

RISCO CARDIOVASCULAR

Em Doentes com Infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana

Pedro RAIMUNDO, A MIRANDA, J RIBEIRO, Kamal MANSINHO

RESUMO

O aumento do risco cardiovascular é considerada uma importante complicação da infecção Infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e da terapêutica anti-retroviral (TARV). A disfunção endotelial característica do processo inflamatório crónico desencadeado pela infecção retroviral, associa-se a disfunção metabólica induzida pela terapêutica, predispondo, em conjunto, para a aterogénese precoce. O reconhecimento deste aumento de risco cardiovascular permite-nos elaborar estratégias de prevenção e optimização terapêutica que passam pelo uso criterioso de hipolipemiantes e modificação da TARV, consoante a avaliação do risco cardiovascular global de cada doente.

SUMMARY

CARDIOVASCULAR RISK In HIV Infected Patients

The increased cardiovascular risk has been implicated in both HIV infection and antiretroviral therapy. The endothelial dysfunction triggered by the infection and the metabolic abnormalities associated with therapy predispose to premature atherosclerosis. The recognition of the increased cardiovascular risk in these patients will allow more appropriate prevention strategies, as well as therapy optimization with lipid-lowering agents and antiretroviral therapy modification.

P.R., J.R.: Serviço de Medicina Interna – Unidade Funcional 1.2. Hospital São José (CHLC). Lisboa
A.M., K.M.: Serviço de Infecciologia. Hospital Egaz Moniz (CHLO). Lisboa

© 2010 CELOM

INTRODUÇÃO

A potenciação da terapêutica anti-retroviral (TARV) em 1995 com introdução dos inibidores da protease (IP) veio modificar o panorama terapêutico nos doentes com infecção por VIH, ultrapassando o objectivo único do tratamento das infecções oportunistas. O decréscimo da mortalidade associado à TARV e concomitante diminuição da incidência das infecções oportunistas implica o juízo ponderado entre os benefícios desta terapêutica e a sua eventual toxicidade a longo prazo. Tanto mais que estudos recentes reportam o aumento de eventos coronários não apenas em doentes com infecção VIH mas também em doentes sob TARV.

Embora ainda exista alguma controvérsia sobre se o aumento do risco de eventos coronários nos doentes VIH se deve à infecção em si ou ao início da TARV, sabe-se que o uso desta terapêutica induz efeitos metabólicos deletérios, nomeadamente dislipidémia e insulino-resistência¹. O risco absoluto associado à infecção VIH não controlada é, contudo, muito maior que o risco associado à doença cardiovascular nestes doentes². De qualquer forma, factores de risco para doença coronária como a hiperlipidémia, a hiperglicémia e a obesidade visceral desenvolvem-se em mais de 60% dos doentes sob TARV, tornando o aumento do risco cardiovascular uma importante complicação no tratamento da infecção por VIH.

Dados Epidemiológicos

Diversos estudos têm demonstrado associação entre a TARV e o aumento do risco de coronariopatia isquémica. Em 2003, o estudo prospectivo D.A.D. (*Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs*) mostrou um aumento relativo do risco de enfarte agudo do miocárdio (EAM) de 26% por ano durante os primeiros 4-6 anos de

TARV³. Por outro lado, múltiplos estudos retrospectivos têm corroborado a relação directa entre o risco cardiovascular, a infecção VIH e a TARV^{4,5} (Quadro 1).

De uma forma geral, e apesar de alguns dados contraditórios, a maioria dos estudos conclui um aumento do risco de coronariopatia em doentes VIH sob TARV, particularmente sob IP. O aumento de risco parece ter uma relação directa com o tempo de terapêutica^{2,4,5}, postulando-se que a discrepância das perturbações metabólicas associadas ao aumento do risco possa dever-se a diferentes predisposições genéticas⁶.

Os factores de risco cardiovascular clássicos exercem a sua influência durante décadas antes de desencadear eventos coronários. O facto de um aumento significativo do risco ser detectado após um período de tempo muito mais curto de exposição a TARV sugere que esta constitui um potente estímulo aterogénico ou que o seu uso está associado a um período de maior susceptibilidade¹. Atendendo ao perfil epidemiológico documentado em diversos estudos em doentes VIH (sob TARV ou não) que sofreram síndrome coronária aguda, verifica-se uma média de idade 11 anos inferior ao grupo de controlo sem infecção¹. Da mesma forma, verifica-se um padrão dislipidémico comum nestes doentes, com diminuição generalizada da concentração de colesterol HDL (*High Density Level Cholesterol*). Embora a incidência de síndrome coronária aguda na maior parte destes estudos seja reduzida, é de esperar que aumente com o envelhecimento da população VIH e com o tempo de utilização da TARV.

Disfunção Endotelial em Doentes VIH

A disfunção endotelial é uma característica fisiopatológica conhecida na aterogénese precoce, constituindo igualmente um factor preditivo de doença cardiovascular. Nos doentes VIH, sobretudo naqueles sob TARV com IP,

Quadro 1 – Estudos comparativos do risco cardiovascular entre doentes VIH com e sem terapêutica com inibidores da protease; adaptado de Hsue et al. RCV – risco cardiovascular

Estudo	Nº Doentes	Nº Eventos	Resultado
Bozette et al	36766	1207	Sem aumento no nº de admissões por DCV em doentes sob IP
Coplan et al	10986	29	RCV não aumentado em doentes sob IP
Holmberg et al	5672	21	RCV aumentado em doentes sob IP
DAD Study Group	23468	126	RCV aumentado em doentes com aumento exposição a TARV combinada com IP
Mary-Krause et al	34976	60	RCV aumentado em doentes sob IP
Klein et al	4159	72	RCV similar em doentes com e sem TARV com IP, mas aumentado nos doentes VIH
Barbaro et al	1551	25	RCV aumentado em doentes sob IP

RCV – risco cardiovascular; DCV – doença cardiovascular; TARV – terapêutica anti-retroviral; IP – inibidores da protease.

têm sido constatados, para além do perfil lipídico aterogénico, outros indicadores preditivos de aterosclerose⁷, como a elevação da PCR, uma maior incidência de placas ateroscleróticas nas artérias femorais e carótidas⁸ e sinais ecográficos de disfunção endotelial⁹. De uma forma geral, a disfunção endotelial nestes doentes parece ser multifactorial, podendo resultar de lesão indirecta imunológica potenciada pelo vírus ou exposição directa a xenoantígenos como o próprio VIH-1, fármacos ou outros agentes infecciosos¹⁰. A presença de moléculas de adesão solúveis e proteínas procoagulantes (factor de von Willebrand e factor activador do plasminogénio tecidual) são evidência indirecta de activação endotelial, podendo esta ocorrer por estimulação citocínica (em resposta à activação mononuclear pela infecção) ou pelo efeito directo de partículas proteicas derivadas do próprio vírus, como a glicoproteína 120 (*gp 120*)¹⁰. A destruição de linfócitos T CD4+ pelo VIH resulta num aumento de partículas membranares com capacidade de induzir disfunção endotelial, expressa pela redução na capacidade de vasodilatação promovida pelo óxido nítrico e prostaciclina¹¹. Citocinas pró-inflamatórias e proteínas virais possuem efeito sinérgico na indução de lesão endotelial. Em conjunto, a maior expressão endotelial de moléculas de adesão, a proliferação e apoptose das células endoteliais, assim como, a activação da secreção de citocinas, constituem factores já comprovados de disfunção endotelial nestes doentes.

Sendo a aterosclerose e a infecção por VIH processos inflamatórios, admite-se que a cronicidade da infecção possa desempenhar um papel no desenvolvimento das placas ateroscleróticas. Da mesma forma, a constante associação entre a diminuição da contagem de células T CD4+ e a maior incidência de morbilidade cardiovascular nestes doentes, para além dos factores de risco cardiovasculares tradicionais (como tabagismo, hipertensão arterial (HTA), dislipidémia e história familiar de coronariopatia) corrobora a hipótese de que a duração e a gravidade da imunossupressão nos doentes com infecção por VIH constitui um factor de risco cardiovascular por si só. Por outro lado, os linfócitos T, constituídos maioritariamente por células T CD4+, têm papel reconhecido na aterogénese, acreditando-se que ambas, imunodeficiência e imunorreconstituição, possam ser aterogénicas¹. Um estudo *post-mortem* em doentes com infecção por VIH encontrou um padrão histológico particular das placas de aterosclerose, com endotélio hiperplásico, proliferação de células musculares lisas e macrófagos, estando associada a expressão de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-1 β) e raros linfócitos⁵.

A importância da avaliação dos factores tradicionais de risco cardiovascular, como a síndrome metabólica, não

deve contudo ser subestimada nestes doentes. Num estudo recente, um aumento da espessura média da íntima carotídea (usando ultrassonografia modo B) e do cálcio coronário (tomografia computadorizada de alta resolução) – marcadores de aterosclerose precoce – foram achados mais comuns em doentes com infecção por VIH e síndrome metabólica, do que em doentes infectados mas sem critérios diagnósticos desta síndrome¹².

Dislipidémia Associada à TARV

Tanto a infecção por VIH como a TARV podem provocar ou agravar a dislipidémia. A reconhecida hipertriglicéridémia associada à progressão da infecção retroviral constitui, provavelmente, o reflexo de um estado inflamatório crónico ou consequência de emaciação. Por outro lado, dados de um estudo multicêntrico americano, indicam que, concomitantemente com hipertriglicéridémia, existe uma descida dos valores de colesterol total e das fracções LDL e HDL colesterol após o início da infecção VIH, e que o início da TARV está associado ao aumento do colesterol total e LDL, persistindo o nível baixo de HDL nestes doentes¹³.

Na infecção por VIH, para além da dislipidémia, existem outros sinais de disfunção metabólica associados a aumento do risco cardiovascular, como o aumento de marcadores inflamatórios, o estado pró-coagulante (défice de Proteína S e aumento de factor de von Willebrand), a hiperhomocisteinémia, as alterações no stress oxidativo e na concentração de apolipoproteínas e da lipoproteína(a)¹⁴. O uso de TARV está ainda associado a desenvolvimento de resistência à insulina, de forma isolada ou como parte da síndrome lipodistrófica e metabólica¹⁵.

Os IP têm sido associados à indução de insulinoresistência e hipertensão arterial, para além da dislipidémia¹¹. A disfunção metabólica pode ainda estar dependente da idade e do contexto genético do indivíduo, assim como de outros factores ambientais ou da medicação concomitante.

No estudo D.A.D foi encontrado um aumento na concentração de colesterol total e de triglicéridos em doentes sob TARV (superior em doentes sob terapêutica combinada com IP e NNRTI). Neste mesmo estudo, a prevalência de Diabetes variava entre 1,1% nos doentes não tratados e 4,3% naqueles sob terapêutica com IP e NNRTI¹⁶ (Quadro 2).

Alterações metabólicas associadas aos inibidores da protease (IP) – Numa meta-análise sobre os efeitos individuais dos diferentes IP, constatou-se que, após 64 semanas de tratamento com estes fármacos, as maiores alterações ocorreram sobretudo na concentração de triglicéridos,

Quadro 2 – Dislipidemia associada à terapêutica antiretroviral – resultados do DAD study

Colesterol Total > 240mg/dl	Não tratados	8%
	IP	27%
	NNRTI	23%
	IP + NNRTI	44%
	NRTI	4%
Triglicéridos > 200mg/dl	Não tratados	15%
	IP	40%
	NNRTI	32%
	IP + NNRTI	54%
Diabetes	Não tratados	1,1%
	IP + NNRTI	4,3%

IP – Inibidores da Protease; NNRTI – Inibidores Não Nucleósidos da Transcriptase Reversa; NRTI – Inibidores Nucleósidos da Transcriptase Reversa

seguidos do colesterol total e LDL-colesterol⁵. Os níveis de HDL-colesterol parecem permanecer inalterados. Numa outra revisão de 2006, constatou-se que a dislipidemia tende a ser mais marcada com ritonavir e lopinavir potenciado pelo ritonavir, sendo o indinavir e o saquinavir os que produzem menor dislipidemia, sobretudo quando não combinados com ritonavir⁷ (figura 1).

Aparentemente, o atazanavir diferencia-se dos restantes IP por ter melhor perfil lipídico, tanto em doentes *naive* como naqueles com experiência terapêutica, especialmente quando não se potencia com o ritonavir¹⁷.

Foram propostos diversos mecanismos fisiopatológicos na indução de dislipidemia secundária ao uso de IP,

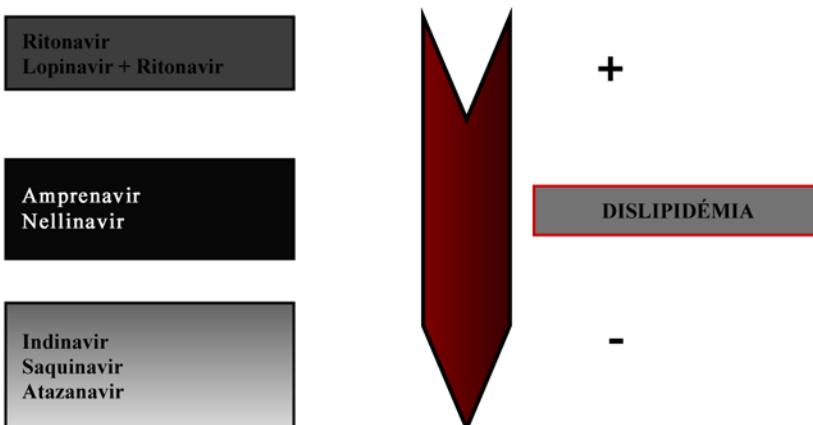


Fig. 1 – Perfil dislipidémico dos principais inibidores da protease

incidindo necessariamente na produção e clearance de lipoproteínas. Os IP têm afinidade pela região catalítica da protease do VIH-1 sendo esta região homóloga com duas porções de proteínas humanas envolvidas na regulação do metabolismo lipídico – proteína de ligação ao ácido retinoico citoplasmático 1 (CRABP-1) e proteína relacionada com receptor de lipoproteína de baixa densidade (LRP). Considera-se que possam existir alterações na função proteica, que induzam alterações metabólicas, nomeadamente, dislipidemia, insulinoresistência, aumento de péptido C e lipodistrofia¹⁸. O aumento da síntese hepática de colesterol e triglicéridos pode resultar da maior distribuição e acumulação de substrato no hepatócito, ambos factores exacerbados pela insulinoresistência. Por outro lado, a diminuição da clearance de lipoproteínas pelo hepatócito pode dever-se à inibição do receptor LDL hepático ou alteração na regulação de apolipoproteína C-III, um inibidor plasmático de lipólise de VLDL².

Alterações metabólicas associadas aos inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (NNITR) – Embora com menor frequência do que verificado com os IP, os NNITR produzem igualmente hipertrigliceridemia e aumento dos níveis de colesterol total e da fracção LDL colesterol. Contudo, o aumento da concentração de HDL pode ocorrer em simultâneo, particularmente com a nevirapina e o efavirenze, o que parece configurar um perfil menos aterogénico^{19,20}. Num estudo comparativo entre estes dois fármacos, verificou-se que os doentes tratados com nevirapina apresentaram um perfil lipídico mais favorável do que os doentes tratados com efavirenz, traduzidos por aumentos da fracção HDL colesterol e relação inferior na proporção colesterol-total/HDL⁷.

Alterações metabólicas associadas aos inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (NITR) – Embora os NITR tenham sido os primeiros fármacos anti-retrovirais utilizados, a sua relação com a dislipidemia apenas recentemente tem sido alvo de atenção.

De entre os NRTI estudados, a estavudina está particularmente associada a hipertrigliceridemia e aumento do colesterol total e fracção LDL colesterol. Por outro lado, resultados de ensaios clínicos recentes parecem demonstrar melhor perfil lipídico do tenofovir comparativamente com a estavudina e a zidovudina.

Síndrome da Lipodistrofia e Síndrome Metabólica

A lipodistrofia associada ao VIH é um estado de insulinoresistência e dislipidémia caracterizado por acumulação localizada de gordura (visceral, mamária e cervico-dorsal) e perda selectiva de gordura subcutânea periférica. As alterações nos metabolitos plasmáticos incluem hipertrigliceridémia, aumento do colesterol total e do LDL colesterol, hiperglicémia e hiperinsulinémia, redução dos níveis de HDL colesterol e HTA. Embora alguns estudos tenham demonstrado a existência de lipodistrofia num pequeno número de doentes com infecção por VIH não submetidos a TARV, esta terapêutica constitui o maior factor de risco. Os mecanismos que promovem a anormal redistribuição adiposa nos doentes tratados permanecem por esclarecer, mas pensa-se que a TARV pode despoletar alterações no sistema nervoso autónomo responsáveis por esse desequilíbrio²¹. A lipodistrofia está presente em 20-35% dos doentes após 1 a 2 anos de TARV²², estando o tipo e a duração da TARV fortemente associadas ao desenvolvimento e severidade da lipodistrofia¹. A terapêutica combinada com IP e 2 NRTIs, em particular com estavudina e didanosina, parece estar associada a lipodistrofia severa. Porém, alguns estudos não encontraram essa associação em doentes tratados com IPs e existem evidências que a exposição a alguns NRTI seja o factor *major* de desencadeamento de lipodistrofia, secundária à inibição da ³DNA polimerase mitocondrial. Para além da TARV, o estágio da doença e factores individuais actuam em sinergismo na indução da lipodistrofia¹⁹; a idade avançada e uma contagem baixa de células T CD4+, aquando o início de TARV, parecem estar também associados ao seu desenvolvimento.

Algumas das alterações verificadas na lipodistrofia

(particularmente hipertrigliceridémia, aumento do tecido adiposo visceral, hiperinsulinémia e hiperglicémia, assim como concentração baixa de HDL-colesterol) são comparilhadas com a síndrome metabólica – um estado de insulinoresistência associado a um aumento do risco cardiovascular. A prevalência da síndrome metabólica nos doentes infectados por VIH sob TARV é ainda incerta, variando entre 14-45%^{23,24}. A presença da síndrome metabólica relacionou-se de forma directa com a idade, o índice de massa corporal e a exposição prévia a IPs²³.

Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF), para o diagnóstico de síndrome metabólica é necessário estarem presentes > 3 dos seguintes critérios, sendo imprescindível para o diagnóstico a presença de obesidade abdominal:

- Obesidade abdominal (definida como circunferência da cintura > 94 cm para homens europeus e > 80 cm para mulheres europeias);
- Trigliceridémia em jejum > 150 mg/dl;
- HDL-colesterol < 40 mg/dl nos homens e < 50 mg/dl nas mulheres;
- PA > 130/85 mmHg;
- Glicemia em jejum > 100 mg/dl (5,4 mmol/l).

As consequências a médio-longo prazo destas alterações metabólicas incluem um aumento do risco de eventos coronários e cerebrovasculares¹.

Avaliação e Tratamento dos Factores de Risco

As linhas de orientação da terapêutica antilipidémica fundamentam-se nas preconizadas pelo *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III), segundo as quais a intensidade da terapêutica de redução do risco está ajustada ao risco inerente de desenvolvimento de eventos cardiovasculares²⁵.

Quadro 3 – Objectivos terapêuticos em diferentes categorias de risco; adaptado de Masiá-Canuto et al

Categoria de Risco	[LDL] (mg/dl)		
	Início de Dieta	Tratamento Farmacológico	Objectivo
Cardiopatia isquémica ou equivalentes* (risco aos 10 A > 20%)	≥ 100	≥ 130 (100-129 opcional)	<100
≥ factores de risco (risco aos 10 A ≤ 20%)	≥ 130	Risco aos 10 A: 10-20%** ≥ 130 Risco aos 10 A: <10%** ≥ 160	<130
0 a 1 factores de risco (risco aos 10 A < 10%)	≥ 160	≥ 190	<160

* Diabetes Mellitus ou outras formas de doença aterosclerótica (arteriopatia periférica, aneurisma da aorta abdominal, doença carotídea sintomática);

** calculado na escala de Framingham

[LDL] – concentração plasmática de colesterol de baixa densidade (mg/dl)

Para além da dislipidemia, os restantes factores de maior risco cardiovascular considerados são o tabagismo crónico, a idade (mulheres com idade superior a 45 anos ou homens com mais de 55 anos), concentração sérica de HDL inferior a 40 mg/dl e história familiar de cardiopatia isquémica. Constituem factores de risco cardiovascular adicionais a presença de doença aterosclerótica conhecida e a Diabetes Mellitus⁵. Se estão presentes dois ou mais factores de risco, as linhas de orientação da NCEP ATP III recomendam o cálculo de risco absoluto de morte cardíaca ou EAM por um período de 10 anos usando a fórmula de cálculo de factor de risco de Framingham²⁰.

O objectivo principal do tratamento hipolipemiante é o de prevenir a doença aterosclerótica, pelo que o nível alvo de LDL colesterol depende do risco cardiovascular previamente definido (Quadro 3). Recomenda-se a determinação do perfil lipídico em jejum (Triglicéridos, Colesterol Total, HDL colesterol e LDL colesterol) de todos os doentes com infecção por VIH antes de iniciar a TARV e 3 a 6 meses após o seu início (Figura 2)⁷.

É importante notar que, pelos métodos laboratoriais actuais, a quantificação da fracção LDL colesterol não é viável na presença de hipertrigliceridemia superior a 400 mg/dl. Assim, e embora o nível de triglicéridos não seja o alvo terapêutico primário na diminuição do risco coronário, de forma a obter um valor válido de LDL-colesterol a sua redução deverá ser o primeiro objectivo nos doentes infectados por VIH com hipertrigliceridemia > 500 mg/dl²⁰. Uma alternativa a esta estratégia baseia-se no cálculo da fracção de colesterol não HDL (colesterol total – HDL colesterol) que constitui o alvo terapêutico principal^{1,25}. A fracção de colesterol não-HDL contém todo o colesterol transportado pelas lipoproteínas e considerado como aterogénico, constitui um factor preditivo independente de risco cardiovascular e pode ser quantificado em amostras que não impliquem jejum. O alvo de colesterol não-HDL calcula-se através da soma LDL-colesterol + 30 (mg/dl) e representa a concentração habitual de colesterol transportada nas partículas VLDL²⁵.

Uma vez feito o diagnóstico de dislipidemia, deve ser excluída uma possível causa secundária, nomeadamente hipotiroidismo, obesidade, síndrome nefrótica, hipogonadismo, alcoolismo crónico, diabetes mellitus não controlada e terapêutica com diuréticos tiazidicos, testosterona ou estrogénios orais.

Terapêutica hipolepimiente – Os principais fármacos usados no tratamento das dislipidémias associados à TARV são os mesmos usados na população em geral: estatinas, fibratos e niacina.

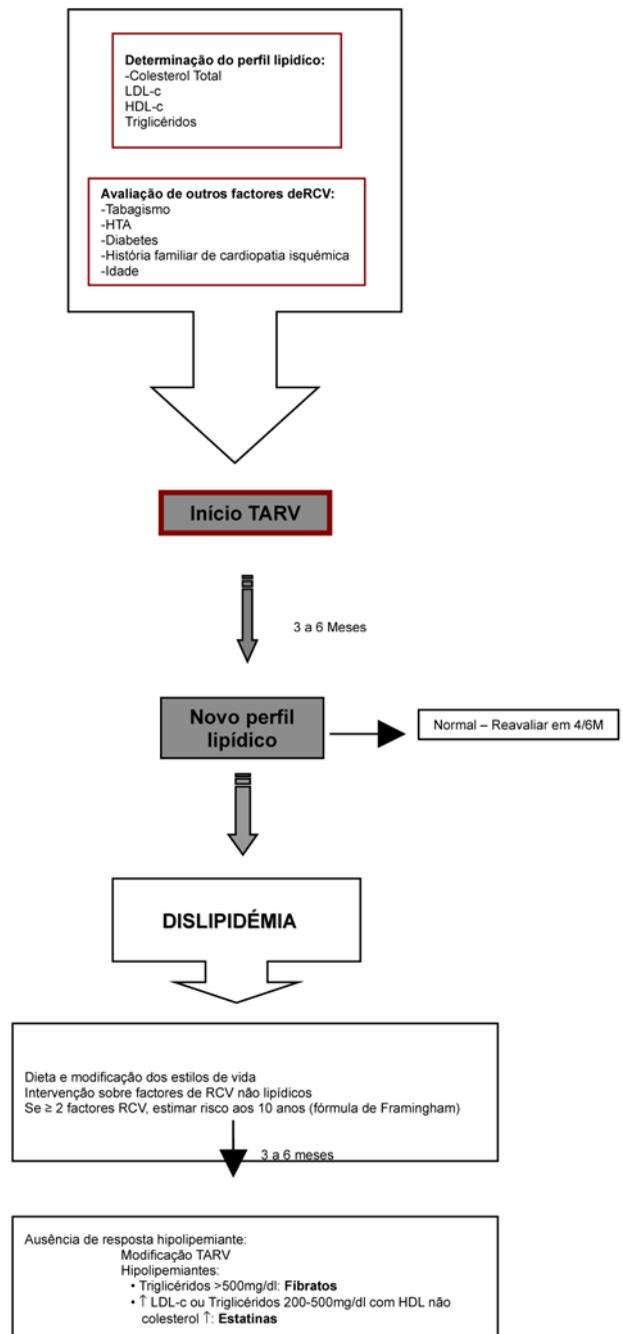


Fig. 2 – Avaliação e abordagem terapêutica da dislipidemia em doentes VIH sobre TARV. RCV – risco cardiovascular; TARV – terapêutica antiretroviral; adaptado de Masiá-Canuto et al.

Quando a fracção LDL-colesterol ou não HDL-colesterol constituem a alteração dislipidémica predominante, a terapêutica com estatinas é indicada; quando a elevação dos triglicéridos predomina e a sua concentração é superior a 400 mg/dl, a terapêutica com fibratos constitui a primeira linha de actuação¹⁹.

A experiência no uso desta classe de fármacos nos doentes sob TARV é ainda limitada, constituindo a

interacção com os IP uma importante fonte de reacções adversas. A maioria dos IP inibe ou induz o citocromo P-450 (CYP) 3A4, que constitui o principal sistema enzimático de metabolização das estatinas⁷. Esta interacção ocorre particularmente no caso da sinvastatina e lovastatina, pelo que a sua utilização deve ser evitada. A atorvastatina (por ser metabolizada apenas em parte no CYP3A4), a fluvastatina (metabolizada por via do CYP2C9) e a pravastatina (eliminada por vias metabólicas diferentes) parecem ser opções mais seguras⁷. Recomenda-se início de terapêutica com atorvastatina em doses mais baixas que as habituais, enquanto que a pravastatina e a fluvastatina poderão ser utilizadas nas doses habituais²⁶. É possível que existam também interacções farmacológicas entre as estatinas e os NNITR – efavirenze e, provavelmente, nevirapina – que parecem diminuir a semi-vida das estatinas²⁷, pelo que a dose destas últimas poderá ter que ser cuidadosamente incrementada em caso de co-administração¹⁹.

A rosuvastatina, por não ter metabolização dependente do citocromo P-450 (CYP) 3A4, foi considerada segura na terapêutica hipolipemiante dos doentes com infecção por VIH.

Contrariamente às estatinas, os fibratos são geralmente bem tolerados, sendo metabolizados por sistemas enzimáticos diferentes dos IP, pelo que a interacção com estes parece improvável⁷.

O uso de ezetemibe, um inibidor selectivo da absorção duodenal de colesterol que se utiliza habitualmente associado às estatinas para maior redução das LDL, carece ainda de estudos clínicos que corroborem a sua eficácia e segurança nesta população de doentes¹⁹.

Modificação da TARV – Uma vez que a adição de fármacos hipolipemiantes, à já de si complexa TARV, pode incrementar as reacções adversas a estes fármacos e potenciar interacções medicamentosas, outras estratégias para o controlo dislipidémico podem ser preconizadas, nomeadamente a instituição de medidas não farmacológicas como a mudança do estilo de vida e da dieta, ou a modificação de um IP por outro com menor efeito dislipidémico (atazanavir), ou por um NNITR (nevirapina ou efavirenz)²⁷.

Pode obter-se um benefício no perfil lipídico ao substituir os análogos da timidina (estavadina ou zidovudina) por tenofovir²⁸.

Apesar das evidências referidas, face ao carácter multifactorial da dislipidémia nestes doentes, a substituição da TARV pode acarretar riscos adicionais sem resolver o quadro de dislipidémia, pelo que deverá ser conscientemente ponderada de acordo com o perfil genotípico e a história terapêutica prévia.

Num ensaio clínico recentemente publicado em que são comparadas as duas principais estratégias terapêuticas no tratamento de dislipidémia nos doentes VIH+ (modificação da TARV vs hipolipemiantes), observou-se uma maior redução nas concentrações de colesterol total e triglicéridos nos grupos tratados com pravastatina e benza-fibrato comparados com os que substituíram os IP por NNRTI²⁷.

CONCLUSÃO

O envelhecimento da população com infecção por VIH e o concomitante aumento da exposição à TARV estão associados a um conjunto de disfunções metabólicas complexas, nomeadamente, dislipidémia e insulinoresistência, que incrementam o risco cardiovascular. A avaliação e o tratamento destes factores de risco vão, em conjunto, permitir a prevenção da doença aterosclerótica precoce, contribuindo para uma melhor sobrevida destes doentes. As opções terapêuticas incluem o exercício físico, o uso estratégico de hipolipemiantes e a modificação ponderada da TARV. Ainda assim, são necessários mais estudos clínicos sobre as modalidades terapêuticas ideais.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. HSUE P, WATERS D. What a Cardiologist needs to know about patients with HIV. *Circulation* 2005; 112:3947-57
2. STEIN J: Managing Cardiovascular Risk in Patients with HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:115-123
3. BERGERSEN BM: Cardiovascular risk in patients with HIV Infection: impact of antiretroviral therapy. *Drugs* 2006; 66(15):1971-87
4. MARY-KRAUSE M, COTTE L, SIMON A, PARTISANI M, COSTAGLIOLA D and the Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database: Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003;17:2479-86
5. KANNEL WB, GIORDIANO M: Long-Term Cardiovascular Risk With Protease Inhibitors and Management of the Dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2004;94:901-6
6. OH J, HEGELE R: HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2007;7:787-796
7. MASIÁ-CANUTO M, BERNAL-MORELL E, GUTIÉRREZ-RODERO F: Alteraciones lipídicas y riesgo cardiovascular asociado a la terapia antiretroviral. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2006;24(10):637-648

8. DEPAIRON M, CHESSEX S, SUDRE P et al: Swiss HIV Cohort Study. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals. Focus on protease inhibitor therapy. *AIDS*. 2001;15:329-34.
9. CURRIER JS, KENDALL MA, HENRY WK et al: Progression of carotid artery intima-media thickening in HIV-infected and uninfected adults. *AIDS* 2007;21:1137-45
10. DE LARRANAGA GF, PETRONI A, DELUCHI G, ALONSO BC, BENETUCCI JÁ: Viral load and disease progression as responsible for endothelial activation and/or injury in human immunodeficiency virus1 – infected patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14(1):15-8
11. MARTIN S, TESSE A, HUGEL B et al: Shed membrane particles from T lymphocytes impair endothelial function and regulate endothelial protein expression. *Circulation* 2004;109:1653-59
12. MANGILI A, JACOBSON DL, GERIIR J, POLAK JF, GORBACH SL, WANKE CA: Metabolic Syndrome and subclinical atherosclerosis in patients infected with HIV. *CID* 2007;44:1368-74
13. RIDDLER SA, SMIT E, COLE SR et al: Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003; 289:2978-82
14. CROOK M: The basis and management of metabolic abnormalities associated with cardiovascular risk in human immunodeficiency virus infection and its treatment. *Ann Clin Biochem* 2007; 44(Pt3):219-231
15. ABOUD M, ELGALIB A, KULASEGARAM R, PETERS B: Insulin resistance and HIV infection: a review. *Int J Clin Oract* 2007; 61(3):463-472
16. FRIIS-MOLLER 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
17. SQUIRES K, LAZZARIN A, GATELL JM et al: Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed dose zidovudine and Lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:1011-9
18. BARBARO P: HIV infection, antiretroviral therapy and cardiovascular risk. *Journal of Cardiovascular Risk* 2002;9:295-300
19. WOHL DA, MC-COMSEY G, TEBAS P et al: Current Concepts in the Diagnosis and Management of Metabolic Complications of HIV Infection and Its Therapy. *CID* 2006;43:645-653
20. DUBÉ MP, STEIN JH, ABERG JA et al: Guidelines for the Evaluation and Mangement of Dyslipidemia in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Adults Receiving Antiretroviral Therapy: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *CID* 2003;37:613-627 (<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm>)
21. FLIERS E, SAUERWEIN HP, ROMIJN JA et al: HIV – associated adipose redistribution syndrome as a selective autonomic neuropathy. *Lancet* 2003;362:1758-60
22. MARTINEZ E, MOCROFT A, GARCIA-VIEJO MA et al: Risk of lipodystrophy in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors; a prospective cohort study. *Lancet* 2001;357:592-8
23. JERICÓ C, KNOBEL H, MONTERO M et al: Metabolic Syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care* 2005;1:132-7
24. SAMARAS K, WAND H, LAW 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
25. Executive Summary. 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; 285:2486-97
26. GERBER JG, ROSENKRANZ SL, FICHTENBAUM CJ et al: Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of simvastatin, atorvastatin, and pravastatin: results of AIDS clinical trials group 5108 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:307-12.
27. CALZA L, MANFREDI R, COLANGELI V et al: Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidemia. *AIDS* 2005;19:1051-8
28. DOMINGO P, LABARGA P, PALACIOS R et al: RECOVER Study Group. Improvement of dyslipidemia in patients switching from stavudine to tenofovir: preliminary results. *AIDS* 2004; 18:1475-8