Risco cardiovascular em doentes infectados por Vírus da Imunodeficiência Humana

Cardiovascular risk in Human Immunodeficiency Virus infected patients

/ E. Valadas* / S. Sousa / F. Antunes

* Emília Valadas, Clínica Universitária de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Correspondência:

Emília Valadas

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina
Universidade de Lisboa
Av. Professor Egas Moniz
1649-035 Lisboa
Portugal

Telefone: 217805274
Fax: 217976242
e-mail: evaladas@fm.ul.pt

Este trabalho faz parte da Tese de Mestrado de Sara Sousa, Mestrado em Doenças Infecciosas Emergentes, Faculdade de Medicina de Lisboa. A tese foi defendida em Junho de 2006. Sara Sousa foi financiada pela Bristol Myers Squibb. Este trabalho foi parcialmente apresentado nas 5.as Jornadas de Actualização em Doenças Infecciosas do Hospital Curry Cabral, Lisboa, 2006, no International Congress for Infectious Diseases, Lisboa, 2006 e no 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Munique, Alemanha, 2007.

/ Resumo

Introdução: Além da infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), alguns anti-retrovirais têm sido, também, associados a factores de risco "clássicos" para doença cardiovascular.

Objectivos: Quantificar o risco cardiovascular (RCV) em infectados por VIH e determinar a prevalência dos factores de RCV nesta população.

Material e métodos: Estudo transversal, que decorreu durante seis meses, em 2005, tendo sido avaliados infectados por VIH, seguidos na Consulta de Imunodepressão do Hospital Santa Maria. Recolheram-se dados demográficos sobre o tratamento anti-retroviral, tabagismo, diabetes e história familiar de doença cardíaca. Registaram-se, ainda, peso, altura, tensão arterial, glicémia, colesterol total, colesterol-HDL, -LDL e triglicéridos. O risco cardiovascular foi determinado usando a equação de Framingham.

Resultados: Dos 1340 indivíduos incluídos no estudo, 66,7% eram do sexo masculino e a média de idades era de 42,1 anos. Metade eram fumadores (49,2%), 36,0% tinham hipertensão arterial, 4,4% diabetes *mellitus*, 15,0% colesterol total >240mg/dl e 13,5% colesterol-HDL<35mg/dl. O RCV, aos 10 anos, foi de 5,2% (média), verificando-se diferenças entre indivíduos com e sem tratamento anti-retroviral (8,9% e 3,2% respectivamente; p<0,001).

Conclusões: Tabagismo, colesterol elevado e colesterol-HDL baixo foram considerados os factores associados a RCV elevado. O uso de anti-retrovirais estava associado a dislipidemia e a RCV mais elevado.

Palavras-chave: VIH, risco cardiovascular, terapêutica anti-retroviral.

/ Abstract

Introduction: Human immunodeficiency virus (HIV) infection, as well as some antiretroviral drugs, has been described to aggravate classical risk factors for cardiovascular disease.

Objective: To quantify the cardiovascular risk (CVR) in HIV infected individuals, and to determine the prevalence of the CVR factors in this population.

Material & Methods: Cross sectional study. HIV infected individuals followed-up at the HIV Clinic, Santa Maria Hospital, were included during a period of six months in 2005. Demographics, antiretroviral treatment, smoking habits, diabetes, and family history of coronary heart disease were collected from clinical notes. Results for weight, height, blood pressure, glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol, -LDL, and triglycerides were recorded. CVR was determined using the Framingham score.
Results: From the 1340 individuals included, 66.7% were male and the median age was 42.1 years. Almost half were smokers (49.2%), 36.0% had high blood pressure, 4.4% had diabetes mellitus , 15.0% had total cholesterol higher than 240mg/dl, and 13.5% had HDL-cholesterol <35mg/dl. CVR, estimated at 10 years, was 5.2% (median); differences were seen between individuals with and without antiretroviral treatment (8.9% e 3.2% respectively; p<0.001).
Conclusions: Smoking, high cholesterol, and low HDL-cholesterol were associated with a higher CVR. Use of antiretroviral drugs was significantly associated with dyslipidemia and a higher CVR.

Key words: *HIV, cardiovascular risk, antiretroviral therapy.*

/ Introdução

Na Europa, as doenças cardiovasculares (DCV) são consideradas a terceira ou a quarta causa de morte em infectados por vírus de imunodeficiência humana (VIH), logo a seguir às doenças definidoras de SIDA e às hepatites virais [1,2]. Apesar dos inquestionáveis benefícios da terapêutica antirretroviral de alta eficácia (HAART- *highly active antiretrovial therapy*), no que diz respeito à mortalidade e morbilidade associadas à infecção por VIH, este tratamento está associado a efeitos secundários, nomeadamente dislipidémia, resistência à insulina, diabetes *mellitus* e hipertensão, todos factores de risco cardiovascular (RCV) conhecidos.

O uso de inibidores da protease (IP) associa-se a dislipidémia (aumento de colesterol total, colesterol-LDL, triglicéridos e diminuição de colesterol-HDL) e a aumento do RCV, considerando-se que cada um dos IP tem diferente impacto nos lípidos séricos [3-6]. Pelo contrário, os não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NNITR) parecem ter um menor impacto nos lípidos séricos e estão associados a aumento de colesterol-HDL. Os nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NITR), em geral, afectam os níveis de lípidos em muito menor grau.

Os antirretrovirais podem afectar, também, o metabolismo da glicose e associar-se a hipertensão arterial [6,7].

Os objectivos deste estudo foram avaliar: 1) o RCV dos infectados por VIH; 2) a influência de cada um dos factores no RCV global; 3) as alterações necessárias para diminuir o RCV.

/ Material e métodos

Neste estudo transversal foram incluídos indivíduos consecutivos, infectados por VIH, seguidos na Consulta de Imunodepressão do Hospital de Santa Maria (HSM) e que, após consentimento informado, aceitaram participar no estudo. Foram excluídas do estudo as grávidas, durante o período de recolha de dados. A inclusão dos indivíduos decorreu durante um período de seis meses, de Abril a Setembro de 2005.

Na avaliação de cada indivíduo foi incluída a determinação do peso e da tensão arterial. Os indivíduos foram pesados na mesma balança e a tensão arterial foi medida no braço

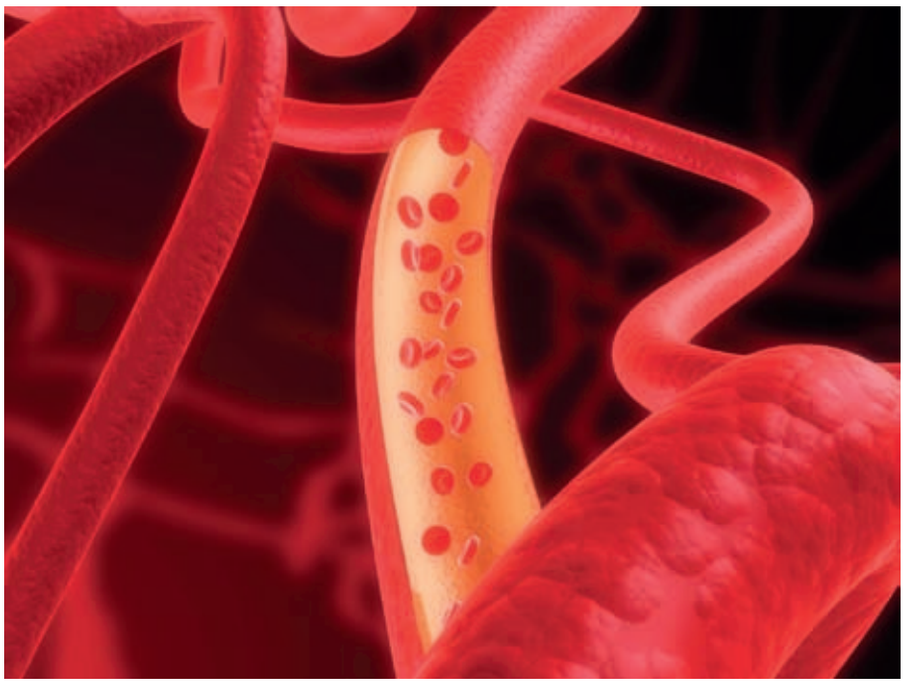
direito, na posição de sentado e após cinco minutos de repouso. Este procedimento foi comum a todos e a avaliação foi realizada pelo mesmo observador. Na mesma altura, foi, também, aplicado um questionário, onde se recolheram dados sobre a idade, sexo, local de residência, naturalidade, via de transmissão de VIH, hábitos tabágicos nos últimos seis meses, existência de diabetes *mellitus*, de antecedentes familiares ou pessoais de doença cardíaca, utilização de antidislipidémicos ou de anti-hipertensores e intensidade de actividade física praticada.

Foram considerados os valores mais recentes de colesterol total, colesterol-LDL e -HDL, triglicéridos e glicose. Os resultados laboratoriais corresponderam, na quase totalidade dos casos, a colheitas realizadas na semana anterior à recolha dos dados, já que a aplicação do questionário coincidiu com a visita médica. O esquema de terapêutica antirretroviral de cada doente, bem como a sua duração, foi confirmada através do registo informático dos Serviços Farmacêuticos do HSM.

O mesmo procedimento foi usado no grupo controlo onde se incluíram parceiros sexuais de indivíduos da Consulta de Imunodepressão, que nos seis meses anteriores tinham serologia negativa para VIH (realizada no HSM). A colheita de sangue foi efectuada no mesmo dia de aplicação do questionário.

O RCV estimado aos 10 anos foi calculado através da equação de Framingham, disponível em http://www.cybermed.jussieu.fr/Scientific/fram.eng.html, usando o programa informático *Microsoft Excel 2003*. Para esse cálculo foram introduzidos os seguintes dados: idade, sexo, tensão arterial sistólica (em mmHg), colesterol total (mg/dl), colesterol-HDL (mg/dl), a existência ou não de diabetes *mellitus*, de hábitos tabágicos nos seis meses anteriores e de tratamento para a hipertensão.

Os indivíduos foram divididos em categorias, de acordo com os esquemas de antirretrovirais com que se encontravam medicados e foram definidas cinco



categorias: 1) sem terapêutica antirretroviral (STARV) na altura do estudo; 2) regime terapêutico constituído só por NITR; 3) regime terapêutico utilizando a combinação NITR e NNITR; 4) associação de NITR com IP; 5) regime terapêutico com NITR, NNITR e IP.

Para cada uma das categorias foi calculado o RCV de cada indivíduo e o número e proporção daqueles com RCV elevado. Foi também calculado o RCV se fossem introduzidas algumas modificações, como, por exemplo, a cessação dos hábitos tabágicos, a normalização dos valores tensionais ou dos valores de colesterol total ou de colesterol-HDL. O resultado destas possíveis estratégias foi calculado, também, para cada um dos indivíduos; este resultado sobre a redução individual do RCV foi inserido no respectivo processo clínico numa folha individual, ou foi entregue, pessoalmente, ao médico assistente.

Foram definidos três níveis de RCV aos 10 anos, segundo as orientações do NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Ttreatment Program III*). Assim, o RCV foi considerado baixo se inferior a 10%, moderado se entre 10 e 20% e elevado se superior a 20%. O cálculo da proporção de indivíduos a necessitar de antidislipidémicos foi feito segundo as mesmas orientações.

As características demográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais da população em estudo foram apresentadas através de estatística descritiva. O programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciencies*), versão 13.0, foi utilizado para a análise estatística dos dados. Para identificar a existência de associações entre duas variáveis contínuas foi utilizado o coeficiente *r* de *Pearson*, em que se *r* for positivo a relação é directa e se *r* for negativo a relação é inversa. A intensidade da relação identificada por este teste é considerada forte se *r* for superior a 0,80, média se *r* estiver entre 0,41 e 0,79, e fraca se *r* for inferior a 0,40. Foi utilizado o teste One Way Anova, para identificar diferenças de comportamento das variáveis contínuas, em relação a variáveis categoriais com três ou mais níveis, como os diferentes grupos terapêuticos e os diferentes tipos de actividade física praticada. O teste *t* de ***student*** foi utilizado para identificar diferenças entre variáveis contínuas e variáveis categoriais com dois níveis, como, por exemplo, o género. Para identificar diferenças de comportamento,

das variáveis categoriais, em relação àquelas com três ou mais níveis foi utilizado o teste H de Kruskal-Wallis. O nível de significância utilizado foi de 5%, isto é, consideraram-se com significado estatístico os resultados que apresentaram o valor de *p* inferior a 0,05. Para análise comparativa entre o RCV>20% e variáveis categoriais dicotómicas (por exemplo, hábitos tabágicos), foi utilizado o teste exacto de *Fisher*. Para medir a força das associações encontradas foi calculado *Odds Ratios* (OR) e respectivos intervalos de Confiança (IC) a 95%.

O projecto teve a aprovação da Comissão de Ética do HSM.

/ Resultados

Características demográficas

A maioria dos 1340 infectados por VIH incluídos no estudo era do sexo masculino (n=907, 67,7%) e a média de idades de 42 anos (variação entre 19 e 83 anos). Cerca de três quartos eram portugueses (n=1035, 72,2%), um quinto era natural de países africanos (n=277, 20,6%) [Angola (n=102, 7,6%), Cabo Verde (n=59, 4,4%), Guiné-Bissau (n=53, 4,0%), Moçambique (n=42, 3,1%) e de outros países africanos (n=21, 1,5%)] e uma pequena proporção era originária de outros países [Brasil (n=11, 0,8%) e países Europeus (n=17, 1,4%)]. A via sexual foi o modo de transmissão da infecção por VIH mais vezes referida (n=738, 55,1%). Cerca de 15% da população estudada (n= 203, 15,1%) tinha sido infectado através da partilha de seringas, no consumo de drogas injectáveis, 67 dos indivíduos (5,0%) consideravam ter sido infectados ou por via sexual ou pela partilha de seringas, e um pequeno número (n=20, 1,5%) dizia ter sido infectado por transfusão de sangue ou por exposição acidental a produtos infectados por VIH. Um quarto dos indivíduos (n=312, 23,3%) afirmava desconhecer a via de transmissão de VIH. A data do diagnóstico de infecção por VIH, nesta população, variava entre 1984 e 2005 e, em média, estavam infectados desde há oito anos.

Distribuição da população pelos grupos terapêuticos

A maioria (n=1011, 75,4%) estava sob terapêutica antirretroviral e apenas 329 (24,6%) não estavam, na altura do estudo, sob acção dos antirretrovirais. Do total, 8,6% (n=115) estava medicada com um esquema que apenas incluía NITR, 30,5% (n=409) com NITR e IP e 34,2% (n=458) estava medicada com NITR e NNITR. Uma pequena percentagem de doentes (n=29, 2,2%) estava medicada com NITR, NNITR e IP (tabela 1).

Características demográficas de cada um dos grupos terapêuticos

A média de idades era superior no grupo medicado com uma combinação de NNITR e de IP (49 anos *versus* 42 anos, p<0,00), não havendo diferenças estatisticamente significativas, em relação à idade, entre os outros grupos terapêuticos. Embora a maioria fosse do sexo masculino em todos os grupos estudados, essa maior proporção era mais evidente no grupo daqueles medicados com IP ou com uma combinação de NNITR e IP (p=0,01). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre a respectiva origem geográfica e o esquema de terapêutica utilizado, nem entre as vias de transmissão de VIH (p=0,056). No entanto, verificaram-se diferenças no tempo de infecção por VIH entre os vários grupos terapêuticos (p<0,00). Assim, os indivíduos cuja data de infecção por VIH era conhecida há menos de um ano estavam, na sua maioria, sem terapêutica antirretroviral (tabela 1), enquanto que aqueles infectados há 10 ou mais anos estavam, na sua maioria, medicados com um esquema que incluía NNITR e IP (tabela 1). Em média, os indivíduos em tratamento antirretroviral (n=1011) estavam medicados há 34 meses com esquema terapêutico actual; encontraram-se diferenças significativas (p<0,00), consoante o grupo terapêutico, mais relevantes no grupo tratado com NITR que apresentava, em média, 49 meses de tratamento.

/ Avaliação de factores de RCV

Peso e índice de massa corporal

O índice de massa corporal (IMC) e o peso (média) nos 1340 indivíduos avaliados era de 24,12Kg/m^2 e 68,10Kg, respectivamente (tabela 2). Verificou-se existir uma relação directa (r=0,620) entre IMC e peso e mais fraca (r=0,133) entre IMC e idade (p<0,00). Não havia diferenças entre o IMC dos indivíduos do sexo masculino (24,27 Kg/m^2, n=907) e feminino (23,79Kg/m^2, n=433) (p=0,165), mas havia diferenças entre o IMC do grupo dos portugueses (23,88Kg/m^2) e o dos africanos (25,16Kg/m^2) (p=0,01). Os infectados por partilha de seringas tinham IMC e peso inferior à média geral (22,92Kg/m^2 e 66,41Kg, respectivamente) e dos restantes grupos (p<0,000 e p=0,004). O IMC não era diferente nos vários grupos terapêuticos (p=0,557), nem variava com a intensidade da actividade física (p=0,766).

Tensão arterial

A tensão arterial sistólica (TAS) era, em média, de 133,21 mmHg (tabela 2). Cerca de um terço (36,0%, n=482) apresentava TAS superior a 140 mmHg. Os valores de TAS relacionavam-se com a idade (r=0,309), com o IMC (r=0,195) e eram mais elevados nos homens do que nas mulheres (136,12mmHg e 127,11mmHg, respectivamente) (p<0,000). Não havia diferenças nos valores de TAS naqueles que praticavam actividade física de intensidades diferentes (p=0,267), nem entre portugueses e africanos (p=0,220). Quanto aos grupos terapêuticos, verificou-se que aqueles sem terapêutica antirretroviral tinham TAS de 131,41mmHg e os tratados com NNITR e IP apresentavam valores médios de 142,31mmHg (p=0,008). A tensão arterial diastólica (TAD) média era de 76,40mmHg. As mulheres apresentavam valores de 73,64mmHg e os homens de 77,72mmHg. Não se observaram diferenças entre os valores médios de TAD entre portugueses e africanos (p=0,676), entre aqueles que praticavam actividade física de diferentes intensidades (p=0,129), nem entre os com diferentes regimes terapêuticos (p=0,053). Oito por cento

TABELA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO EM CADA GRUPO TERAPÊUTICO (TARV: TERAPÊUTICA ANTI-RETROVIRAL; IP: INIBIDOR DA PROTEASE; NITR: NUCLEÓSIDO INIBIDORES DA TRANSCRIPATSE REVERSA; NNITR: NÃO NUCLEÓSIDOS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA)

	TOTAL	Sem TARV	NITR	NNITR	IP	NNITR+IP	p
número de doentes (n; %)	1340; 100	329; 24,6	115; 8,6	458; 34,2	409; 30,5	29; 2,2	
Idade [média(IQR)]	42,11 (34-49)	39,4 (31-46)	46,14 (38-54)	42,63 (35-48,25)	42,13 (35-47,50)	47,76 (39-54,5)	0,00a
Género masculino (n; %)	907; 67,7	192; 58,4	79; 68,7	319; 69,7	295; 72,1	22; 75,9	0,001b
Ano de diagnóstico da infecção por VIH [média(IQR)]	1997 (1995-2002)	2000 (1998-2004)	1997 (1995-2001)	1999 (1995-2001)	1997 (1993-2000)	1993 (1991-1995)	0,00a
Via de infecção							
– não sabe (n, %)	312; 23,3	87; 26,4	27; 23,5	108; 23,6	86;21	4; 13,8	0,056b
– via sexual (n, %)	738; 55,1	181;55	61; 53	264; 57,6	213; 52,1	19; 65,5	
– drogas injectáveis (n, %)	203; 15,1	39; 11,9	22; 19,1	62; 13,5	75; 18,3	5; 17,2	
– via sexual ou drogas injectáveis (n, %)	67; 5,0	19; 5,8	3; 2,6	15; 3,3	29; 7,1	1; 3,4	
– outros (n, %)	20; 1,5	3; 0,9	2; 1,7	9; 1,9	8; 1,5	0	
Tempo do esquema terapêutico (meses) [média(IQR)]	33,48 (12-48)	0	49,17 (12-84)	32,25 (12-48)	29,72 (6-48)	34,76 (12-48)	0,00a

IQR - intervalo inter quartil 25-75

a) Calculado através do teste One way Anova em que se p < 0,05 existem diferenças significativas entre os grupos

b) Calculado através do teste Kruskal-Wallis em que se p < 0,05 existem diferenças significativas entre os grupos

(n=108) estavam medicados com anti-hipertensores e apresentavam, em média, TAS igual a 159,11mmHg, um resultado superior ao daqueles não medicados com estes fármacos (130,94mmHg) (p<0,00). Da mesma forma, a média de valores para a TAD era de 86,26mmHg, superior à dos não medicados (75,54mmHg; p<0,00).

Colesterol e triglicéridos

Em média, o valor de colesterol total era de 194,53mg/dl e 15% (n=201) apresentavam colesterol total superior a 240mg/dl (tabela 2). O colesterol-LDL era de 112,11mg/dl, colesterol-HDL de 51,72mg/dl e 13,5% (n=181) apresentavam níveis de colesterol-HDL inferior a 35mg/dl. Colesterol total e colesterol-LDL apresentavam relação (p<0,000) directa, ainda que fraca, com a idade (r=0,221 e r=0,205) e com o IMC (r=0,117 e r=0,146) ao contrário do colesterol-HDL (p=0,464 e p=0,259), que não estava associado com estes factores. Os resultados médios de colesterol total não variavam com o género (p=0,144), nem com a naturalidade (p=0,144). No entanto, os valores de colesterol-LDL estavam, em média, mais elevados nos homens (113,81mg/dl) do que nas mulheres (108,37mg/dl) (p=0,042). O colesterol-HDL era mais elevado nas mulheres (57,91mg/dl) do que nos homens (48,77mg/dl), bem como nos africanos (56,86mg/dl) relativamente aos portugueses (50,46mg/dl) (p<0,000). Por outro lado, o colesterol total, colesterol-LDL e colesterol-HDL não revelaram diferenças entre aqueles que praticam actividade física com intensidades diferentes. Quanto aos diferentes grupos terapêuticos, os níveis de colesterol total encontravam-se significativamente mais elevados naqueles indivíduos cujos regimes terapêuticos incluam NNITR, IP ou ambos, sendo as médias de 204,83mg/dl, 200,11mg/dl, 219,4 mg/dl, respectivamente, quando comparados com os não tratados, cuja média era de 175,33 mg/dl (p<0,00). O mesmo se verificava em relação ao colesterol-LDL (p<0.00), sendo as médias de 117,80mg/dl e 115,11mg/dl nos tratados com NNITR ou com IP, respectivamente, quando comparados com os não tratados, cuja média era de 103,7mg/dl.

Na totalidade da população, a média de triglicéridos era de 172,48mg/dl e relacionava-se (p<0,000), directamente, ainda que com fraca intensidade, com a idade (r=0,115), mas não diferia relativamente à intensidade da actividade física praticada (p=0,162), nem ao IMC (p=0,105).

Os indivíduos do sexo masculino, os portugueses e os medicados com anti-retrovirais apresentavam níveis de triglicéridos superiores aos do sexo feminino (192,45mg/dl e 130,64mg/dl; p<0,000), africanos (184,31mg/dl e 125,32mg/dl, p<0,000) e aos não tratados (238,63mg/dl e 123,02mg/dl, p<0,000). Um quarto dos indivíduos (23%) apresentavam triglicéridos superiores a 200mg/dl.

Menos de 1/10 da população estudada (8,9 %; n=119) estava medicada com

TABELA 2. DISTRIBUIÇÃO DOS FACTORES DE RCV SEGUNDO O GRUPO TERAPÊUTICO

	TOTAL	Sem TARTV	NITR	NNITR	IP	NNITR+IP	p
Nº de indivíduos (n,%)	1340; 100	329; 24,6	115 ; 8,6	458; 34,1	409; 30,5	29; 2,2	
Fumadores (n, %)	659; 49,2	164; 49,8	53; 46,1	212; 46,3	217; 53,1	13; 55,2	0,318b
Diabéticos (n, %)	59; 4,4	10; 3	8; 7	16; 3,5	22; 5,4	3; 10,3	0,12b
Antecedentes familiares DC(%)	38,4	39,5	40,9	35,2	39,6	51,7	0,294b
TAS [média(IQR)]	133,21 (115-147)	131 (114,5-145)	136,93 (120-151)	134,85 (117-151)	131,12 (114-145)	142,31 (129,5-156)	0,00a
TAS > 140 mmHg (%)	36,0	23,4	9,7	37,1	26,5	3,3	0,193a
Colesterol total (mg/dl) [média(IQR)]	194,53 (162-222)	175,33 (150-202)	182,3 (152-206)	204,83 (172-233)	200,11 (166-224,5)	219,4 (176,5-254,5)	0,00a
Colesterol total >240mg/dl (%)	15	10	7	42,8	34,8	5,5	0,76a
Colesterol HDL (mg/dl) [média(IQR)]	51,72 (39-61)	47,98 (36-56,75)	49,89 (37-57)	59,49 (45-69)	48,12 (38-56)	48,9 (38-60)	0,00a
Colesterol HDL < 35mg/dl (%)	13,5	37	11,6	15,5	34,3	1,7	0,484a
Colesterol LDL (mg/dl) [média(IQR)]*	112,11 (89-135)	103,7 (82-121)	106,36 (79-129)	117,80 (91-141)	115,11 (87-140)	107,7 (75,5-142)	0,00a
Triglicéridos (mg/dl) [média(IQR)]	172,48 (88-196)	123,02 (73,50-144)	147,1 (92-171)	164,45 (82,75-193)	216,9 (110-238)	334,59 (160-471,5)	0,00a
Triglicéridos > 200 mg/dl (%)	23,1	8,6	6,1	33,2	46,0	6,1	0,416a
Glicose (mg/dl) [média (IQR)]	93,66 (81-97)	90,98 (81-94)	98,92 (83-97)	93,02 (83-99)	94,92 (81-97)	95,79 (86-104)	0,142a
IMC(Kg/m²) [média(IQR)]	24,12 (21,3-25,95)	24,28 (20,83-26,39)	24,63 (21,78-25,95)	23,77 (21,30-25,64)	24,26 (21,34-25,81)	23,70 (20,76-26,51)	0,557a
Antidislipidémicos (n, %)	119; 8,9	8; 6,7	11; 9,2	41; 34,5	50; 42,0	9; 7,6	0,00b
Antihipertensores (n, %)	108; 8,1	24; 22,2	13; 10,9	41 ;34,5	24; 20,2	6; 5,6	0,024b
Actividade física (n, %) – nenhuma	1017; 75,9	269; 81,8	84; 73,0	322; 70,3	325; 79,5	17; 58,6	0,00b
– leve	129; 9,6	21; 6,4	18; 15,7	52; 11,4	33; 8,1	5; 17,2	
– moderada	114; 8,5	17; 5,2	9; 7,8	50; 10,9	34; 8,3	4; 13,8	
– intensa	79; 5,9	22; 6,7	4; 3,5	34; 7,4	16; 3,9	3; 10,3	

IQR - intervalo inter quartil 25-75
a) Calculado através do teste One way Anova em que se $p < 0.05$ existem diferenças significativas entre os grupos.
b) Calculado através do teste Kruskal-Wallis em que se $p < 0.05$ existem diferenças significativas entre os grupos.
* omissos(n=309).

TABELA 3. QUANTIFICAÇÃO DO RCV DOS INDIVÍDUOS EM CADA GRUPO TERAPÊUTICO

	TOTAL	Sem TARTV	NITR	NNITR	IP	NNITR+IP	p
RCV > 20% (%)	4,4	11,9	10,2	39,0	33,9	5,1	0,095a
RCV ≥ 10% ≤ 20 % (%)	15,5	9,6	13,9	36,1	37,0	3,4	0,309a
RCV < 10% (%)	80,1	28,1	7,5	33,6	29,1	1,8	0,004a
RCV [média(IQR)]	5,22 (1-8)	3,22 (0-4)	6,43 (1-10)	5,46 (1-8)	5,94 (1-9)	8,93 (2-14)	0,00a

IQR - intervalo inter quartil 25-75
a) Calculado através do teste One way Anova em que se $p < 0,05$ existem diferenças significativas entre os grupos.

antidislipidémicos. Desta, 41,0% (n=50) estava medicada com IP, 34,5% (n=42) com NNITR. No grupo sem tratamento antirretroviral, apenas 6,72% (n=8) estava medicada com antidislipidémicos (p<0,00).

Glicémia e diabetes

Apenas 4,4 % dos indivíduos incluídos no estudo eram diabéticos (tabela 2). Os valores de glicose, em jejum, nestes indivíduos eram, em média, de 164,58mg/dl. Como esperado, verificou-se haver uma relação directa, embora fraca, entre hiperglicemia e idade (r=0,258), peso (r=0,159) e IMC (r=0,100) (p<0,000). A glicemia era mais elevada nos homens do que nas mulheres (95,87mg/dl e 89,05mg/dl, respectivamente) (p=0,003), não existindo diferenças significativas entre os portugueses e os africanos (p=0,089), entre aqueles que praticavam actividade física, com diferentes intensidades (p=0,834), nem entre os indivíduos medicados com diferentes regimes terapêuticos (p=0,142). No entanto, existiam diferenças significativas entre o grupo da população não tratada e o grupo dos tratados com NITR (90,98mg/dl e 98,92mg/dl, respectivamente) (p=0,005).

Hábitos tabágicos

Cerca de metade da população estudada (49,2%, n=659) era fumadora, à data da realização do estudo (figura 1), sendo a maioria do sexo masculino (74,7%, n=492).

Exercício físico

A maioria dos indivíduos (n=1017, 75,9 %) não praticava qualquer tipo de exercício físico de forma regular (figura 1). Dos restantes, 129 (9,6%) praticavam actividade física considerada leve, 115 doentes (8,5 %) faziam-no de forma moderada e 79 (5,9%) referiam praticar actividade física intensa.

Antecentes familiares de doença coronária precoce

Mais de um terço dos indivíduos (38,4%) afirmou ter antecedentes familiares de doença cardíaca, não tendo sido possível apurar se se tratava, ou não, de doença coronária precoce (figura 1).

/ Avaliação do RCV

O RCV estimado para a totalidade da população estudada, aos 10 anos e segundo a equação de Framingham, foi de 5,22%. O RCV tinha uma relação (p<0,000) directa com a idade (r=0,580) e com o IMC (r=0,115). O RCV era diferente entre homens (7,04%, n=907) e mulheres (1,04%, n=433) (p<0,000), entre africanos (3,28%, n=277) e portugueses (5,73%, n=1035), fumadores (6,41%, n=659) e não fumadores (4,06%, n=681), diabéticos (11,12%, n=59) e não diabéticos (4,94%, n=1281) (p<0,000). O mesmo acontecia com os que estavam sob terapêutica anti-dislipidémica ou não (12,00%, n=119 *versus* 4,55%, n=1221; p<0,000) e com os que tomavam, ou não, anti--hipertensores (12,29%, n=108 *versus* 4,60%, n=1232; p<0,000). Havia uma relação directa de média intensidade entre a média de RCV e os valores de colesterol total (r=0,474), colesterol-LDL (r=0,428), triglicéridos (r=0,382), glicose (r=0,210), TAS (r=0,403) e o tempo de terapêutica antirretroviral (r=0,133) (p<0,000). Pelo contrário, verificou-se existir relação inversa (r=-0,184) entre colesterol-HDL e RCV (p<0,000). Como esperado, o RCV era diferente consoante a intensidade da actividade física (p=0,022), principalmente entre os que não praticavam actividade física (5,19%, n=1017) e os que praticavam actividade física intensa (3,61%, n=79).

Detectaram-se associações significativas entre RCV elevado e hábitos tabágicos (OR=2,079; IC95%:1,19-3,60; p=0,01), diabetes (OR=4,43;IC 95%:2,06-9,51, p<0,00) e tratamento antirretroviral (OR=2,49;IC 95%:1,12-5,54; p=0,02)

Avaliação do RCV de acordo com o grupo terapêutico

O RCV era diferente nos indivíduos tratados (n=1011), independentemente do grupo terapêutico, e nos que não estavam em tratamento (n=329): 5,86% e 3,22%, respectivamente (p<0,000). Também se encontraram diferenças no RCV quando a população estudada foi dividida em grupos terapêuticos (p<0,000). Assim, era de 8,93% nos tratados com um esquema com NITR, NNITR e IP (n=29), 5,46% nos tratados com NITR e NNITR (n=458) e de 5,94% nos tratados com NITR e IP (n=409) (tabela 3).

Em 15,5% (n=208) o RCV era moderado (10%≤RCV≤20%) e em 4,40% (n=59) era elevado (>20%). Não havia diferenças entre a proporção de indivíduos com RCV moderado e RCV elevado nos vários grupos terapêuticos (p=0,095). No entanto, observámos que grande parte dos indivíduos (72,9%) com RCV >20% estava sob um regime terapêutico que incluía NNITR e IP (tabela 3). O mesmo sucedia para aqueles com RCV moderado. Deste modo, 36,1% destes pertencia ao grupo dos NNITR e 37,0% pertenciam ao grupo dos IP (total de 73%).

Alteração do RCV com mudança de alguns factores de risco

Os 659 fumadores apresentavam RCV de 6,41%. Calculou-se que este valor diminuiria para 1,93% se houvesse cessação dos hábitos tabágicos, mesmo mantendo todos os outros factores de risco. Quase metade (41,8%, n=560) apresentavam níveis de colesterol total superiores a 200mg/dl. Nestes, o RCV era de 8,19%. Se houvesse diminuição do colesterol total para valores inferiores a 200mg/dl, o RCV passaria a 5,63%. Um terço destes (36%, n=483) apresentava valores de TAS superiores a 140mmHg e, neste grupo, o RCV era de 8,10%. Se a TAS diminuísse para valores inferiores a 140mmHg, o RCV passaria a 6,95%. Um quarto destes (25,7%, n=344) apresentava níveis de colesterol-HDL inferiores a 40mg/dl e o RCV era de 6,71%. A normalização deste parâmetro (>40mg/dl) levaria à descida do RCV para 5,63%.

Avaliação do RCV em indivíduos com hábitos tabágicos, hipercolesterolemia, colesterol-HDL baixo e hipertensos

Dos 1340 indivíduos estudados, 16 eram, simultaneamente, fumadores, hipertensos (TAS >140mmHg), tinham colesterol >200mg/dl e colesterol-HDL <40mg/dl. O RCV médio destes 16

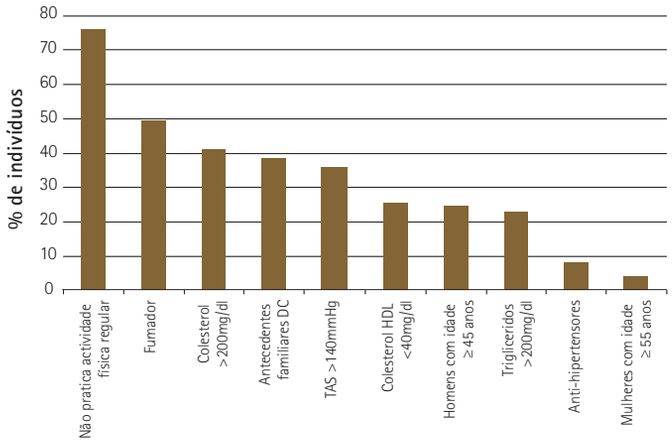


Figura 1 - Prevalência dos factores de risco mais prevalentes na população estudada.

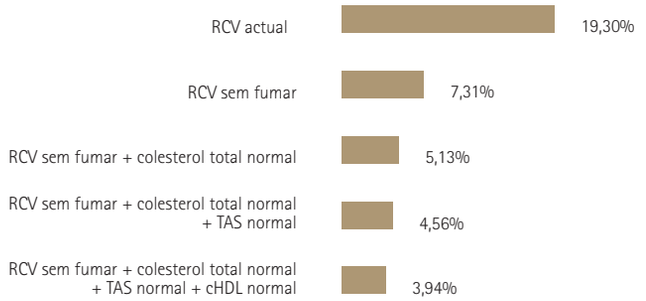


Figura 2 - Variação dos valores médios de RCV consoante a normalização de alguns factores de risco. Os dados referem-se aos dados de 16 indivíduos com vários factores de RCV em simultâneo. A suspensão dos hábitos tabágicos é alteração que mais influência teria na redução do RCV. (TAS: tensão arterial sistólica; cHDL: *colesterol high density lipoprotein*)

indivíduos, aos 10 anos, era de 19,30%. Destes, apenas dois tinham RCV reduzido, cinco tinham RCV moderado e os restantes nove tinham RCV elevado (5/9 apresentavam RCV de 30%). Se estes deixassem de fumar passariam a ter RCV de 7,31 % (figura 2). Se também regularizassem os valores de colesterol total, o RCV passaria a 5,13% e se também normalizassem o colesterol-HDL (>40mmHg), o RCV diminuiria para 4,4%. Se, além disso, a TAS passasse a <140mg/mmHg, o RCV seria 3,94% (figura 2).

Grupo controlo

No grupo controlo foram incluídos 18 indivíduos. A maioria era do sexo feminino (66,7%, n=12) e de naturalidade portuguesa (77,8%, n=14). A média de idades foi de 46 anos, cerca de metade era fumadora (44,4%, n=8) e a maioria não praticava actividade física regular (55,6%,n=10). Cerca de metade dizia ter antecedentes familiares de doença cardíaca (38,9%, n=7) e apenas um referiu diabetes *mellitus*. A média de TAS neste grupo foi de 126,33mmHg, o peso médio foi de 70,67Kg, o IMC médio foi de 27Kg/m^2, o colesterol total de 210,50mg/dl (média), o colesterol-HDL de 42,22mg/dl, os triglicéridos de 183,67mg/dl e a glicose de 92,72mg/dl. O RCV do grupo controlo (média) era de 5,28%. O RCV dos respectivos parceiros, infectados por VIH, era de 6,28% (média).

/ Discussão

A amostra estudada é representativa da Consulta de Imunodepressão do HSM, onde são regularmente seguidos cerca de 2500 infectados por VIH. Trata-se de um grupo abrangente relativamente à idade (19 aos 83 anos), à via de infecção por VIH e ao tempo conhecido de infecção (intervalo entre o momento do diagnóstico e o da realização deste estudo de 2 a 25 anos). A maioria das infecções ocorreu por via sexual, o que está de acordo com os dados nacionais[8,9]. O facto de cerca de um quinto da população estudada ser originária de países de língua oficial portuguesa reflecte a elevada taxa de imigrantes desses países.

A escolha do grupo controlo baseou-se na hipótese de que os dois grupos de indivíduos, infectados e não infectados por VIH, seriam compáraveis, em termos de características demográficas e do estilo de vida. Sendo a existência ou não de infecção por VIH uma das diferenças entre os dois grupos, qualquer diferença encontrada no que diz respeito ao RCV poderia presumir-se como da responsabilidade da infecção por VIH, com ou sem tratamento. No entanto, não se encontraram diferenças significativas entre o grupo controlo e os respectivos parceiros infectados por VIH, nem entre o grupo controlo e os infectados, mas não tratados.

Os hábitos tabágicos, presentes em cerca de metade dos indivíduos, em qualquer dos grupos estudados, e a ausência de exercício físico regular em cerca de três quartos da população infectada por VIH são importantes factores de RCV. Embora estes tenham contribuído, em grande parte, para o elevado RCV encontrado neste estudo, são factores não agravados pela infecção por VIH, nem pela terapêutica antirretroviral e, mais importante, são potencialmente modificáveis.

A hipertensão arterial, também factor modificável, foi constatada em cerca de um terço dos indivíduos, mas menos vezes nos indivíduos sem terapêutica antirretroviral, o que está de acordo com outros trabalhos já publicados [10]. Contrariamente a outros estudos que referem haver associação entre hipertensão arterial e uso de IP, na amostra estudada não se verificou qualquer associação entre estas duas variáveis [11-13].

Níveis elevados de colesterol >240mg/dl e de triglicéridos >200mg/dl foram, também, mais vezes encontrados nos indivíduos em terapêutica antirretroviral, especialmente quando o esquema terapêutico incluía IPs (colesterol elevado 3,5 e triglicéridos elevados seis vezes mais frequentes naqueles tratados com IPs quando comparado com os indivíduos sem terapêutica antirretroviral), resultados que indivíduos estão, também, de acordo com os de outras séries [14-16]. Quanto à possibilidade de ser a própria infecção por VIH uma das causas importantes de aumento dos lípidos séricos,

os resultados deste trabalho não parecem apoiar essa hipótese, já que os indivíduos do grupo controlo, não infectados, apresentam RCV semelhante aos infectados por VIH mas sem terapêutica antirretroviral.

A proporção de indivíduos submetidos a antidislipidémicos era muito menor no grupo dos indivíduos sem terapêutica antirretroviral (8/329), em comparação com o grupo em tratamento (111/1011). Estes resultados mostram que o perfil lipídico dos indivíduos não tratados, mais favorável, não foi enviesado pelo tratamento com antidislipidémicos.

Os portugueses e os homens apresentaram valores de triglicéridos superiores aos africanos e às mulheres, o que, pelo menos parcialmente, poderá ser explicado por diferentes estilos de vida. Tal como esperado, os níveis de triglicéridos estavam significativamente mais elevados em indivíduos tratados com IP. A importância dos triglicéridos no cálculo do RCV é, ainda, um assunto controverso, além de que não estão incluídos na equação de Framingham, que utilizámos para a avaliação de RCV [17].

O uso da equação de Framingham, para o cálculo do RCV, pode ser controverso. Um dos argumentos relaciona-se com o facto desta equação se basear em indivíduos não infectados por VIH e por não se aplicar a determinadas populações ou etnias. No entanto, este continua a ser o método usado na maioria dos trabalhos para o cálculo do RCV e, também, é o método sugerido pelas recomendações do NCEP ATPIII [18-24].

Cerca de um quinto dos infectados por VIH apresentava RCV moderado ou elevado. O RCV médio de um indivíduo tratado com antirretrovirais era o dobro do RCV médio de um indivíduo não tratado (5,86% e 3,22 %).

A prevalência de diabetes *mellitus* foi o dobro da encontrada no estudo D:A:D (4,4% e 2,5% respectivamente), o que também deve reflectir a baixa taxa de indivíduos em exercício físico regular e o IMC da população estudada. Tal como esperado, havia uma maior percentagem de diabéticos no grupo tratado com IP [5,25].

As principais contribuições deste estudo são a identificação dos factores de RCV nesta população e a possiblidade de encontrar estratégias para a alteração dos factores modificáveis, de forma a reduzir o RCV individual. A possibilidade de alterar factores de RCV clássicos foi já analisada noutros trabalhos [6,26,27]. Estes resultados são ainda mais importantes nos indivíduos que apresentam vários factores de RCV, em simultâneo (figura 2).

A medida com mais impacto na redução do RCV foi, sem dúvida, cessação dos hábitos tabágicos, seguida da normalização do colesterol. A regularização dos outros factores teve um menor impacto na redução do RCV.

Estimou-se que cerca de 8,3% (n=111) da população estudada necessite de tratamento para a dislipidémia, excluindo os que já estavam sob esta terapêutica. É recomendado que o tratamento da dislipidémia, em indivíduos infectados por VIH, se baseie nas orientações do NCEP-ATPIII [21,24].

Em alguns casos, poderá ser necessário considerar a alteração do esquema de terapêutica antirretroviral, de forma a poder diminuir o RCV, num determinado indivíduo, quando o seu aumento depende, sobretudo, de níveis elevados de colesterol. Algumas estratégias têm sido usadas, como optar por fármacos NNITR em vez de IP, ou optar por IP com menor impacto no perfil lipídico sem, no entanto, comprometer a eficácia terapêutica [28-40]. Acima de tudo, é importante incentivar os infectados por VIH a adoptar ou manter um estilo de vida saudável e interromper o tabagismo.

À medida que os infectados por VIH pertencem a faixas etárias mais elevadas e, também, por isso, apresentam RCV mais elevado, a escolha de um esquema de terapêutica antirretroviral deve ter sempre em atenção este aspecto.

/ Bibliografia

1. Bergersen BM, Tonstad S, Bruun JN, Sandvir L. "Elevated Framingham risk score in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy: results from Norwegian study of 721 subjects". *Eur J Clin Microbiol Inf Dis* 2004; 23: 625-30.

2. Groover S, Coupal L, Gilmore N, Mukherjee J. "Impact of dyslipidemia associated with highly active antiretroviral therapy (HAART) on cardiovascular risk and life expectancy". *Am J Cardiol* 2005; 95:586-91.

3. Iloeje UH, Yuan Y, L'Italien G, Mauskopf J, Holmberg SD, Moorman AC, *et al.* "Protease inhibitor exposure and increased risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients". *HIV Med* 2005; 6: 37-44.

4. Wood R, Phanuphapk P, Cahn P, Pokrovsky V, Rozenbaum W, Pantaleo G, *et al.* "Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir". *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36: 684-92.

5. Mustafam AN, Parker RA, O'Mara E, Grasela DM, Currie A, Sally LH, *et al.* "The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and liponavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults". *AIDS* 2004; 18: 2137-44.

6. Thiebaut R, El-Sadr WR, Friis-Moller N, Rickenbach M, Reiss P, Monforte AD, *et al.* "Predictors of hypertension and changes of blood pressure in HIV-infected patients". *Antivir Ther* 2005;10(7):811-23.

7. El-Sadr WM, Mullin CM, Carr A, Gibert C, Rappoport C, Visnegarwala F, *et al.* "Effects of HIV disease on lipid, glucose and insuline levels: results from a large antiretroviral-naïve cohort". *HIV Med* 2005;6:114-21.

8. Paixão MT. Centro de Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis. Em colaboração com a Comissão Nacional de Luta Contra a SIDA. 2005 Infecção VIH/SIDA: a situação em Portugal a 30 de Junho de 2005.

9. UNAIDS/WHO. 2005. AIDS epidemic update, December 2005 – Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). World Health Organization (WHO).

10. Hsue P, Waters D. "What a cardiologist needs to know about patients with immunodeficiency virus infection?" *Circulation* 2005; 112: 3947-57.

11. Cattelan AM, Trevenzoli M, Sasset L, Rinaldi L, Balasso V, Cadrobbi P. "Indinavir and systemic hypertension". *AIDS* 2001;15: 805-7.

12. Palacios R, Santos J, García A, Castells E, González M, Ruiz J, *et al.* "Impact of highly active antiretroviral therapy on blood pressure in HIV-infected patients. A prospective study in a cohort of naive patients". *HIV Med* 2006; 7:10-5.

13. Sattler F, Qian D, Louie S, Johnson D, Briggs W, DeQuattro V, *et al.* Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy. AIDS 2001;15: 2001-10.

14. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D; the Clinical epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inibitor therapy in HIV-infected men. AIDS 2003; 17: 2479-86.

15. Tsidoras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodistrofy: 5-year cohort study. Arch Intern Med 2000; 160: 2050-6.

16. Holmberg S, Moorman A, Williamson J, Tong T, Ward J, Wood K, *et al.* and the HIV Outpatient study (HOPS) investigators. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. Lancet 2002; 360:1747-8.

17. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. Circulation 2002;105:310-5.

18. Cascant P, Ribera A, Moral I, Permanyer G. Usefulness of coronary risk assessment using the equation of the Framingham study: a case control study. Med Clin (Barc) 2003;121(9): 327-30.

19. Cappuccio F, Oakesshott P, Strazzullo P, Kerry M. Application of Framingham risk estimates to ethnic minorities in United Kingdom and implications for primary prevention of heart disease in general practice: cross sectional population based study. BMJ 2002;325:1271-4.

20. D'Agostino R, Grundy S, Sullivan L, Wilson P. Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores. JAMA 2001; 286:180-7.

21. Dubé M, Stein J, Aberg J, Fichtenbaum C, Gerber J, Tashima K, *et al.* for the Adults AIDS Clinical Trials Group Cardiovascular Subcommittee. Guidelines for the evaluation and management 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 Adult AIDS Clinical Trials Group. Clin Infect Dis 2003; 37: 613-27.

22. Empana JP, Ducimetière P, Arveiler D, Ferrières J, Evans A, Ruidavets B, *et al.* on behalf of the PRIME Study Group. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study.Eur Heart J 2003; 24: 1903-11.

23. Marrugat J, D'agostino R, Sullivan L, Elousa R, Wilson P, Ordovas J, *et al.* An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. J Epidemiol Community Health 2003; 57: 634-8.

24. 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). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. JAMA 2001; 285: 2486-97.

25. Rudorf D, Krikorian S. Adverse effects associated with antiretroviral therapy and potential management strategies. J Pharm Practice 2005; 18(4): 258-77.

26. Kuulasmaa K, Thundstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, *et al.* Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. Lancet 2000; 355: 675-87.

27. Sharrett AR, Ballanntyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, *et al.* Coronary heart diseases prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein (a), apolipoprotein A-I and B, and HDL density subfractions: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation 2001; 104:1108-13.

28. Galli M, Ridolfo AL, Adoni F, Gervasoni C, Ravasio L, Corsico L, *et al.* Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1 infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 29:21-31.

29. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Rouviere O, Bruno F, Avellaneda R, *et al.* Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. AIDS 2000; 14: 37-49.

30. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, *et al.* Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. JAMA 2003; 289: 2878-82.

31. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiébaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, *et al.* Cardiovascular disease risk factors in HIV patients- association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. AIDS 2003; 17: 1179-93.

32. Teófilo E. Alterações lipídicas na infecção por VIH. Lisboa: Permanyer Portugal; 2005. p.6-15.

33. Savès M, Chêne G, Ducimetière P, Leport C, Le Moal G, Amouyel P. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. Clin Infect Dis 2003; 37: 292-8.

34. David MH, Hormung R, Fitchenbaum CJ. Ischemic cardiovascular disease in persons with human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 2002; 34: 98-102.

35. d'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, Reiss P, Weber R, Kirk O, *et al.* Cardio and cerebrovascular events in HIV-infected persons. AIDS 2004; 18: 1811-87.

36. van der Valk M, Kastelein JP, Murphy RL, van Leth F, Katlama C, Horban A, *et al.* Nevirapine-containning antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results is an anti-atherogenic lipid profile. AIDS 2001; 15: 2407-14.

37. Dubé M, Stein J, Aberg J, Fichtenbaum C, Gerber J, Tashima K; the Adults AIDS Clinical Trials Group Cardiovascular Subcommittee. Guidelines for the Evaluation and Management 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 Adult AIDS Clinical Trials Group. Clin Infect Dis 2003; 237: 613-27.

38. Hetherington S, McGuirck S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B, *et al.* Hypersensitivity reactions during therapy with nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. Clin Ther 2001; 23: 1603-14.

39. Kontorinis N, Dieterch D. Toxicity of non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. Semin Liver Dis 2003; 23: 173-82.

40. Sanne I, Piliero P, Squires K, Thiry A, Schnittman S. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in anti-retroviral-naïve subjects. J Acquir Immune Defic Syndr 2003;32:18-29.