analysis (BIA), Biodynamics, model 310e[®] (Seattle, Washington, USA), with the patient in the supine position as previously described [12].

Body skinfold thickness was measured at four sites on the right side (biceps, triceps, scapular and suprailiac) using a Lange[®] caliper (Santa Cruz, California, USA). All measurements were taken in triplicate and means were calculated. Fat percentage was calculated, using both the caliper method [13] and BIA.

Blood pressure was measured in the right arm, at the level of the heart, using a Welch Allyn Tyco[®] sphygmomanometer, model 705014 (New York, NY, USA).

Subcutaneous and intraabdominal fat thickness was measured by ultrasonography as previously described in [14,15]. The same operator performed all the examinations. The intra-examination reproducibility test of the ultrasound measurements resulted in coefficients of variation of 4.6% and 2.5% for subcutaneous and intraabdominal fat thickness, respectively.

2.3. Laboratory measurements

Blood samples were taken after 12 h overnight fasting and one and two hours after a 75 g oral glucose load. To determine high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) levels, serum samples were collected and separated from the red cells on the same day, and stored immediately at -70°C until analyzed. High-sensitivity CRP was measured by particle-enhanced immunonephelometry with specific assays in a BN system (Beckman Coulter[®], Fullerton, California, USA).

Plasma glucose, total cholesterol and triglycerides were determined enzymatically (Vitros Chemistry Products, Johnson & Johnson Clinical Diagnostics[®], Rochester, USA). HDL-cholesterol was measured using an immunoinhibition assay (Labtest Diagnosis[®], Lagoa Santa, Brazil) and insulin by chemiluminescence (Diagnostic Products Corporation[®], Los Angeles, California, USA). LDL-cholesterol was calculated from quantitative measurements of total cholesterol and HDL-cholesterol and plasma triglycerides. LDL was not evaluated in patients with triglyceride levels above 400 mg/dl.

Plasma HIV RNA was analyzed using the Versant[®] HIV-1 RNA 3.0 (bDNA) test (Bayer[®], Tarrytown, NY, USA) for which the lower limit of detection is 50 copies/ml plasma.

Insulin resistance was estimated using the Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), with the following equation: fasting insulin level in micro units per ml $\times$ fasting glucose level in mmols per liter/22.5 [16].

Metabolic syndrome prevalence was examined using U.S. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) [17].

2.4. Statistical analysis

Data were analyzed using the SPSS software program, version 12.0 for Windows (Chicago, Illinois, USA). High-

sensitivity CRP levels were logarithmically transformed prior to parametric analysis in order to transform non-normal distribution and to allow subsequent analysis. The *t*-test for independent samples was used to test the difference in hsCRP concentrations for the categorical independent variables. Non-parametric Spearman rank correlation coefficients were calculated to determine the association between levels of hsCRP and continuous independent variables. A two-sided $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Multivariate analysis was carried out using a multiple regression model to obtain an adjusted measure of the effect of variables on the likelihood of having a normal CRP level. Multiple linear regression models were constructed in which hsCRP levels were considered the dependent variable. Independent variable selection was performed using backward method and the maximum model consisted of all factors with a p -value ≤ 0.2 in the univariate analysis. The beta coefficient and p -values were shown for each independent predictor retained in the final model to describe its individual contribution to the dependent variable.

3. Results

3.1. Characteristics of the patients

The study included 171 HIV-infected patients of whom 129 were ARV-treated and 42 were ARV-naïve. The mean age of patients was 39 ± 9 years, the majority being male (64%) and single (61%). The most common mode of HIV-transmission was sexual (88%). Of the 129 ARV-treated patients studied, 127 (98%) received nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor (NRTI), 57 (44%) received protease inhibitors (PI) and 77 (60%) received non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI). Arterial hypertension, tobacco smoking and a sedentary lifestyle were observed in 9%, 32% and 81% of patients, respectively. Metabolic syndrome prevalence by NCEP-ATPIII criteria was 15%. Table 1 shows the demographic and clinical characteristics of the patients.

3.2. High-sensitivity C-reactive protein concentrations

The antiretroviral-treated patients had significantly higher hsCRP levels compared to the untreated patients (1.14 ± 1.17 mg/l vs. 0.3 ± 1.16 mg/l; $p < 0.001$, Student's *t*-test). In 83 patients (49%) hsCRP concentrations were above 3 mg/dl, considered the cut-off point for increased risk for developing future cardiovascular complications in apparently healthy subjects [18]. hsCRP levels were >3 mg/dl in 72 patients in the antiretroviral-treated group (56%) and 11 patients in the naïve group (26%) (OR 3.56; 95% CI 1.55–8.29; $p = 0.001$ χ^2 test).

Table 2 shows the association between hsCRP and different clinical variables. Overall, antiretroviral-treated patients had significantly higher hsCRP levels compared to treatment-

Table 1
Demographic and clinical characteristics of the 171 patients

Characteristic	Value
Age (years)	39.4 (± 9)
Time since diagnosis of HIV-infection (years)	4.3 (± 3.1)
Male, <i>n</i> (%)	109 (64)
At least 8 years of schooling, <i>n</i> (%)	87 (51)
Single, <i>n</i> (%)	104 (61)
HIV transmitted sexually, <i>n</i> (%)	151 (88)
CD4 cell count (cells/mm ³)	421.4 (± 241.1)
Plasma HIV-viral load < 50 copies/ml, <i>n</i> (%)	81 (47)
Current antiretroviral therapy, <i>n</i> (%)	129 (75)
None	42 (25)
NRTIs	127
PI	57
NNRTIs	77
Current smoker, <i>n</i> (%)	55 (32)
High blood pressure, <i>n</i> (%)	15 (9)
Sedentary lifestyle, <i>n</i> (%)	138 (81)
Metabolic syndrome (NCEP-ATPIII criteria), <i>n</i> (%)	25 (15)

NRTIs, nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NNRTIs, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; PI, protease inhibitors; NCEP-ATPIII, U.S. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III.

Table 2
Dichotomic variables associated with hsCRP concentrations

Variable	hsCRP (mg/l) (median $\pm$ S.D.)	<i>p</i> -Value ^a
Sex		
Male	0.96 $\pm$ 1.12	0.80
Female	0.90 $\pm$ 1.22	
Schooling		
<8 years	0.88 $\pm$ 1.20	0.52
≥ 8 years	1.0 $\pm$ 1.27	
Marital status		
Single	0.91 $\pm$ 1.21	0.71
Not single	0.98 $\pm$ 1.23	
ARV therapy		
Yes	1.14 $\pm$ 1.17	<0.001
No	0.3 $\pm$ 1.16	
NRTIs		
Yes	1.14 $\pm$ 1.18	<0.001
No	0.35 $\pm$ 1.15	
PI		
Yes	1.07 $\pm$ 1.12	0.31
No	0.87 $\pm$ 1.26	
NNRTIs		
Yes	1.27 $\pm$ 1.24	0.001
No	0.66 $\pm$ 1.14	
High blood pressure	1.61 $\pm$ 1.13	0.03
Yes	0.88 $\pm$ 1.21	
No		
Current smoker		
Yes	0.84 $\pm$ 1.21	0.49
No	0.98 $\pm$ 1.22	
Sedentary lifestyle		
Yes	0.79 $\pm$ 1.24	0.45
No	0.97 $\pm$ 1.21	

NRTIs, nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NNRTIs, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; PI, protease inhibitors.

^a Student's *t*-test.

Table 3

Spearman correlation coefficients of hsCRP concentrations with anthropometric data and blood pressure

Independent variables	Spearman's rank correlation coefficient (<i>r</i>)	<i>p</i> -Value
Weight	0.040	0.60
Height	−0.082	0.28
Body mass index	0.118	0.12
Waist	0.221	0.004
Hip	0.014	0.85
Waist-to-hip-ratio	0.305	<0.001
Biceps skinfold thickness	0.036	0.64
Triceps skinfold thickness	−0.036	0.63
Suprailiac skinfold thickness	0.166	0.03
Scapular skinfold thickness	0.244	0.001
% of total fat (caliper)	0.120	0.12
Systolic blood pressure	0.151	0.05
Diastolic blood pressure	0.165	0.03
Subcutaneous thickness (ultrasound measurement)	0.079	0.32
Intra-abdominal thickness (ultrasound measurement)	0.184	0.02

naïve patients. Both the nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)-treated patients and those treated with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) had significantly higher hsCRP levels compared to the untreated group. However, no statistically significant difference was found between the protease inhibitor (PI)-treated patients and the naïve group with respect to hsCRP. High-sensitivity CRP levels were significantly higher in patients with high blood pressure. There was no statistically significant difference between smokers and nonsmokers patients with respect to hsCRP concentrations.

Table 3 shows the results of the correlation tests between the hsCRP levels and anthropometric variables. High-sensitivity CRP correlated positively with waist circumference, waist-to-hip ratio, suprailiac and scapular skinfold thickness, systolic and diastolic blood pressure and with intraabdominal fat thickness measured by ultrasonography.

Table 4 shows the results of the correlation tests between the hsCRP concentrations and laboratory tests. High-sensitivity CRP correlated positively with uric acid, TSH, triglycerides, total cholesterol, LDL-cholesterol, fasting glucose, plasma glucose level 2 h after glucose load, glucose area under the curve and plasma insulin level 2 h after glucose load.

Table 5

Multivariable analysis (model 1)

Variable	Standardized (beta) coefficient	95% confidence interval for beta	<i>p</i> -Value
NNRTIs	0.234	0.209–0.965	0.003
Waist-to-hip ratio	0.219	1.078–6.473	0.006
Fasting glucose	−0.245	−0.034–0.000	0.049
Plasma glucose level 2 h after glucose load	0.385	0.003–0.016	0.003

NNRTIs: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.

Table 4

Spearman's rank correlation coefficient between hsCRP concentrations and laboratory tests

Variable	Spearman correlation (<i>r</i>)	<i>p</i> -Value
Creatinine	0.045	0.56
Potassium	0.074	0.33
Uric acid	0.151	0.05
TSH	0.158	0.04
Triglycerides	0.251	0.001
Total cholesterol	0.195	0.01
HDL cholesterol	0.011	0.88
LDL-cholesterol	0.112	0.17
Fasting glucose	0.192	0.01
Plasma glucose level 2 h after glucose load	0.334	<0.001
Area under the curve, glucose	0.308	<0.001
Fasting insulin	0.099	0.20
Plasma insulin level 2 h after glucose load	0.186	0.02
Area under the curve, insulin	0.140	0.07
HOMA-IR	0.132	0.085
CD4 cell counts	−0.021	0.80
HIV-viral load	0.009	0.90

High-sensitivity CRP concentrations were higher in patients with cardiometabolic syndrome using NCEP-ATPIII criteria (1.52 ± 0.94 mg/l vs. 0.84 ± 1.24 mg/l; $p < 0.001$, Student's *t*-test).

Multiple regression analysis showed that current non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) therapy, waist-to-hip ratio, fasting glucose and glucose measurement 2 h after glucose load were independent factors associated with serum hsCRP levels in these patients (model 1, Table 5).

Table 6 (model 2) shows the results of multivariate analysis using cardiometabolic syndrome (NCEP-ATPIII criteria) as an independent variable. Therapy with current non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), current protease inhibitor (PI) therapy and the metabolic syndrome were independent factors associated with serum hsCRP.

4. Discussion

In the present study, hsCRP levels were found to be higher in ARV-treated patients compared to ARV-naïve patients, suggesting an increased cardiovascular risk for patients undergoing current antiretroviral therapy. Masia et al. [10] also found that patients under antiretroviral therapy had higher levels of hsCRP compared to untreated patients; how-

Table 6
Multivariable analysis using metabolic syndrome as an independent variable (model 2)

Variable	Standardized (beta) coefficient	95% confidence interval for beta	p-Value
NNRTIs	0.035	0.431–1.210	<0.001
PI	0.198	0.095–0.928	0.016
Metabolic syndrome (NCEP-ATPIII criteria)	0.169	0.084–1.082	0.022

NNRTIs, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; PI, protease inhibitor; NCEP-ATP III, National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III.

ever, that study had a limitation that must be taken into consideration: some of the patients who were included in the ARV-naïve group had in fact been on ARV therapy previously. In the present study, no patients included in the ARV-naïve group had ever received any antiretroviral drug. It is interesting to note that 56% of the ARV-treated patients had hsCRP concentrations above 3 mg/dl, levels of hsCRP that indicate an elevated risk for myocardial infarction and stroke, even among apparently healthy individuals with low-to-normal lipid levels [18].

The present study showed an association between hsCRP levels and anthropometrical measurements of visceral fat, such as waist circumference, waist-to-hip ratio, subscapular and suprailiac fat thickness and intra-abdominal fat, as measured by ultrasonography. It is well known that regional fat distribution and intra-abdominal adipose tissue in particular is associated with neuroendocrine–metabolic disorders, mainly insulin resistance and metabolic syndrome, and with higher cardiovascular morbidity and mortality [17]. In this study, we also found a positive and significant correlation between hsCRP levels and traditional cardiovascular risk factors such as high blood pressure, total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, fasting glucose and glucose levels following glucose load. Indeed, in the present study, the metabolic syndrome, identified as a multiple risk factor for cardiovascular disease, was also associated with hsCRP levels. The association between high hsCRP concentrations and established cardiovascular risk factors may further strengthen the hypothesis that hsCRP is a marker for preclinical cardiovascular disease in HIV-infected patients.

It is noteworthy that the independent factors associated with hsCRP levels were therapy with current non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), waist-to-hip ratio, fasting glucose and glucose levels 2 h after load in multivariate analysis model 1 and current NNRTI therapy, protease inhibitor therapy and metabolic syndrome in multivariate analysis model 2. Several studies have reported an increased incidence of cardiovascular events in ARV-treated patients, thought to be due to dyslipidemia [1–3,9]. Of these drugs, PIs have largely been implicated in the development of dyslipidemia and cardiovascular events.

The data available on hsCRP concentrations in antiretroviral therapy are limited, discordant and imprecise. The present study showed that NNRTI therapy was independently associated with high hsCRP levels in addition to the lipid abnormalities induced by antiretroviral drugs. Moreover, in

the univariate analysis performed in this study, no significant difference was found in hsCRP levels between PI-treated and naïve patients ($p=0.31$). It should be pointed out that in the multiple regression analysis, PI therapy was included as an independent variable in addition to p -value >0.2 in the univariate analysis, since PI therapy has been shown to exert an important effect on the majority of clinical studies available on antiretroviral therapy, lipodystrophy related to HIV infection and cardiovascular risk [1–3,9]. Indeed, current PI therapy was found to be an independent factor associated with serum hsCRP levels when cardiometabolic syndrome was included in the multivariate analysis (Table 6). In 2004, Henry et al. [8] studied 126 durably suppressed PI-treated, HIV-infected patients and showed that the continued use of indinavir-based HAART does not increase CRP levels and may indeed be associated with a decrease in CRP concentrations over time. Masiá et al. [10] revealed higher hsCRP levels in ARV treated patients. In addition, Masiá et al. [19] found that peroxide concentration, a marker of oxidative stress, correlated positively with hsCRP. Among patients on ARV therapy, peroxide levels were significantly lower in NNRTI-treated patients compared to those receiving PI. Therefore, results from the present study and the above-mentioned studies indicate the continued lack of clarity in the relationship between antiretroviral therapy and hsCRP concentrations in HIV-infected patients.

Finally, it is important to note that in the present study a significant association was also found between both metabolic syndrome and its components and hsCRP levels. These findings are in agreement with the data available from the majority of the clinical studies carried out in the general population [20–22]. However, few studies have been carried out on metabolic syndrome and hsCRP concentrations in the HIV-infected population. In 2007, Samaras et al. [23] published the results of a cross-sectional, multicentric study and reported a prevalence of 18% of metabolic syndrome using the NCEP-ATPIII criteria and a prevalence of 14% using the International Diabetes Federation (IDF) criteria. These investigators also reported that subjects with metabolic syndrome had higher hsCRP levels. Nevertheless, Palacios et al. [24] found similar hsCRP levels in patients with and without metabolic syndrome at the start of antiretroviral therapy and no increased levels at 48 weeks of therapy.

Data on hsCRP levels in HIV infection with or without HAART remain limited and the real, clinical value of hsCRP measurements remains unclear, even in uninfected individ-

uals. Epidemiologic studies have shown that hsCRP is an independent predictor of risk of coronary disease, stroke, peripheral arterial disease and sudden cardiac death, even in apparently healthy individuals [25], while another study concluded that hsCRP measurements add little information about the risk of cardiovascular events in the general population [26,27].

It has been established that HIV infection promotes atherosclerosis directly through a pro-inflammatory effect on endothelial cells [28]; nevertheless, no association was found in the present study between hsCRP levels and factors indicative of immune and infection control, such as CD4 cell counts and HIV viral load. The present data suggest that higher levels of hsCRP and the potentially related inflammation and endothelial dysfunction in HIV-infected patients are related to the traditional cardiovascular risk factors associated with antiretroviral drugs.

Some limitations of this study must be mentioned, principally with respect to its cross-sectional design. The results shown here are merely associations from which no conclusions regarding causality may be drawn. Another limitation is that the duration of exposure to the antiretroviral drugs was not controlled.

In summary, according to our findings, hsCRP levels are associated with classic cardiovascular risk factors and with antiretroviral drugs, principally the NNRTI drugs, and may be a predictor of cardiovascular events also in HIV-infected patients.

References

- [1] Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003;17:1179–93.
- [2] Currier JS, Taylor A, Boyd F, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:506–12.
- [3] 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.
- [4] Vittecoq D, Escaut L, Chironi G, et al. Coronary heart disease in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral treatment era. *AIDS* 2003;17(suppl. 1):S70–6.
- [5] Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;348:702–10.
- [6] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.
- [7] Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation* 2004;109:IV6–19.
- [8] Henry K, Kitch D, Dube M, et al. C-reactive protein levels over time and cardiovascular risk in HIV-infected individuals suppressed on an indinavir-based regimen: AIDS Clinical Trials Group 5056s. *AIDS* 2004;18:2434–7.
- [9] Lai S, Lai H, Celentano DD, et al. Factors associated with accelerated atherosclerosis in HIV-1-infected persons treated with protease inhibitors. *AIDS Patient Care STDs* 2003;17:211–9.
- [10] Masia M, Bernal E, Padilla S, 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.
- [11] Leite CC, Matsuda D, Wajchenberg BL, Cerri GG, Halpern A. Correlação da medida de espessura intra-abdominal medida pela ultrasonografia com os fatores de risco cardiovascular. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2000;44:49–56.
- [12] Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987;46:537–56.
- [13] Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974;32:77–97.
- [14] Armellini F, Zamboni M, Robbi R, et al. Total and intra-abdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:209–14.
- [15] Radominski RB, Hebroso DP, Cerri GG, Halpern A. O uso da ultrasonografia na avaliação da distribuição de gordura abdominal. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2000;44:5–12.
- [16] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–9.
- [17] Grundy SM, Brewer Jr HB, Cleeman Jr SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433–8.
- [18] Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557–65.
- [19] Masia M, Padilla S, Bernal E, et al. Influence of antiretroviral therapy on oxidative stress and cardiovascular risk: a prospective cross-sectional study in HIV-infected patients. *Clin Ther* 2007;29:1448–55.
- [20] Santos AC, Lopes C, Guimarães JT, et al. Central obesity as a major determinant of increased high-sensitivity C-reactive protein in metabolic syndrome. *Int J Obes* 2005;29:1452–6.
- [21] Patel DA, Srinivasan SR, Xu JH, et al. Distribution and metabolic syndrome correlates of plasma C-reactive protein in biracial (black–white) younger adults: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 2006;55:699–705.
- [22] González AS, Guerrero DB, Soto MB, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:802–9.
- [23] Samaras K, Wand H, La M, et al. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III Criteria. *Diabetes Care* 2007;30:113–9.
- [24] Palacios R, Santos J, González M, et al. Incidence and prevalence of metabolic syndrome in a cohort of naïve HIV-infected patients: prospective analysis at 48 weeks of highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2007;18:507–8.
- [25] Torres JL, Ridker PM. Clinical use of high sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:471–8.
- [26] Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387–97.
- [27] Tall AR. C-reactive reassessed. *N Engl J Med* 2004;350:1450–2.
- [28] Zietz C, Hotz B, Sturzl M, Rauch E, Penning R, Lohrs U. Aortic endothelium in HIV-1 infection: chronic injury, activation and increased leukocyte adherence. *Am J Pathol* 1996;149:1887–98.

TERCEIRO ARTIGO

5 Terceiro artigo

Coronary heart disease risk assessment in HIV-infected patients: a comparison of the Framingham, PROCAM and SCORE risk functions.

Authors: Milena Maria Moreira Guimarães, Dirceu Bartolomeu Greco, Álvaro Henrique Ingles Garces, Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior, Rodrigo Bastos Fóscolo, Lucas José de Campos Machado

Keywords: cardiovascular risk; Framingham; PROCAM; SCORE; HIV.

Abstract:

Objectives: To compare the performance of the Framingham, Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) and Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) scoring systems in the risk assessment of HIV-infected patients with no overt vascular disease

Methods: A cross-sectional study of 220 HIV-infected patients was conducted at the outpatient clinic of a referral and training center in infectious and parasitic diseases in Belo Horizonte, Brazil. The Framingham, SCORE and PROCAM equations were calculated. Patients were classified as having low, moderate or high risk, which according to the Framingham and PROCAM equations corresponded to <10%, 10-20% and > 20%, respectively, and according to SCORE corresponded to <3%, 3-4% and $\geq 5\%$, respectively. Cohen's kappa coefficient was used to assess agreement between the methods.

Results: Of a total of 220 HIV-infected patients, 56 were antiretroviral (ARV)-naïve while 164 had already been treated with ARV. The prevalence of patients with a high 10-year cardiovascular risk was 3.7%, 2.5% and 1.9% according to the Framingham, PROCAM and SCORE equations, respectively. The degree of agreement was moderate between the Framingham and PROCAM risk estimates ($\text{kappa}=0.433$; $p<0.001$), poor-to-fair between the Framingham and SCORE estimates ($\text{kappa}=0.220$; $p<0.001$) and moderate between the PROCAM and SCORE systems ($\text{kappa}=0.478$; $p<0.001$).

Conclusions: There are differences in risk assessment and in the identification of high risk individuals between the three risk functions under evaluation and only a prospective study will be capable of assessing which of the three estimates offers optimal sensitivity and specificity for the prediction of cardiovascular risk in HIV-infected patients.

1. Introduction

The advent of potent combination antiretroviral therapy has led to a profound decrease in the rate of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related illness and has significantly improved survival among patients living with human immunodeficiency virus (HIV) infection [1-3].

Nevertheless, the success of antiretroviral therapy is tempered by long-term side effects that include dyslipidemia, insulin resistance, overt type 2 *diabetes mellitus* and changes in fat distribution (peripheral lipoatrophy and visceral adiposity) [4-6]. The pattern of these metabolic abnormalities in patients receiving antiretroviral therapy resembles that of the metabolic syndrome, which is known to increase the risk of cardiovascular disease. However, whether and how soon these antiretroviral therapy-induced abnormalities may result in a clinically detectable increased risk of cardiovascular disease remains unknown, as does the impact of the underlying HIV infection *per se*. To gain further insight into the risk of cardiovascular disease in this particular population, prospective studies need to be carried out to detect the incidence of cardiovascular events and identify whether exposure time to the antiretroviral drugs is independently associated with the risk of developing these cardiovascular events.

Moreover, while results from long-term observational studies on the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients remain unavailable in the literature, calculating the predicted risk of cardiovascular disease may prove useful for the clinical management of these patients. Within the context of a strategy to encourage a healthy lifestyle, the medical priority is to focus on those who are at high risk of coronary heart disease. The HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America together with the Adult AIDS Clinical Trials Group Cardiovascular Subcommittee drew up guidelines [7] for the evaluation and management of dyslipidemia based on a report published by the Adult Treatment Panel (ATP) of the National Cholesterol Education Program (NCEP) [8]. These recommendations included target lipid levels and treatment of dyslipidemia in patients with HIV infection in accordance with the estimated global cardiovascular risk calculated using the Framingham risk function.

It is important to mention that the Framingham risk equation is the most widely used method for calculating the risk of coronary morbidity and mortality; however, there is conflicting evidence with respect to whether it is capable of estimating cardiovascular risk in different populations. From the initial Framingham charts adapted by Anderson *et al.* [9], other similar, albeit modified, systems of predicting cardiovascular risk have been proposed [10,11]. Because the Framingham equation clearly overestimates the absolute risk in populations with lower rates of coronary heart disease [12], alternative risk

assessment methods have been developed. The Framingham scoring system fails to include data on family history, and triglycerides and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels.

The European guidelines for the prevention of cardiovascular disease proposed the SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) function for calculating the risk of mortality from cardiovascular disease, this tool currently being the method recommended by the pertinent European Societies. The SCORE risk function resulted from the evaluation of a large dataset of prospective European studies and predicts any kind of fatal atherosclerotic endpoint i.e. fatal cardiovascular events over a ten year period [13].

An alternative risk prediction equation was developed in a Northern European male population recruited to the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study [14]. In addition to left ventricular hypertrophy, this method uses the same risk factors as the Framingham equation but also includes triglyceride levels and the presence/absence of preexisting cardiovascular disease or a family history of cardiovascular disease. Due to the characteristics of the PROCAM population, this risk prediction equation was limited to men aged 40-65 years; however, other studies have been performed using it in different populations, including women [15-16].

In terms of cardiovascular risk, data on HIV-infected patients are incomplete and comparative studies on risk factor scoring systems have yet to be carried out. Therefore, the purpose of this study was to compare the estimated 10-year cardiovascular risk of HIV-infected patients with no overt vascular disease in accordance with the Framingham, PROCAM and SCORE systems.

2. Methods:

2.1. Design and subjects

Patients were part of a cross-sectional study conducted at the outpatient clinic of a referral and training center in infectious and parasitic diseases, in which the cardiovascular risk factors comprising the three different cardiovascular risk equations were recorded. All the HIV-infected patients included in the trial were ≥ 18 years of age and had no overt cardiovascular disease. Eligible patients had been receiving antiretroviral (ARV) drugs for a minimum period of three months prior to admission or had never received any antiretroviral drug.

In order to create a more homogeneous patient group, the following exclusion criteria were applied: metabolic disorders such as hyperlipidemia and *diabetes mellitus*

and the presence of lipodystrophy prior to the diagnosis of HIV infection; abnormal liver function tests; abnormal renal function; abnormal thyroid function; reported or confirmed history of alcohol or drug abuse; psychiatric conditions; treatment with glucocorticoid or any other steroids, growth hormone, beta-blockers, thiazides or any drugs associated with metabolic abnormalities and body fat redistribution; any relevant clinical event at the time of enrollment to the study; pregnancy or breastfeeding.

All the participants gave their informed consent and the study protocol was approved by the institutional Research Ethics Committee.

2.2. Clinical and laboratory investigations

Blood samples were taken after 12 hours overnight fasting. Plasma glucose, total cholesterol and triglycerides were determined enzymatically (Vitros Chemistry Products, Johnson & Johnson Clinical Diagnostics®, Rochester, USA). HDL-cholesterol was measured using an immunoinhibition assay (Labtest Diagnosis®, Lagoa Santa, Brazil). Serum LDL-cholesterol was calculated from quantitative measurements of total cholesterol and HDL-cholesterol and plasma triglycerides (Friedewald formula).

Plasma levels of HIV RNA were analyzed using the Versant® HIV-1 RNA 3.0 (bDNA) test (Bayer®, Tarrytown, NY, USA) for which the lower limit of detection is 50 copies/ml plasma.

2.3. Calculation of cardiovascular disease risk using the Framingham equation

The Framingham equation can only be used to calculate cardiovascular risk in the absence of cardiovascular disease (primary prevention) and may be used in both men and women. The following variables are taken into consideration: age, gender, systolic and diastolic blood pressure, serum total cholesterol levels, HDL-cholesterol levels, the presence/absence of diabetes and smoking status. Subjects were classified as having low, moderate or high 10-year coronary risk in accordance with the Framingham equation (<10%, 10-20% and >20%, respectively) [7].

2.4. Calculation of cardiovascular disease risk using the SCORE equation

Subjects were classified as having low, moderate or high 10-year coronary risk (<3%, 3-4% and $\geq 5\%$, respectively). The SCORE system consists of a chart originally designed to calculate the 10-year risk of fatal cardiovascular disease in low-risk regions of Europe and takes the following factors into consideration: gender, age, systolic blood pressure, smoking status and total cholesterol/HDL cholesterol ratio [13].

2.5. Calculation of cardiovascular disease risk using the PROCAM equation

Subjects were classified as having low, moderate or high 10-year coronary risk (<10%, 10-20 and >20%, respectively). The PROCAM system includes gender, age, HDL-C, LDL-C, triglyceride levels, smoking status, diabetes, family history of coronary heart disease and systolic blood pressure [17].

2.6. Statistical analysis

Data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software program, version 12.0 for Windows (Chicago, Illinois, USA).

Quantitative variables are presented as means $\pm$ standard deviations or medians with their respective 95% confidence intervals, according to their distribution. Categorical variables are presented as percentages.

Chi-square test was used for analysis of frequency data and differences between mean values of continuous variables were assessed by the Student's t-test.

Cohen's kappa coefficient was used to assess agreements between the methods. The following classification suggested by Landis and Kock [18] was used: poor-to-fair (kappa <0.40), moderate (kappa of 0.41 to 0.60), substantial (kappa of 0.61 to 0.80) and excellent (kappa of 0.81 to 1.0).

A two-sided p-value < 0.05 was considered statistically significant.

3. Results:

Clinical and biochemical data were collected from a total of 220 HIV-infected patients with no preexisting vascular disease. Fifty-six of these patients (25.5%) were

antiretroviral (ARV)-naïve, while 164 (74.5%) had already undergone treatment with ARV. Of the latter group, 162 (98.8) had received nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTI), 72 (44%) received protease inhibitors (PI) and 99 (60%) had used non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI). Time since diagnosis of HIV infection was 5.0 ± 3.7 years. Known mean duration of antiretroviral therapy was 3.9 ± 2.4 years.

The mean age of patients was 39.6 ± 9.1 years, and most (64%) were male. The most common mode of HIV-transmission was sexual (98%). Known mean duration of HIV infection diagnosis was 5.0 ± 3.7 years. Arterial hypertension, tobacco smoking and a sedentary lifestyle were factors observed in 10%, 32% and 80% of patients, respectively.

Table 1 lists the data on demographic and clinical characteristics of the ARV-treated and naïve patients. ARV-treated patients had significantly more time since the diagnosis of HIV infection than non treated patients. The majority of the ARV-treated patients (60%) had a plasma viral load < 50 copies/ml. The antiretroviral-treated patients had significantly higher total cholesterol, triglycerides, LDL e HDL cholesterol levels than the naïve patients.

The prevalence of patients with low, moderate and high 10-year cardiovascular risk according to the Framingham, PROCAM and SCORE equations is shown in Table 2.

Agreement was moderate between the Framingham and PROCAM risk functions ($\kappa=0.433$, $p<0.001$), poor-to-fair between the Framingham and SCORE equations ($\kappa=0.220$, $p<0.001$) and moderate between the PROCAM and SCORE methods ($\kappa=0.478$, $p<0.001$).

To evaluate the differences in the classification of patients with high cardiovascular risk, patients in whom risk was considered moderate or low were grouped together and the kappa coefficient was recalculated. The coefficient of agreement (estimated kappa) was 0.115 ($p=0.068$) between the Framingham and PROCAM equations (Table 3), 0.204 ($p=0.003$) between the Framingham and SCORE methods (Table 4) and 0.511 ($p<0.001$) between the PROCAM and SCORE equations (Table 5).

4. Discussion:

In the present study, the prevalence of HIV-infected patients for whom the 10-year coronary risk was $>10\%$ was 24.1% according to the Framingham equation. It is interesting to note that this prevalence was similar to that reported by Knobel *et al.* (23.4%) [15], higher than that reported in the D:A:D (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs) study (9.0%) [19] and lower than that described by Hadigan *et al.* (29.1%) [20]. It is important to point out that the percentage of patients with an estimated 10-year

cardiovascular disease risk >10% according to the Framingham equation in this study was high compared to the percentage of Framingham control subjects who were evaluated in the study carried out by Hadigan et al (24.1% versus 12.8%, respectively) [20]. The Framingham equation is the most widely used risk function for coronary heart disease and total cardiovascular risk assessment despite the fact that it fails to take serum triglyceride levels into consideration as a risk factor. This has been thought to be a particular problem in patients living with HIV infection, as the dyslipidemia associated with the HIV infection is characterized by hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol levels [21]. The patients in the present study have a distinctive atherogenic profile because they have high triglycerides levels, low HDL cholesterol levels and many are smokers [22].

The prevalence of HIV-infected subjects with a 10-year coronary risk >10% according to the PROCAM (9.1%) and SCORE methods (4.2%) was found to be lower compared to the prevalence of Framingham control subjects (12.8%) [20]. The actual incidence of cardiovascular disease in the HIV-infected population is unknown and it is also unknown whether the Framingham calculation overestimates the absolute cardiovascular risk in this particular population. In fact, taking into consideration the particular characteristics of HIV-infected subjects such as altered immunity, ARV exposure and development of lipodystrophy, which may be involved in accelerating the atherosclerotic process, these different risk functions may actually underestimate the risk in this population. In the DAD study, Law *et al.* [19] reported that the Framingham calculation underestimates the risk of myocardial infarction in patients receiving ARV. However, the prevalence of HIV-infected patients with a 10-year coronary risk >10% reported in the DAD study was 9%, lower than that reported in the present study, lower than the figure reported by Hadigan *et al.* [20] and, most remarkably, lower than the percentage of Framingham control subjects [20]. Nonetheless, other long term observational studies are necessary to detect the actual incidence of cardiovascular events in this particular population.

It is interesting to note that, despite the fact that the PROCAM scoring system additionally included triglyceride levels as a risk factor, the prevalence of HIV-infected patients with a 10-year coronary risk >10% according to this method was lower than that found with the use of the Framingham equation. In a study carried out in a population with *diabetes mellitus*, a condition that is also defined by dyslipidemia characterized by hypertriglyceridemia, Game *et al.* [23] reported that differences in absolute risks resulting from the two equations are not affected by the higher serum triglycerides levels found in *diabetes mellitus*. The same would appear to occur in HIV-infected patients, hypertriglyceridemia as a risk factor having no effect on cardiovascular risk assessment.

In the present study, the level of agreement between the Framingham and PROCAM and PROCAM and SCORE functions was moderate. The best correlation was between the PROCAM and SCORE equations ($k=0.511$) after patients classified as having moderate or low risk were grouped together. There are discrepancies in the risk assessment and identification of high risk individuals between the three scoring systems. Defining the type of patient in whom these discrepancies occur in the three different methods may help improve the clinical assessment of cardiovascular risk in this particular population. Only a prospective study will truly assess which of the three equations offers optimal sensitivity and specificity for the prediction of cardiovascular risk in HIV-infected patients. Some authors have been proposed a new prediction tool developed from the D:A:D study, which also includes family history, the total cholesterol/ HDL cholesterol ratio, the presence of diabetes and the duration of exposure to PIs. This risk equation performed better than the Framingham method in predicting cardiovascular disease in this cohort [24].

Some limitations of this study must be mentioned. The data refers to a population receiving care in an outpatient clinic of a referral and training center in infectious and parasitic diseases and this population was not randomly selected, but consisted of patients who had attended the center and had a clinical history that included the data required to calculate cardiovascular risk according to the three risk functions. Other limitations include the sample size of the study and its cross-sectional design.

In conclusion, differences do exist in the risk assessment and identification of high risk individuals between the three risk functions and only longitudinal studies will be capable of defining the optimal method of predicting cardiovascular risk in HIV-infected patients. Moreover, estimates of the risk of cardiovascular disease should constitute part of routine HIV care and should evaluate not only laboratory abnormalities but also habits such as smoking and exercise and the presence of a family history of cardiovascular disease. Interventions to address modifiable risk factors should be implemented and evaluated. Calculation of a predicted risk of cardiovascular disease may prove useful in the clinical management of these patients. However, this present study emphasizes the need to validate the different risk scoring systems used to evaluate cardiovascular risk in HIV-infected patients. Although achieving and maintaining virologic control is the principal objective in patients living with AIDS, the value of cardiovascular risk assessment should not be underestimated.

5. References:

- [1] Hogg RS, O'Shaughnessy MV, Gataric N *et al.* Decline in deaths from Aids due to new antiretrovirals. *Lancet* 1997; 349: 1294.
- [2] Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
- [3] Mocroft A, Vella S, Benfield TL *et al.* Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998; 352: 1725-1730.
- [4] Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356: 1423-1430.
- [5] Guimarães MMM, de Oliveira AR Jr, Penido MG *et al.* Ultrasonographic measurement of intra-abdominal fat thickness in HIV-infected patients treated or not with antiretroviral drugs and its correlation to lipid and glycemic profiles. *Ann Nutr Metab* 2007; 51: 35-41.
- [6] Guimarães MMM, Greco DB, Figueiredo SM, Fóscolo RB, Oliveira AR Jr, Machado LJ. 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: 434-439.
- [7] Dubé 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: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 613-627.
- [8] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
- [9] Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-362.
- [10] Haq IU, Jackson PR, Yeo WW, Ramsay LE. Sheffield risk and treatment table for cholesterol lowering for primary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1995; 346: 1467-1471.

- [11] 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: 1837-1847.
- [12] Menotti A, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21: 365-370.
- [13] 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: 381-391.
- [14] Assmann G. *Lipid metabolism disorders and coronary heart disease: primary prevention, diagnosis, and therapy guidelines for general practice*. Second ed. München, MMV-Medizin-Verl, 1993.
- [15] 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: 452-457.
- [16] González C, Rodilla E, Costa JA, Justicia J, Pascual JM. [Cardiovascular risk by Framingham and SCORE in patients 40-65 years old]. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 527-531.
- [17] Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310-315.
- [18] Landis JR, Kock CG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-174.
- [19] Law MG, Friis-Møller N, El-Sadr WM *et al.* The use of Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med* 2006; 7: 218-230.
- [20] 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: 909-916.
- [21] Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 2093-2099.

[22] Savès M, Chêne G, Ducimetière P *et al.* Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 292-298.

[23] Game FL, Jones AF. Coronary heart disease risk assessment in diabetes mellitus - a comparison of PROCAM and Framingham risk assessment functions. *Diabet Med* 2001; 18: 355-359.

[24] Friis-Møller N, Reiss P, et al. Predicting the risk of coronary heart disease in HIV-infected patients: the D:A:D risk equation. Program and Abstracts of the 14 th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2007; Los Angeles, California. Abstract 808.

Table 1:

DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS

CHARACTERISTIC	VALUE		
	Patients without HAART (n=56)	Patients with HAART (n=164)	<i>p</i>
Age (years)	37.8 (±9.3)	40.2 (±9.0)	0.103*
Time since diagnosis of HIV infection (years)	2.9 (±2.8)	6.0 (±3.6)	< 0.001*
Male. n (%)	33 (59.0)	108 (66.0)	0.420•
At least eight years of schooling. n (%)	20 (35.7)	70 (42.7)	0.599•
HIV transmitted sexually. n (%)	56 (100)	156 (95.0)	0.207•
Systolic blood pressure (mmHg)	117.0 (±13.6)	120.6 (±15.8)	0.169*
Diastolic blood pressure (mmHg)	73.0 (±9.0)	76.2 (±9.2)	0.085*
Current smoker. n (%)	22 (39.3)	49 (30.0)	0.246•
High blood pressure. n (%)	3 (5.4)	19 (11.6)	0.209•
Sedentary lifestyle. n (%)	47 (84.0)	129 (78.7)	0.445•
Diabetes mellitus. n (%)	3 (5.4)	16 (9.8)	0.415•
CD4 lymphocyte cell count (cells/mm ³)	461.7 (±276.6)	425.2 (±223.9)	0.342*
Plasma HIV-viral load < 50 copies/ml. n (%)	0 (100.0)	98 (60.0)	<0.001•
Total cholesterol (mg/dl)	160.0 (±39.8)	196.0 (±59.0)	<0.001*
LDL cholesterol (mg/dl)	104.5 (± 32.7)	118.2 (±40.7)	0.026*
HDL cholesterol (mg/dl)	33.5 (±13.3)	38.1 (±13.8)	0.034*
Triglycerides (mg/dl)	113.0 (±46.5)	214.4 (±184)	<0.00*1

NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitors

PI: protease inhibitors

NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors

* Student's t-test

• Chi-square test

Table 2:

THE PREVALENCE OF PATIENTS WITH LOW, MODERATE AND HIGH
CARDIOVASCULAR RISK ACCORDING TO THE FRAMINGHAM, PROCAM AND
SCORE EQUATIONS

CARDIOVASCULAR RISK	FRAMINGHAM	PROCAM	SCORE
Low risk	75.9%	90.9%	95.8%
Moderate risk	20.4%	6.6%	2.3%
High risk	3.7%	2.5%	1.9%

Table 3:

OBSERVED AGREEMENT BETWEEN THE FRAMINGHAM AND PROCAM
EQUATIONS

PROCAM	FRAMINGHAM		
	Low-moderate risk	High risk	TOTAL
Low-moderate risk	175	5	180
High risk	16	2	18
TOTAL	191	7	198

Kappa = 0.115

P = 0.068

Table 4:

OBSERVED AGREEMENT BETWEEN THE FRAMINGHAM AND SCORE EQUATIONS

SCORE	FRAMINGHAM		
	Low-moderate risk	High risk	TOTAL
Low-moderate risk	201	6	207
High risk	7	2	9
TOTAL	208	8	216

Kappa = 0.204

P = 0.003

Table 5:

OBSERVED AGREEMENT BETWEEN THE SCORE AND PROCAM EQUATIONS

PROCAM	SCORE		
	Low-moderate risk	High risk	TOTAL
Low-moderate risk	179	1	180
High risk	11	7	18
TOTAL	190	8	198

Kappa= 0.511

P < 0.001

6 Considerações finais

Esta tese investigou, através do artigo de revisão, as manifestações cardiovasculares na infecção pelo HIV, dando especial atenção às manifestações da doença aterosclerótica cardíaca. Desde os primórdios da infecção pelo HIV os pesquisadores observaram características clínicas desta população que poderiam acelerar o processo aterosclerótico e provocar maior número de eventos cardiovasculares, como, por exemplo, a dislipidemia decorrente da infecção pelo HIV e a reação inflamatória subclínica crônica. Após a introdução da terapia anti-retroviral (TARV) combinada esta preocupação aumentou, pois as drogas anti-retrovirais (ARV) desencadearam um perfil lipídico ainda mais aterogênico nestes pacientes, além da resistência insulínica e da alteração na distribuição da gordura corporal.

Diversos foram os trabalhos publicados abordando estes fatores de risco citados e evidenciando maior risco de evento cardiovascular na população infectada pelo HIV. Entretanto, as controvérsias continuam. Os ARV e suas conseqüentes dislipidemia e resistência insulínica levariam a aumento do risco cardiovascular? Os pacientes com bom controle imuno-viológico teriam melhora da reação inflamatória subclínica e do estado pró-trombótico e, portanto, teriam melhora do perfil aterogênico? A maior parte dos estudos prospectivos (coortes históricas e coortes em andamento) demonstra que há maior incidência de eventos cardiovasculares entre a população infectada pelo HIV quando comparada com a população geral.

A conclusão do primeiro artigo aponta a necessidade de novos estudos prospectivos de média e longa duração, com grandes amostras controladas e com grande rigor metodológico, especificamente desenhados para a investigação de incidência de eventos cardiovasculares. Trata-se de assunto interessante e que pode contribuir tanto para o tratamento individual do paciente infectado pelo HIV quanto para melhor planejamento em saúde pública. Em se tratando de saúde pública é preciso que se considere a grande morbi-mortalidade de pacientes com complicações cardiovasculares e o elevado custo do tratamento destes. Neste contexto, a prevenção merece atenção especial e por esta razão os métodos preditivos de risco precisam ser bem avaliados.

O primeiro artigo original demonstrou níveis mais elevados de proteína C reativa ultra-sensível (PCR-us), que é um marcador de processo inflamatório crônico sub-clínico, entre os pacientes infectados em uso de ARV quando comparados aos não usuários. Os fatores independentes associados aos níveis de PCR-us foram uso de drogas inibidoras da transcriptase reversa não análogas de nucleosídeos (ITRNN), relação cintura/quadril,

glicemia de jejum e glicemia 2 horas pós sobrecarga com dextrosol. Quando separados os pacientes pela presença ou não de síndrome metabólica, uma nova análise multivariável demonstrou que os fatores independentes associados aos níveis de PCR-us foram uso de ITRNN, uso de inibidores de protease (IP), e presença de síndrome metabólica. Estes dados demonstram a importância dos ARV nos níveis de PCR-us, mas chama a atenção também para a grande interferência dos fatores clássicos de risco cardiovascular que fazem parte da síndrome metabólica.

Em se tratando de síndrome metabólica, merece ser pontuada aqui mais uma controvérsia. Em 1988, REAVEN estabeleceu o conceito de síndrome X, quando postulou que a resistência insulínica e conseqüentemente a hiperinsulinemia predispunham os pacientes a hipertensão, hiperlipidemia e diabetes mellitus. Posteriormente este conjunto de fatores de risco cardiovascular relacionados metabolicamente foi denominado de síndrome metabólica. Desde então o termo foi incorporado à literatura médica, porém, atualmente existem profundos questionamentos acerca desta síndrome. Em primeiro lugar o conceito de síndrome metabólica é imprecisamente definido, pois existem vários critérios diagnósticos, sendo que os mais utilizados são os do NCEP-ATP (*National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel*), do IDF (*International Diabetes Federation*) e da Organização Mundial de Saúde (Tabela 1). Além disso, alguns autores questionam a ambigüidade das variáveis utilizadas, a falta de parâmetros para realização das medições antropométricas e o fato de que a definição de síndrome metabólica inclui fatores fracamente relacionados à resistência insulínica, como a hipertensão arterial, e exclui outros fatores muito relacionados, como PCR-us e adiponectina (KAHN *et al.*, 2005).

É preciso citar também que a fisiopatologia da síndrome metabólica não está bem definida. O simples fato de que certos fatores de risco cardiovascular indubitavelmente ocorrem juntos mais frequentemente que ao acaso não explica a fisiopatologia única. Estudos recentes têm questionado a resistência insulínica como fator etiológico comum aos outros fatores da síndrome. Alguns autores sugerem que a resistência insulínica é apenas mais um fator de risco componente da síndrome e que o fator etiológico que ligaria os demais fatores seriam anormalidades do tecido adiposo ou um estado inflamatório alterado (KAHN *et al.*, 2005).

E por fim, existem inúmeras dúvidas quanto a utilidade da síndrome metabólica como um marcador de risco cardiovascular (FERRANNINI *et al.*, 2007). Seria o risco cardiovascular secundário à síndrome metabólica maior que o risco atribuído a cada um de seus componentes separadamente? WORM *et al.* (2009), avaliaram se a síndrome metabólica estaria associada a um elevado risco cardiovascular em pacientes infectados

pelo HIV e encontraram que não houve aumento do risco cardiovascular além do risco conferido pelos componentes da síndrome separadamente.

Tabela 1: Principais definições de síndrome metabólica

<i>NCEP-ATP III 2005</i>	<i>IDF 2005</i>	<i>WHO 1999</i>
Ao menos três dos cinco critérios a seguir:	Circunferência abdominal maior ou igual a 94 cm em homens e maior ou igual a 80 cm em mulheres mais dois dos critérios abaixo:	Diabetes, glicemia de jejum alterada, tolerância prejudicada a glicose ou resistência insulínica medida por “clamp” mais dois dos critérios abaixo:
1) Circunferência abdominal maior ou igual a 102 cm em homens e maior ou igual a 88 cm em mulheres	1) Triglicérides maior que 150 mg/dL ou tratamento específico para esta anormalidade lipídica	1) Relação cintura/quadril maior que 0,90 em homens e maior que 0,85 em mulheres ou IMC maior ou igual a 30
2) Triglicérides maior que 150 mg/dL ou tratamento específico para esta anormalidade lipídica	2) Colesterol HDL menor que 40 em homens e menor que 50 em mulheres ou tratamento específico para esta anormalidade lipídica	2) Triglicérides maior que 150 mg/dL ou HDL menor que 35 mg/dL em homens e menor que 40 mg/dL em mulheres
3) Pressão arterial maior ou igual a 130/85 mmHg ou tratamento anti-hipertensivo	3) Pressão arterial maior ou igual a 130/85 mmHg ou tratamento anti-hipertensivo	3) Pressão arterial maior ou igual a 140/ 90 mmHg
4) Colesterol HDL menor que 40 em homens e menor que 50 em mulheres ou tratamento específico para esta anormalidade lipídica	4) Glicemia de jejum acima de 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de diabetes tipo 2	4) Excreção urinária de albumina maior que 20 µg/min ou relação albumina/creatinina maior ou igual a 30 mg/g
5) Glicemia de jejum maior que 100 mg/dL ou uso medicação anti- diabética		

NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel

WHO: World Health Organization

IDF: International Diabetes Federation

Especificamente em se tratando da população infectada pelo HIV a hipótese de que o fator causal da síndrome metabólica seria um processo inflamatório sub-clínico crônico parece bastante interessante. A infecção pelo HIV, antes e após a terapia anti-retroviral combinada, sabidamente desencadeia uma resposta inflamatória sistêmica e

talvez esta seja a ligação entre a infecção e os diversos componentes da síndrome metabólica. Não seriam os transtornos metabólicos e suas conseqüências cardiovasculares secundárias ao processo inflamatório sistêmico crônico destes pacientes?

Os pacientes infectados pelo HIV apresentam acúmulo de gordura central, alterações da homeostase da glicose e transtornos lipídicos que compreenderiam o conceito de síndrome metabólica independente do critério diagnóstico utilizado. Apesar das questões levantadas, todos os autores concordam que a presença de um dos componentes da síndrome requer a avaliação dos demais. Além disso, continua inquestionável a necessidade de identificação dos componentes da síndrome e do seu efetivo tratamento para diminuição da morbi-mortalidade por doença cardiovascular.

Retomando as considerações em relação à PCR-us, seu real papel clínico como fator preditivo de risco cardiovascular em pacientes infectados pelo HIV permanece não esclarecido. Entretanto, o fato dos níveis de PCR-us estarem elevados em pacientes em uso de ARV demonstra que apesar da melhora imuno-virológica que estes medicamentos proporcionam estes pacientes permanecem em estado inflamatório subclínico crônico, provavelmente devido aos fatores de risco cardiovasculares clássicos ou devido à própria infecção pelo HIV. O uso da PCR-us com propósitos de avaliação clínica individual permanece não esclarecido. As recomendações da *American Heart Association* (AHA) enfatizam que a determinação dos níveis de PCR-us é opcional, uma vez que a magnitude do seu poder preditivo individual continua incerto (PEPYS *et al.*, 2003).

Em relação ao segundo artigo original, em que foram investigados três modelos preditivos de risco cardiovascular, a saber, Framingham, PROCAM e SCORE, foi encontrada concordância apenas moderada entre os métodos. Quando foi determinado o percentual de pacientes com alto risco de evento cardiovascular em dez anos pelo método de Framingham foi encontrado 24%. Diversos estudos empregaram a equação de Framingham na população infectada pelo HIV para estimar o percentual de pacientes com alto risco de evento em 10 anos, mas os resultados são extremamente variáveis. Seria o método de Framingham uma boa técnica preditiva para estimar risco cardiovascular em pacientes infectados pelo HIV? Será que este método realmente discrimina os pacientes com maior risco? Outros métodos como o PROCAM (por incluir os níveis de triglicérides no score) seriam mais adequados para esta população em especial? Seria necessário estabelecer um modelo de predição de risco específico para esta população? Estas perguntas só poderão ser respondidas quando estudos longitudinais a médio e longo prazo definirem a real incidência de eventos cardiovasculares nesta população e quando os pacientes que sofrerem eventos forem comparados com dados anteriores para saber qual método preditivo o definiu como de

alto risco. Desta forma será possível avaliar qual método preditivo se presta melhor para a avaliação individual nesta população, melhorando a abordagem clínica destes pacientes, intensificando medidas preventivas, avaliando a necessidade de se trocar a medicação ARVI por uma menos aterogênica e otimizando o tratamento das comorbidades advindas da própria infecção e da TARV.

Em relação ao futuro desta pesquisa, as perspectivas são manter e expandir a parceria entre o Serviço Especial de Endocrinologia e Metabologia e o Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas de forma que este projeto se consolide como uma linha de pesquisa promissora. Pacientes infectados pelo HIV em controle no CTR-DIP Orestes Diniz e que necessitam de acompanhamento regular com endocrinologista podem ser assistidos no ambulatório Borges da Costa, onde funciona um ambulatório semanal para atenção aos mesmos. Mais recentemente a proposta tem sido expandir as colaborações e parcerias na tentativa de promover uma avaliação regular endocrinológica e cardiovascular antes e após início da TARV e promover orientação nutricional e de atividade física como parte da rotina do manejo destes pacientes.

Referências bibliográficas

- FERRANNINI, E. Metabolic Syndrome: A Solution in Search of a Problem. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.92, p.396-398, 2007.
- KAHN, R., BUSE, J., FERRANNINI, E., *et al.* The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal. **Diabetes Care**, v.28, p.2289-2304, 2005.
- PEPYS, M.B., HIRSCHFIELD, G.M. C-reactive protein: a critical update. **Journal of Clinical Investigation**, v.111, p.1805, 2003.
- REAVEN, G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, v. 37, p.1595-1607, 1988.
- WORM, S.W., SABIN, C.A., REISS, P., *et al.* Presence of the metabolic syndrome is not a better prediction of cardiovascular disease than the sum of its components in HIV-infected individuals: data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. **Diabetes Care**, v.32, p.474-80, 2009.

7 Summary

Introduction: The epidemic resulting from infection by the human immunodeficiency virus (HIV) continues to spread in an alarming manner and WHO estimates that 33 million individuals are living with HIV worldwide in 2007. Following the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART), HIV infection assumed the characteristics of a chronic disease in which good immunological and virological control is reached in the great majority of cases. Nevertheless, adverse reactions to drugs represent challenges that have to be confronted by the entire team providing care to the HIV-infected patient. Metabolic abnormalities (dyslipidemia and alterations in glucose homeostasis) and changes in body fat, which were first described in HIV patients following the introduction of combined antiretroviral therapy, are recognized cardiovascular risk factors in the general population. The general objective of this study was to assess predictive cardiovascular risk factors in HIV-infected patients undergoing antiretroviral therapy and in those who were not undergoing therapy. The specific objectives of the study were to evaluate the association between antiretroviral use and highly sensitive C-reactive protein (hs-CRP) levels; to correlate hs-CRP levels with traditional cardiovascular risk factors and parameters associated with the HIV-infection itself, and to compare the Framingham, SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) and PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster) evaluation equations of cardiovascular risk in HIV-infected patients with no clinically apparent cardiovascular disease.

Methodology: This thesis comprises three papers. In the first paper, studies published in the medical literature dealing with cardiovascular complications in HIV-infected patients, principally ischemic diseases, prior to and following use of HAART were reviewed. Greater emphasis was given to longitudinal studies evaluating the incidence of cardiovascular events in the HIV-infected population. The second paper evaluated hs-CRP levels in patients treated or not treated with HAART and their correlation with traditional cardiovascular risk factors such as glucose and plasma lipid levels and with factors associated with the HIV-infection itself such as viral load and CD4+ lymphocyte count. A total of 171 patients were evaluated, 129 users of antiretroviral drugs and 42 non-users. Their work up included anthropometric evaluation, blood pressure measurement, laboratory tests, ultrasonography for the measurement of intraabdominal fat and impedancemetry. The third paper compared equations for calculating cardiovascular risk (Framingham, SCORE and PROCAM) in HIV-infected patients with no known signs of cardiac disease. A total of 220 patients were included, 164 HAART users and 56 non-users.

Results: *First paper:* The majority studies involving large populations of HIV-infected individuals evaluated for long periods of time have shown higher incidence of cardiovascular events when compared to the general population. Nevertheless, these data remain controversial and prospective studies designed to evaluate this question are needed. *Second paper:* Plasma hs-CRP levels were higher in patients undergoing HAART therapy ($p < 0.001$). Hs-CRP levels above 3 mg/dl, considered to represent a high risk for cardiovascular complications, were found in 56% of patients on HAART. A positive correlation was found between hs-CRP levels and waist circumference ($p = 0.004$), waist to hip ratio ($p < 0.001$), systolic ($p = 0.05$) and diastolic blood pressure ($p = 0.03$), intraabdominal fat measured by ultrasonography ($p = 0.02$), plasma triglyceride levels ($p = 0.001$), total cholesterol ($p = 0.01$), fasting glucose ($p < 0.01$), and glucose ($p < 0.001$) and insulin levels ($p = 0.02$) 2 hours after glucose overload. No correlation was found with CD4 lymphocytes and viral load. Factors independently associated with hs-CRP levels in the model 1 multivariate analysis were non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) therapy ($p = 0.003$), waist to hip ratio ($p = 0.006$), fasting glucose ($p = 0.049$) and glucose 2 hours after overload ($p = 0.003$). In model 2 multivariate analysis, independent factors were NNRTI therapy ($p < 0.001$), therapy with protease inhibitors ($p = 0.016$) and metabolic syndrome ($p = 0.022$). *Third paper:* A total of 220 HIV-infected patients were evaluated, 164 on HAART and 56 treatment naïve. The estimated prevalence of patients with an elevated 10-year risk of cardiovascular events was 3.7%, 2.0% and 1.9% according to the Framingham, PROCAM and SCORE equations respectively. The degree of agreement between the Framingham and PROCAM equations was moderate (Kappa = 0.412; $p < 0.001$), while agreement was low between Framingham and SCORE (Kappa = 0.222; $p < 0.001$) and moderate between PROCAM and SCORE (Kappa = 0.438; $p < 0.001$).

Conclusions: Concern regarding the increased risk of cardiovascular events among HIV-infected patients deserves further attention, since various studies have indirectly suggested an increased risk. Risk factors identified in these studies include an increase in inflammatory response markers, such as hs-CRP and interleukins, and an increase in prothrombotic markers such as fibrinogen and von Willebrand factor, while other studies have shown an increase in the thickness of the intima and media layers of the arteries and an increase in the number of atherosclerotic plaques in these patients. Evaluation of hs-CRP levels in this population showed that elevated levels are associated with classic cardiovascular risk factors and with the use of antiretroviral drugs. Individual evaluation of patients to predict cardiovascular risk is very important, since this would help improve the management of each particular patient. Three cardiovascular risk equations (Framingham, PROCAM and SCORE) were compared; however, correlation among these

methods was merely low to moderate. Only longitudinal studies designed to evaluate the incidence of events in this particular population will be capable of defining the optimal individual predictive method in these patients. The majority of the prospective studies evaluating the incidence of cardiovascular events indicate an increased incidence of these events in HIV-infected patients. Nevertheless, new studies with longer observation period are required in order to define the actual incidence of cardiovascular events in this population.

8 Anexos

Anexo A: Termo de consentimento livre e esclarecido

Título do projeto: “Avaliação metabólica e da distribuição de gordura corporal de pacientes portadores de HIV”

Investigadores: **Examinador:** Dra. Milena Maria Moreira Guimarães

Orientador: Dr. Lucas José de Campos Machado

Co-orientador: Dr. Dirceu Bartolomeu Greco

Objetivos e justificativa:

Você está sendo convidado a participar de um estudo clínico sobre os efeitos do tratamento anti-retroviral na distribuição de gordura corporal e no perfil metabólico dos usuários. Com o início da terapia combinada da infecção pelo HIV houve uma grande melhora na qualidade de vida e sobrevida dos usuários. Entretanto, com esta mudança no tratamento os pesquisadores começaram a notar mudanças na distribuição de gordura corporal e aumento de triglicérides e da glicose. Ainda existem muitas dúvidas sobre as causas destas alterações. Não se sabe se estas alterações são efeitos colaterais das drogas ou um sinal de melhora imunológica. É preciso que novos estudos sejam feitos para avaliar a causa destas alterações e a melhor maneira de tratá-las.

Procedimentos:

Na primeira consulta o médico irá examiná-lo (a). Serão feitas algumas perguntas sobre a sua história médica, após o que será realizado o exame físico. Durante o exame físico o médico poderá observar alterações na distribuição da sua gordura corporal e poderá sugerir que sejam fotografadas. **Você terá todo o direito de permitir ou não que sejam feitas fotos de seu corpo.** Serão solicitados alguns exames para verificar se você é portador de alterações metabólicas e de outras condições clínicas. Estão discriminados, no final deste documento, os exames que serão solicitados.

Questões:

Eu, Dra. Milena Maria Moreira Guimarães, médica pesquisadora e uma das responsáveis por esta avaliação, explicarei claramente todos os procedimentos e buscarei esclarecer todas as suas dúvidas. Caso você apresente qualquer questão a respeito do estudo ou se algo acontecer neste intervalo, você poderá sempre entrar em contato conosco.

- Dr Lucas José de Campos Machado, nos telefones 32489552 e 32489551 e cel 99768852 ou no endereço: Av. Alfredo Balena, 190, bairro Santa Efigênia – Ambulatório de Endocrinologia (Borges da Costa).
- *Dra. Milena Maria Moreira Guimarães, nos telefones 32489552 e 32489551 e cel 91064649 ou no endereço: Av. Alfredo Balena, 190, bairro Santa Efigênia – Ambulatório de Endocrinologia (Borges da Costa)*
- Telefone de contato do **Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG**: 32489364

Benefícios:

Você pode não se beneficiar diretamente ao participar deste estudo. Por outro lado, qualquer alteração metabólica diagnosticada será prontamente tratada em nosso serviço.

Alternativas – Direito à Recusa:

Sua participação no estudo é voluntária e, caso se recuse a participar ou se retire do estudo, isso não afetará sua relação com o seu médico ou qualquer outro profissional que cuide de sua saúde. Além disso, as suas necessidades clínicas não serão comprometidas pelo fato de você não participar do estudo. Havendo indicação clínica os exames para investigação metabólica serão realizados.

Riscos:

Uma vez que você não será submetido a uso de medicamentos além dos indicados por seu infectologista e nenhum exame realizado é invasivo, o estudo é praticamente isento de maiores riscos. O máximo que poderá ocorrer é algum transtorno relacionado à coleta de sangue periférico (desconforto transitório, hematomas ou raramente pequenas infecções).

Caráter Confidencial:

Todos os registros identificando você serão mantidos de modo confidencial e a sua identidade será conhecida apenas pelo seu médico e os responsáveis pela pesquisa. Sua identidade também será mantida de modo confidencial inclusive quando este estudo for publicado. Todas as informações obtidas neste estudo, além de confidenciais, serão utilizadas exclusivamente para a investigação científica.

Ao assinar este formulário, você autoriza o Comitê de Ética da UFMG e outras autoridades regulamentadoras a consultar seus registros médicos a fim de checar os dados coletados neste estudo com o que está escrito nos registros. Sua identidade não será revelada e as leis regulando tais procedimentos serão seguidas.

Este estudo seguirá as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos – Resolução nº 196/96 e 215/97 do Conselho Nacional de Saúde.

Consentimento:

Eu li e entendi o texto acima e da forma como foi descrita pelo meu médico. Eu recebi uma cópia deste termo de consentimento, tive chance de o ler e minhas dúvidas foram esclarecidas. Com a minha assinatura, concordo em participar do estudo descrito acima.

Assinatura do paciente ou representante legal

data

Eu, por este meio, confirmo que o voluntário deu seu livre consentimento em participar do estudo.

Assinatura do investigador

data

Eu, por meio deste, confirmo que testemunhei o voluntário recebendo estas informações e dando livremente seu consentimento em participar do estudo.

Assinatura da testemunha

data

Exames complementares que serão realizados:

Exames laboratoriais gerais: urinálise, creatinina, potássio, magnésio, ácido úrico, TSH, T4 livre, testosterona, cortisol basal, estradiol, triglicérides, colesterol total e frações, glicemia de jejum e pós dextrosol: (amostras colhidas 60 e 120 minutos após sobrecarga), insulina de jejum e pós-dextrosol (amostras colhidas 60 e 120 minutos após sobrecarga) e proteína C reativa ultra-sensível.

US de abdome: para avaliação da distribuição da gordura abdominal

Impedanciometria: para medida da massa gorda, massa magra (em Kg e %) e impedância.

Anexo B: Questionário para coleta de dados

Número de Ordem: _____ Data da entrevista: ____/____/____	<i>ordem</i> data
1. IDENTIFICAÇÃO:	
1.1. Nome: _____ 1.2. Endereço: _____ 1.3. Telefone de contato: _____ 1.4. Número de Registro SAME: _____ 1.5. Data de Nascimento: ____/____/____ 1.6. Sexo: 1. Masculino 2. Feminino 1.7. Escolaridade formal: 1. Analfabeto 2. Primeiro grau incompleto 3. Primeiro grau completo 4. Segundo grau incompleto 5. Segundo grau completo 6. Superior 9. Ignorada 1.8. Cor: 1. Branca 2. Preta 3. Parda 4. Outra 9. Ignorada 1.9. Estado civil atual: 1. Solteiro 2. Casado 3. Desquitado, divorciado ou separado 4. Viúvo 9. Ignorado	<i>iniciais</i> <i>tel</i> same datanasc <i>sexo</i> <i>escol</i> <i>cor</i> estcivil
2. DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS:	
2.1. Provável forma de infecção: (preencher com a soma dos valores) 1. Relação homossexual/bissexual 2. Relação heterossexual 4. Usuário de drogas intravenosas 8. Hemotransfusão 16. Outro, especificar: _____ 99. Ignorado	forminfec

2.2. Método sorológico utilizado para comprovação sorológica da infecção: 1. ELISA e Western Blot 2. ELISA e Imunofluorescência 3. Se outro, especificar: _____ 9. Ignorado	sorol
2.3. Data da sorologia: ____/____/____	datasorol
2.4. Há uso atual de droga anti-retroviral qualquer por mais de 3 meses? 1. Sim (exposto) 2. Não (não exposto)	antiretro
2.5. Há uso atual de inibidores da transcriptase reversa por mais de 3 meses? 1. Sim 2. Não	transrev
2.6. Há uso atual de inibidor de protease por mais de 3 meses? 1. Sim 2. Não	inibipro
2.7. Há uso atual de não análogo inibidor da transcriptase reversa por mais de 3 meses? 1. Sim 2. Não	naoanalog
2.8. HAS: 1. Sim 2. Não 9. Ignorado	has
2.9. História pregressa de tabagismo: 1. Sim 2. Não 9. Ignorado.	hptab
2.10. Fumou durante quantos anos? _____ anos	anosfumou
2.11. Interrompeu fumo há quantos anos? _____ anos	anosparou
2.12. Fumava quantos cigarros/dia? _____ cigarros/dia	fumava
2.13. Ainda é tabagista? 1. Sim 2. Não 9. Ignorado.	tabainda
2.14. Se ainda tabagista, quantos cigarros por dia? _____ cigarros/dia	aindafuma
2.15. Se ainda tabagista, há quantos anos? _____ anos	anostab
2.16. Atividade física regular (3 vezes por semana por 30 minutos cada dia?) 1. Sim 2. Não 3. Ignorado	atfisica

3. HISTÓRIA FAMILIAR:	
3.1. Diabetes Mellitus: 1. Sim 2. Não 9. Ignorado	<i>hfDM</i>
3.2. AVC: 1. Sim 2. Não 9. Ignorado	<i>hfACV</i>
3.3. Evento coronariano agudo ou crônico: 1. Sim 2. Não 9. Ignorado	<i>hflCo</i>
3.4. Dislipidemia: 1. Sim 2. Não 9. Ignorado	<i>hfdislip</i>
3.5.HAS: 1. Sim 2. Não 9. Ignorado	<i>hpHAS</i>
4. EXAME FÍSICO:	
4.1. Peso: _____ Kg 4.2. Estatura: _____ m 4.3. IMC: _____ Kg/m ² 4.4. Cintura: _____ cm 4.5. Quadril: _____ cm 4.6. Relação cintura/quadril: _____ 4.7. Medida do diâmetro do braço: _____ cm 4.8. Prega cutânea: Bíceps: _____ mm 4.9. Prega cutânea: Tríceps: _____ mm 4.10. Prega cutânea: Supra ilíaca: _____ mm 4.11. Prega cutânea: Subescapular: _____ mm 4.12. Porcentagem de gordura corporal: _____ % 4.13. Pressão sistólica: _____ mmHg 4.14. Pressão diastólica: _____ mmHg	<i>peso</i> <i>esta</i> <i>IMC</i> <i>cintura</i> <i>quadril</i> <i>rcint/quad</i> <i>braço</i> <i>biceps</i> <i>triceps</i> <i>suprailiaca</i> <i>supraescap</i> <i>porcgord</i> <i>PAsist</i> <i>PAdiast</i>

5. EXAMES LABORATORIAIS:	
5.1. Creatinina: _____ mg/dL	Creat
5.2. Potássio: _____ nmol/l	K
5.3. Magnésio: _____ mg/dl	Mg
5.4. Ácido úrico: _____ mg/dl	acurico
5.5. TSH: _____ mIU/ml	TSH
5.6. T4 livre: _____ ng/dl	T4l
5.7. Triglicérides: _____ mg/dl	trig
5.8. Colesterol total: _____ mg/dl	colest
5.9. HDL: _____ mg/dl	HDL
5.10. VLDL: _____ mg/dl	VLDL
5.11. LDL: _____ mg/dl	LDL
5.12 Urina rotina:	urina
1. Normal	
2. Anormal (piúria ou proteinúria)	
5.13. Glicemias de jejum (tempo -15): _____ mg/dl	glic15
5.14. Glicemia de jejum (tempo 0): _____ mg/dl	glic0
5.15. Glicemia 60 minutos pós dextrosol: _____ mg/dl	glic60
5.16. Glicemia 120 minutos pós dextrosol: _____ mg/dl	glic120
5.17. Área sob a curva glicêmica: _____ mg/dl/min	areaglic
5.18. Insulina de jejum (tempo 0): _____ microU/mL	insul
5.19. HOMAR: _____	HOMAR
5.20. HOMA β : _____	HOMAβ
5.21. QUICKI: _____	QUICKI
5.22. Carga viral: _____ cópias de RNA/mL	cargal
5.23. Logaritmo da carga viral: _____	logcarg
5.24. Contagem de CD4+ : _____ cel/mL	cd4
5.25. Porcentagem de CD4+ : _____ %	porccd4at
5.26. Relação CD4+/CD8+ : _____	cd4/cd8at
5.27. PCR ultra-sensível: _____	PCR
6. RESULTADOS DE ULTRASSONOGRAFIA:	
6.1. Data: __/__/__	Usdata
6.2. Espessura da gordura subcutânea: _____ mm	USGSC
6.3. Espessura da gordura intra-abdominal: _____ mm	USGIA

7. RESULTADOS DA BIOIMPEDÂNCIA:	
7.1. Data: __/__/__	<i>BIOdata</i>
7.2. Peso da massa gorda: _____ kg	<i>pesomasgor</i>
7.3. Porcentagem da massa gorda: _____ %	<i>porcmasgod</i>
7.4. Peso da massa magra: _____ kg	<i>pesomasmag</i>
7.5. Porcentagem da massa magra: _____ %	<i>porcmasmag</i>
7.6. Impedância: _____ ohms	<i>imp</i>
7.7. Reatância: _____ ohms	<i>reac</i>
7.8. Água corporal: _____ litros	<i>aguacorp</i>