



ARTIGO DE REVISÃO

## Patologia cardiovascular associada ao vírus da imunodeficiência humana



Luísa Amado Costa\*, Ana G. Almeida

*Clínica Universitária de Cardiologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal*

Recebido a 11 de junho de 2014; aceite a 8 de março de 2015  
Disponível na Internet a 8 de julho de 2015

### PALAVRAS-CHAVE

Doença cardiovascular;  
Terapêutica antirretroviral;  
Hipertensão Pulmonar;  
Lipodistrofia;  
Vasculopatia;  
Vírus da imunodeficiência humana

### KEYWORDS

Cardiovascular disease;  
Antiretroviral therapy;

**Resumo** As manifestações cardiovasculares da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) modificaram-se significativamente com a introdução dos regimes de terapêutica antirretroviral de elevada potência (HAART). Por um lado, a HAART modificou o curso da doença VIH, com o prolongamento da sobrevivência dos doentes VIH-infetados. Complicações cardiovasculares da infeção VIH, como a miocardite, foram reduzidas. Por outro lado, a HAART tem sido associada ao aumento da prevalência de doenças arteriais periféricas e coronárias. Com o aumento da longevidade dos indivíduos VIH-infetados, efeitos a longo prazo, como a doença cardiovascular, estão a emergir como questões de saúde proeminentes nesta população. No presente artigo de revisão, discutiremos a patologia cardiovascular associada ao VIH, focando-nos na epidemiologia, etiopatogénese, diagnóstico, prognóstico, abordagem e terapêutica. A importância do envolvimento cardiovascular em doentes não tratados pelas novas terapêuticas é ainda uma realidade em situações como o não cumprimento da terapêutica, o início tardio da terapêutica ou o acesso limitado à HAART nos países em desenvolvimento. Assim, descreveremos as consequências cardiovasculares nos doentes não tratados e o potencial efeito da terapêutica antirretroviral na sua regressão, e as consequências metabólicas e implicações cardiovasculares dos regimes HAART nas pessoas infetadas pelo VIH.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

### Cardiovascular disease associated with human immunodeficiency virus: A review

**Abstract** The cardiovascular manifestations of human immunodeficiency virus (HIV) infection have changed significantly following the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens. On one hand, HAART has altered the course of HIV disease, with longer

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [analuisamado@hotmail.com](mailto:analuisamado@hotmail.com) (Amado Costa L.).

Pulmonary hypertension; Lipodystrophy; Vasculopathy; Human immunodeficiency virus

survival of HIV-infected patients, and cardiovascular complications of HIV infection such as myocarditis have been reduced. On the other hand, HAART is associated with an increase in the prevalence of both peripheral and coronary arterial disease. As longevity increases in HIV-infected individuals, long-term effects, such as cardiovascular disease, are emerging as leading health issues in this population. In the present review article, we discuss HIV-associated cardiovascular disease, focusing on epidemiology, etiopathogenesis, diagnosis, prognosis, management and therapy. Cardiovascular involvement in treatment-naive patients is still important in situations such as non-adherence to treatment, late initiation of treatment, and/or limited access to HAART in developing countries. We therefore describe the cardiovascular consequences in treatment-naive patients and the potential effect of antiretroviral treatment on their regression, as well as the metabolic and cardiovascular implications of HAART regimens in HIV-infected individuals.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

BCC	Bloqueador dos canais de cálcio
DCI	Doença cardíaca isquémica
DCV	Doença cardiovascular
DDVE	Disfunção diastólica ventricular esquerda
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DP	Derrame pericárdico
EACS	Sociedade Clínica Europeia para a SIDA
EI	Endocardite infecciosa
EM	Enfarte do miocárdio
ETT	Ecocardiografia transtorácica
EUA	Estados Unidos da América
HAART	Terapêutica antirretroviral de elevada potência
HAP	Hipertensão da artéria pulmonar
HAP-VIH	Hipertensão da artéria pulmonar relacionada com o vírus da imunodeficiência humana
HTA	Hipertensão arterial
IC	Insuficiência cardíaca
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
iNOS	Sintetase do óxido nítrico induzida
IP	Inibidor da protease
ITRN	Inibidor da transcriptase-reversa análogo dos nucleósidos
ITRNN	Inibidor da transcriptase-reversa não-análogo dos nucleósidos
LD	Lipodistrofia
LD-VIH	Lipodistrofia associada ao vírus da imunodeficiência humana
LNH	Linfoma não-Hodgkin
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> metilino-resistente
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
QTc	QT corrigido
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SK	Sarcoma de Kaposi
TAR	Terapêutica antirretroviral
VE	Ventricular esquerda
VIH	Vírus da imunodeficiência humana

#### List of Abbreviations

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ART	antiretroviral therapy

CCB	calcium channel blocker
CHF	congestive heart failure
CVD	cardiovascular disease
DM	<i>diabetes mellitus</i>
EACS	European AIDS Clinical Society
HAART	Highly active antiretroviral therapy
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HF	heart failure
HTN	arterial hypertension
IE	infectious endocarditis
IHD	ischemic heart disease
iNOS	inducible nitric oxide synthase
KS	Kaposi's sarcoma
LD	lipodystrophy
LD-HIV	Human Immunodeficiency Virus associated - lipodystrophy
LV	left ventricular
LV-DD	left ventricular diastolic dysfunction
MI	myocardial infarction
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
NHL	non-Hodgkin lymphoma
NNRTI	non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors
NRTI	nucleoside reverse-transcriptase inhibitors
NYHA	New York Heart Association
PAH	pulmonary arterial hypertension
PAH-HIV	Human Immunodeficiency Virus-related pulmonary arterial hypertension
PE	pericardial effusion
PI	protease inhibitor
QTc	corrected QT
TTE	transthoracic echocardiography
U.S.A.	United States of America

## Introdução

O vírus da imunodeficiência humana (VIH) é um retrovírus com tropismo para células expressoras de CD4. Em 2012, os VIH-seropositivos eram estimados em 35,3 milhões<sup>1</sup>.

A introdução da terapêutica antirretroviral de elevada potência (HAART) prolongou a sobrevivência dos VIH-seropositivos, convertendo a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) numa patologia crónica.

A análise retrospectiva das causas de morte em 13 *cohorts* VIH-1 na Europa e EUA, que começaram terapêutica antirretroviral (TAR) durante 1996-2006, reportou diminuição da mortalidade por causas associadas à SIDA e aumento da mortalidade por causas associadas ao envelhecimento, incluindo neoplasias não associadas à SIDA e doença cardiovascular (DCV) (7,9% da mortalidade, da qual 40% por enfarte do miocárdio [EM]/doença cardíaca isquémica [DCI]), sugerindo que o processo de envelhecimento se tornará num fator dominante na mortalidade VIH-1 na próxima década<sup>2</sup>.

As consequências cardiovasculares da infeção VIH são distintas consoante se consideram os períodos pré-HAART e pós-HAART. A introdução de HAART conduziu a uma modificação das manifestações cardiovasculares.

A importância do envolvimento cardiovascular em doentes não tratados é ainda atualmente uma realidade em indivíduos que não cumprem a terapêutica, indivíduos tratados tardiamente ou nos países onde a TAR não se encontra plenamente disponível. Assim, descreveremos as consequências cardiovasculares nos VIH-seropositivos não tratados e o potencial efeito da terapêutica na sua regressão, seguindo-se as manifestações resultantes da HAART.

## Envolvimento cardiovascular pela infeção pelo vírus da imunodeficiência humana

### Miocardiopatia

As miocardiopatias associadas à infeção VIH são de quatro tipos: miocardite, miocardiopatia hipocinética (particularmente nos estádios avançados da infeção), miocardiopatia dilatada, disfunção sistólica ventricular esquerda (VE) limitada<sup>3</sup>.

**Miocardite:** estudos pré-HAART reportaram elevadas prevalências de miocardite, atingindo até 52% dos doentes<sup>4</sup>. A miocardite aguda pode determinar insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e arritmias. As miosites são comuns nesta população, sendo a mioglobina menos específica como marcador de lesão miocárdica<sup>5</sup>. Clínica, fatores de risco (drogas e/ou antirretrovirais) e exames complementares participam no diagnóstico. O *gold standard* no diagnóstico de miocardite é a biópsia endomiocárdica<sup>6</sup>.

**Miocardiopatia dilatada:** no período pré-HAART, a incidência reportada de miocardiopatia dilatada VIH-associada variava entre 8%<sup>7</sup> e 35%<sup>8</sup>. Na era HAART foi reportada redução da prevalência de miocardiopatia nos países desenvolvidos<sup>9</sup>, possivelmente devido à diminuição da replicação viral, redução da incidência de miocardite e prevenção de infeções oportunistas. Nos países em desenvolvimento, com menor acesso à TAR, a miocardiopatia é um problema significativo; um estudo prospetivo no Ruanda reportou uma prevalência de miocardiopatia dilatada de 17,7%<sup>10</sup>.

Propõe-se uma patogénese multifatorial, podendo estar associada a: infeção miocárdica pelo VIH<sup>7</sup>; imunodepressão<sup>3,10</sup>; défices nutricionais<sup>10</sup>; alterações difusas-regressivas<sup>11</sup>; autoimunidade cardíaca<sup>12</sup>; endocardite

infecciosa (EI); coinfeção com vírus cardiotrópicos<sup>7</sup>; ação de citocinas<sup>11</sup>; cardiotoxicidade de certos fármacos, como zidovudina<sup>13</sup>.

Clinicamente é frequentemente assintomática ou inespecífica, podendo os sintomas de insuficiência cardíaca (IC) ser mascarados por patologias concomitantes. O ecocardiograma é o método de eleição na avaliação da função ventricular.

A miocardiopatia está associada ao aumento de mortalidade, conduzindo a progressão da disfunção VE à IC. A importância da disfunção ventricular é demonstrada pela menor sobrevivência de doentes com miocardiopatia que faleciam por SIDA (era pré-HAART), comparativamente a doentes com função cardíaca conservada num estágio similar de infeção (101 *versus* 472 dias)<sup>14</sup>.

Barbaro et al. estudaram a influência do desenvolvimento de encefalopatia no curso clínico da miocardiopatia associada ao VIH e observaram que doentes com encefalopatia tinham maior probabilidade de falecer de ICC<sup>15</sup>. O VIH pode persistir em células-reservatório no miocárdio e córtex cerebral mesmo após TAR, as quais poderão libertar cronicamente citocinas citotóxicas, contribuindo para a lesão progressiva nestes órgãos. Antagonistas de citocinas ou de sintetase do óxido nítrico induzida (iNOS), ou inibidores da apoptose poderão ser úteis na redução da lesão celular induzida pela libertação crónica de citocinas citotóxicas e pela ativação de iNOS por essas células-reservatório<sup>15</sup>. Contudo, são necessários mais estudos para avaliação da potencial aplicação destas terapêuticas.

Geralmente, são recomendados regimes de tratamento *standard* de IC para VIH-seropositivos com miocardiopatia dilatada e ICC<sup>5</sup>. Inibidores da enzima conversora da angiotensina podem ser mal tolerados pela baixa resistência vascular sistémica associada a diarreia, infeção ou desidratação<sup>5</sup>. Digoxina pode ser adicionada à terapêutica de doentes com sintomas persistentes ou fibrilhação auricular com resposta ventricular rápida<sup>5</sup>. Num doente euvolémico, um beta-bloqueante pode ser iniciado pelos efeitos benéficos nos níveis circulantes de citocinas<sup>16</sup>. Há pouca evidência de que a HAART possa ter efeito benéfico; a sua administração poderá reduzir a incidência de doença cardíaca ao prevenir infeções oportunistas.

### Disfunção diastólica

Foram reportadas elevadas prevalências de disfunção diastólica ventricular esquerda (DDVE) em VIH-seropositivos<sup>3,17-19</sup> (36%<sup>18</sup> a 55,7%<sup>3</sup>), apesar de haver estudos contraditórios<sup>20</sup>.

Foram detetadas anomalias cardíacas subclínicas num estágio precoce da infeção VIH, independentemente da TAR, sugerindo que o VIH *per se* possa desempenhar um papel na génese da disfunção diastólica<sup>18</sup>. Fatores de risco tradicionais foram fortemente associados a anomalias do relaxamento diastólico<sup>17</sup>.

Frequentemente surge em indivíduos assintomáticos, paucisintomáticos ou nos quais os sintomas são enquadrados noutras patologias. A ecocardiografia permite uma avaliação fiável e não invasiva das funções sistólica e diastólica VE e o despiste dum atingimento miocárdico num estágio

subclínico em VIH-seropositivos<sup>3</sup>. Contudo, em assintomáticos, poderá ser prematuro recomendar rastreios de rotina<sup>19</sup>.

Não é claro se VIH-seropositivos requerem terapêuticas específicas para controlar ou prevenir a disfunção cardíaca, podendo a redução da inflamação VIH-associada com TAR ser uma opção razoável, apesar do benefício do tratamento na função cardíaca não estar provado<sup>19</sup>.

### Endocardite infecciosa

Estudos da era pré-HAART reportaram aumento do risco de EI em VIH-seropositivos. Foi reportado um decréscimo na sua incidência entre os períodos pré-HAART e HAART, de 20,5 por 1000 pessoas-ano para 6,6 por 1000 pessoas-ano<sup>21</sup>.

Os fatores de risco mais fortemente associados a EI foram toxicod dependência intravenosa<sup>21,22</sup> e imunodepressão marcada<sup>21</sup>. Nalguns estudos, *Staphylococcus aureus* foi o agente mais frequente em VIH-seropositivos<sup>21-23</sup>, com maior frequência de atingimento da válvula tricúspide<sup>23</sup>. Em VIH-seropositivos com bacteriemia *Staphylococcus aureus* metilino-resistente (MRSA), o MRSA da comunidade foi significativamente associado a prevalência aumentada de EI<sup>24</sup>.

Doentes podem apresentar febre, perda ponderal, pneumonia e/ou meningite coexistentes. Ecocardiografia transtorácica (ETT), complementada pela ecocardiografia transesofágica, é fundamental para confirmação do diagnóstico e orientação terapêutica.

O envolvimento do coração esquerdo e a imunodepressão grave (CD4 < 200/mm<sup>3</sup>) foram associados a maior mortalidade<sup>22,23</sup>. Gebo et al. reportaram recorrência e mortalidade elevadas no primeiro ano pós-EI, recomendando um seguimento mais apertado, especialmente nos doentes acima dos 40 anos<sup>21</sup>.

A antibioterapia é frequentemente eficaz. A cirurgia é indicada em doentes selecionados.

### Derrame pericárdico

O derrame pericárdico (DP) é relativamente comum nesta população. O tamponamento cardíaco é raro<sup>25</sup>. Na era pré-HAART foi reportada uma incidência anual de DP de 11% em indivíduos com SIDA<sup>25</sup>. Na era HAART foi reportada uma incidência de 0,25% em VIH-seropositivos<sup>26</sup>.

Possíveis etiologias do DP nesta população incluem: infeções oportunistas<sup>27</sup>, neoplasias como sarcoma de Kaposi (SK) e linfoma não-Hodgkin (LNH)<sup>25</sup>, tuberculose, hipoalbuminemia<sup>25</sup>, idiopático, *capillary leak syndrome* nos estádios finais da doença<sup>25</sup>.

Estudos prévios reportaram que o envolvimento pericárdico era frequentemente um achado ecocardiográfico clinicamente não suspeitado e que a maioria dos DP eram pequenos<sup>8,25</sup> e raramente progressivos<sup>25</sup>, não estando habitualmente indicada uma investigação exaustiva<sup>25</sup>. Grandes DP sintomáticos ocorrem, contudo, e podem requerer avaliação e terapêutica agressivas<sup>25</sup>. Dispneia, intolerância ao exercício ou edema devem conduzir à investigação por ETT<sup>26</sup>.

O DP pode ser um marcador de infeção VIH no estágio terminal<sup>25</sup>, mas raramente é causa de morte<sup>27</sup>. Contudo, foi associado a menor sobrevida<sup>8,25</sup>.

### Hipertensão pulmonar

A hipertensão da artéria pulmonar relacionada com VIH (HAP-VIH) apresenta manifestações clínicas, laboratoriais, imagiológicas e patológicas semelhantes às da HAP idiopática<sup>28</sup>.

Na era pré-HAART foram reportadas incidências de hipertensão pulmonar de 0,5% em VIH-seropositivos<sup>29</sup>. Um estudo prospetivo da era HAART reportou uma prevalência de HAP de 0,46% em VIH-seropositivos<sup>30</sup>. HAP-VIH pode surgir em todos os estádios da doença VIH e todos os grupos em risco podem ser atingidos<sup>31</sup>. As principais características de VIH-seropositivos diagnosticados com HAP apresentadas numa revisão sistemática recente<sup>28</sup> foram: idade média dos doentes 35 ± 9,6 anos; sexo masculino (59%); os principais fatores de risco para contrair infeção VIH foram uso de drogas injetáveis (49%) e relações sexuais entre indivíduos do sexo masculino (21%); contagem média de células CD4 no momento do diagnóstico de HAP 352 ± 304 células/microlitro; diagnóstico de SIDA em 53%; hepatite B em 12%; hepatite C em 14%; tempo médio entre diagnóstico da infeção VIH e diagnóstico de HAP 4,3 ± 4,0 anos.

A vasculopatia subjacente é uma doença angioproliferativa grave. A doença veno-oclusiva pulmonar é relativamente rara<sup>29,31,32</sup>. O desenvolvimento da disfunção vascular pulmonar resulta provavelmente da ação de fatores de risco como infeções virais, autoimunidade, drogas ou toxinas, possivelmente atuando numa suscetibilidade genética subjacente<sup>32</sup>. A inflamação parece desempenhar um papel mais ativo na patogénese da HAP-VIH que na HAP idiopática<sup>32</sup>.

O diagnóstico requer a confirmação da hipertensão pulmonar, da infeção VIH e a exclusão doutras causas de hipertensão pulmonar<sup>33</sup>. Deve ser evocado perante uma dispneia inexplicada<sup>30,31</sup>. Sintomas reportados à altura do diagnóstico por Janda et al. foram dispneia (93%), edema maleolar (18%), síncope (13%), fadiga (11%), tosse (8%) e toracalgia (6%)<sup>28</sup>. A ecocardiografia deve ser realizada em doentes com dispneia inexplicada para detetar complicações cardiovasculares associadas ao VIH<sup>34</sup>. O cateterismo do coração direito é o *standard* para diagnosticar HAP e para avaliar o estado hemodinâmico e a resposta ao tratamento<sup>35</sup>.

O desenvolvimento de HAP associa-se a pior prognóstico. O prognóstico é especialmente desfavorável nas classes funcionais NYHA III-IV com sobrevivência a três anos de 28%<sup>36</sup>. Doentes com HAP-VIH frequentemente morrem de condições relacionadas com a HAP<sup>28,35,36</sup>. A complicação mais comum é a IC direita<sup>28</sup>.

Não existindo terapêutica curativa, o objetivo é melhorar a classe funcional do doente.

O tratamento convencional dirige-se ao controlo das suas consequências e é similar para todas as formas de hipertensão pulmonar<sup>33</sup>. Na descompensação cardíaca direita, restrição hidrossalina e diuréticos devem ser utilizados cautelosamente para não diminuir excessivamente o volume intravascular. Utilizam-se agentes inotrópicos em doentes que os requeiram e oxigénio domiciliário em doentes com hipoxemia crónica<sup>33</sup>. A anticoagulação não é rotineiramente recomendada pelo aumento do risco de hemorragia, questões de adesão à terapêutica e interações medicamentosas<sup>34</sup>. Bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) não foram recomendados nestes indivíduos<sup>34</sup>.

Existem poucos estudos nesta população relativamente à terapêutica específica da HAP, sendo fundamental a realização futura de ensaios aleatorizados bem-controlados, com maiores amostras populacionais. A administração de sildenafil é debatida por interagir com inibidores da protease (IP). Segundo Galie et al., se for utilizado sildenafil, a dose deve ser ajustada se coadministrados ritonavir e saquinovir<sup>34</sup>.

Há dados contraditórios relativamente à eficácia da HAART no tratamento da HAP<sup>37-39</sup>.

A infecção VIH é geralmente considerada um critério de exclusão para transplante pulmonar, apesar de alguns centros ter sido implementado um programa específico<sup>34</sup>.

### Disfunção autonómica

Foi demonstrado o envolvimento do tónus autonómico cardiovascular na doença VIH avançada. Análise espectral da variabilidade do ritmo cardíaco revelou disfunção autonómica global grave em doentes com SIDA sem evidência clínica ou ecocardiográfica de doença cardíaca, tendo sido sugerido este processo como possível mecanismo de arritmogénese<sup>40</sup>. Observou-se que VIH-seropositivos sob TAR (durante mais de 44 meses) apresentavam frequência cardíaca aumentada em repouso e diminuição da variabilidade de curto prazo da frequência cardíaca, indicativo de disfunção parassimpática<sup>41</sup>. Contudo, um estudo prospetivo recente sugere que a TAR possa não contribuir para alterações a curto prazo na função autonómica em indivíduos saudáveis precocemente no curso da doença<sup>42</sup>.

### Neoplasias cardíacas

A introdução de HAART conduziu a reduções significativas nas incidências de SK e LNH<sup>43</sup>; no período pré-HAART foi reportado um aumento de risco de SK e LNH em indivíduos com SIDA<sup>44</sup>. Ambas estas neoplasias têm potencial de afeção cardíaca.

**SK:** O envolvimento cardíaco num VIH-seropositivo geralmente ocorre como parte de SK disseminado<sup>27</sup>. Os achados clínicos são pouco claros<sup>27</sup>. A pericardiocentese não é diagnóstica e é um procedimento de alto risco nestes doentes<sup>27</sup>. Quando há uma elevada suspeita de DP por SK, dever-se-á realizar uma janela pericárdica para decompressão e estabelecimento do diagnóstico patológico<sup>27</sup>.

**LNH:** O envolvimento cardíaco por LNH, habitualmente derivado de células B, é tipicamente de alto grau e frequentemente dissemina-se precocemente nos doentes com SIDA<sup>27,45</sup>. Habitualmente são clinicamente silenciosos ou podem apresentar-se como IC, arritmia e/ou DP<sup>46,47</sup>, e tamponamento cardíaco<sup>45</sup>. Ecocardiografia pode revelar massa intracárdica ou lesões nodulares nas três túnicas cardíacas, mas em formas infiltrativas pode subestimar a extensão do envolvimento miocárdico<sup>45</sup>. Ressonância Magnética é uma ferramenta útil para compreender as características e potenciais complicações da neoplasia<sup>47</sup>.

Nos VIH-seropositivos, a ocorrência de LNH não se correlaciona intimamente com um estado avançado de imunodepressão<sup>45</sup>. Apesar de o prognóstico ser desfavorável, os doentes poderão ter maior sobrevida com quimioterapia sistémica<sup>45</sup>.

### Vasculopatia

Praticamente todos os tipos de vasculites de pequenos, médios e grandes vasos foram observados nesta população<sup>48</sup>. Podem resultar de anomalias induzidas pelo VIH e/ou outros agentes. Diversas doenças vasculares inflamatórias podem desenvolver-se, incluindo poliarterite nodosa-like<sup>48</sup>, púrpura de Henoch-Schönlein, vasculite de hipersensibilidade induzida por fármacos, síndrome *Kawasaki-like*<sup>49</sup> e arterite de Takayasu<sup>50</sup>.

Foram identificados os aneurismas associados ao VIH como uma entidade distinta caracterizada por predileção por jovens, multiplicidade, localização atípica e histopatologia distintiva; a maioria eram assintomáticos; 68% dos doentes apresentava doença VIH avançada<sup>51</sup>. A patogénese destes aneurismas permanece pouco clara<sup>51</sup>.

Foi reportado um tipo aparentemente único de doença arterial oclusiva em VIH-seropositivos, mais frequente em jovens, geralmente com doença avançada e imunodepressão significativa<sup>52</sup>. Os doentes apresentam-se frequentemente com necrose tecidual avançada que impede a preservação do membro<sup>52</sup>.

### Vírus da imunodeficiência humana e doença coronária

Evidência eletrocardiográfica de DCI assintomática foi reportada em 10,9% de indivíduos sem DCI conhecida, independentemente do tipo e duração de TAR<sup>53</sup>.

Foram descritas alterações do metabolismo lipídico em VIH-seropositivos<sup>54,55</sup>.

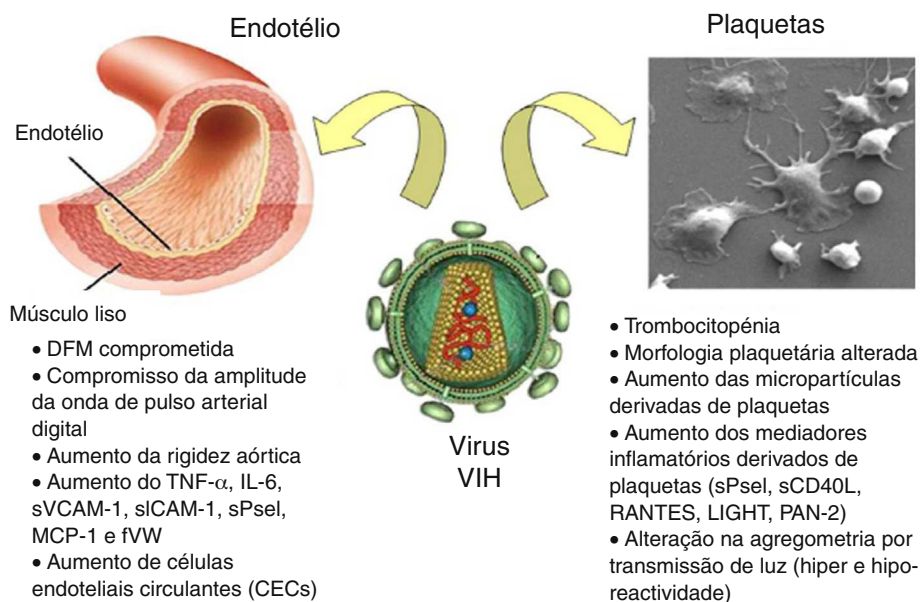
O papel do VIH como fator de risco *per se* para aterosclerose acelerada permanece controverso<sup>56-59</sup>. O VIH apresenta efeitos ativadores do endotélio e plaquetas (Figura 1)<sup>60</sup>. A disfunção endotelial ocorre precocemente no processo de aterogénese e contribui para a formação, progressão e complicações das placas ateroscleróticas<sup>60</sup>.

As alterações ateroscleróticas na parede arterial aumentam a sua rigidez. O aumento da rigidez arterial em VIH-seropositivos não tratados foi reportado em alguns estudos<sup>58,61</sup>, mas não noutros<sup>62</sup>.

A infecção VIH crónica induz ativação imune e inflamação crónica, parcialmente corrigidas pela HAART<sup>60</sup>. A imunodepressão pode ter efeitos adversos nas propriedades vasculares<sup>59</sup>.

### Prolongamento do intervalo QT corrigido

Foi reportado um aumento da prevalência do prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc) em VIH-seropositivos<sup>63-66</sup>, que pode estar associado a: fármacos administrados no tratamento de outras patologias; alterações eletrolíticas; maior duração da infecção VIH<sup>64,65</sup>; miocardiopatia, disfunção autonómica ou isquemia miocárdica<sup>64</sup>. Shavdia et al. reportaram um aumento significativo de risco de prolongamento do QTc em VIH-seropositivos sob TAR, comparativamente a indivíduos não tratados<sup>63</sup>; outros estudos não identificaram uma associação significativa entre o prolongamento do intervalo QTc e TAR<sup>65,66</sup>. Reinsch et al. sugeriram a possível influência de fatores como



**Figura 1** Representação esquemática das possíveis interações entre o vírus VIH e o endotélio e plaquetas. Reutilizado e traduzido pelos autores com permissão de Gresele et al.<sup>60</sup>.

DFM, dilatação fluxo-mediada; sPsel, P-selectina solúvel; sCD40L, CD40Ligando solúvel; PAN-2, Péptido ativador de Neutrófilos 2; RANTES, Regulated upon Activation Normal T cell Expressed and presumably Secreted; LIGHT (TNFSF 14), superfamília de fator de necrose tumoral 14.

género, diabetes *mellitus* (DM) e hipertensão arterial (HTA)<sup>66</sup>.

O uso de fármacos não-cardíacos com efeito prolongador do QTc na população geral foi associado ao aumento de risco de morte súbita cardíaca<sup>67</sup>. É importante a monitorização do intervalo QTc em doentes sob TAR, particularmente quando TAR é combinada com fármacos com potencial para prolongar o intervalo QTc.

## Consequências da infeção por vírus da imunodeficiência humana no sistema cardiovascular na era da terapêutica antirretroviral de elevada potência

### Terapêutica antirretroviral de elevada potência

Os regimes iniciais de primeira linha recomendados pela Sociedade Clínica Europeia para a SIDA – *European AIDS Clinical Society* (EACS)<sup>68</sup> são apresentados na [Tabela 1](#).

As recomendações de 2014 do *International Antiviral Society-USA Panel* propõem iniciar TAR em todos os indivíduos que estejam dispostos e preparados para iniciar o tratamento, após a confirmação do diagnóstico da infeção VIH<sup>69</sup>. A TAR é recomendada para o tratamento da infeção VIH e para a prevenção da transmissão de VIH independentemente da contagem de CD4 (força da recomendação Ala-BIII)<sup>69</sup>. Tais medidas sujeitarão os VIH-seropositivos à exposição mais precoce à HAART e seus efeitos adversos. As recomendações de 2014 da EACS relativamente ao início de TAR em VIH-seropositivos sem exposição prévia a TAR são hierarquizadas tendo em conta o grau de progressão da doença VIH e a presença/elevado risco de desenvolver vários tipos de comorbilidades, sendo TAR sempre

recomendada em VIH-seropositivos com contagens de CD4 < 350 cél/ $\mu$ L<sup>68</sup>. Para indivíduos com contagens superiores de células CD4, a decisão de iniciar TAR deverá ser considerada e individualizada<sup>68</sup>.

### Efeitos da terapêutica antirretroviral de elevada potência

Vários fatores de risco para DCV podem ser induzidos e/ou potenciados pela HAART. Fatores de risco tradicionais foram significativamente associados ao aumento do risco de EM em VIH-seropositivos<sup>70,71</sup>.

Foi reportada uma incidência de DM em homens VIH-seropositivos sob HAART superior a quatro vezes à de VIH-seronegativos<sup>72</sup>. Fatores de risco tradicionais (idade, sexo masculino, obesidade, baixo HDL-C, colesterol total elevado) desempenham um importante papel no aumento do risco de DM nesta população<sup>73-75</sup>; lipodistrofia (LD)<sup>73,76</sup> e imunodepressão<sup>76</sup> foram associadas ao aumento de risco de DM em VIH-seropositivos; papel da coinfeção por vírus da hepatite C é controverso<sup>74-76</sup>. A TAR não é unanimemente reconhecida como fator associado à DM. Contudo, vários estudos reportaram aumento do risco de DM com alguns antirretrovirais<sup>73,74,77</sup> e com o aumento da duração da exposição a TAR<sup>73,78</sup>. As terapêuticas principalmente associadas ao risco de desenvolvimento de DM foram IP<sup>74,77</sup> e alguns inibidores da transcriptase-reversa análogos dos nucleósidos (ITRN)<sup>73,74,77</sup>.

Alguns IP foram associados a um perfil dislipidémico<sup>55,79,80</sup>. Inibidores da transcriptase-reversa não-análogos dos nucleósidos (ITRNN) estão geralmente associados a perfis lipídicos mais favoráveis que IP<sup>80</sup>. Contudo, estudos recentes apontam um risco significativo

**Tabela 1** Regimes de combinação terapêutica inicial recomendados para doentes adultos seropositivos para o vírus da imunodeficiência humana sem exposição anterior a terapêutica antirretroviral

A	B	Observações
ITRNN EFV RPV	ITRN ABC/3TC ou TDF/FTC	ABC/3TC coformulado TDF/FTC coformulado EFV/TDF/FTC coformulado RPV/TDF/FTC coformulado
IP potenciado com ritonavir ATV/r DRV/r	ABC/3TC ou TDF/FTC	ATV/r: 300/100 mg 1 x/dia DRV/r: 800/100 mg 1 x/dia
INSTI EVG + COBI	TDF/FTC	TDF/FTC/EVG/COBI coformulados
DTG	ABC/3TC ou TDF/FTC	DTG 50 mg 1 x/dia TDF/FTC coformulados ABC/3TC/DTG coformulados
RAL	ABC/3TC ou TDF/FTC	RAL: 400 mg 2 x/dia

Um fármaco da coluna A deve ser combinado com os fármacos listados na coluna B. ABC: abacavir; ATV: atazanavir; COBI: cobicistat; DRV: darunavir; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; EVG: elvitegravir; FTC: emtricitabina; INSTI: inibidor da transferência de cadeia da integrase (integrase strand transfer inhibitor); IP: inibidor da protease; ITRN: inibidor da transcriptase reversa análogo dos nucleósidos; ITRNN: inibidor da transcriptase reversa não-análogo dos nucleósidos; r: ritonavir; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirina; TDF: tenofovir; 3TC: lamivudina.

Adaptado de: European AIDS Clinical Society Guidelines Version 7.1 – Novembro 2014<sup>68</sup>. Traduzido pelos autores.

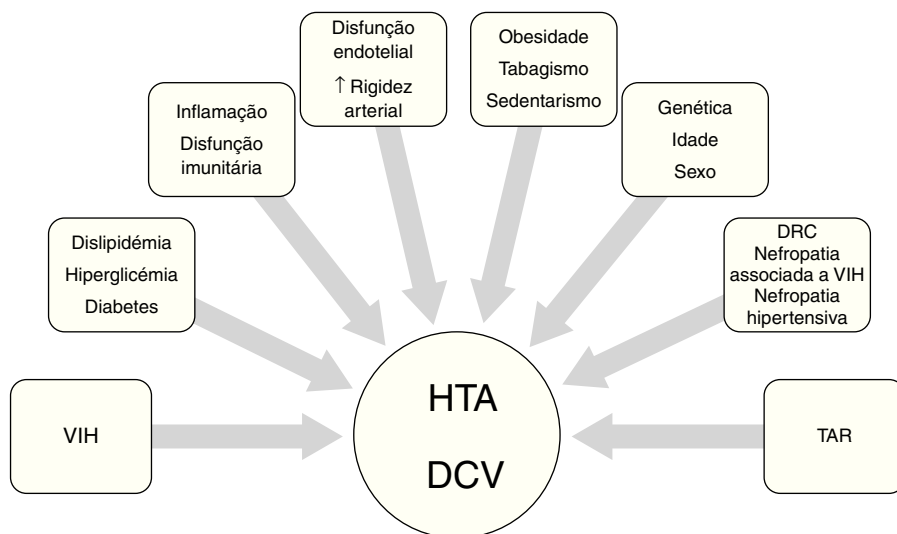
de dislipidemia induzida pelo efavirenz<sup>54,81</sup>. Dos ITRN, tenofovir parece estar associado a perfis lipídicos menos deletérios<sup>82,83</sup>. Foi sugerido que regimes baseados em inibidores da transferência de cadeia da integrase poderão ser uma boa opção para doentes com dislipidemia pré-existente<sup>69</sup>.

A lipodistrofia associada ao VIH (LD-VIH) é sobretudo considerada um efeito adverso da HAART, tendo sido reportada uma prevalência média de aproximadamente 42% em VIH-seropositivos sob HAART incorporando IP<sup>84</sup>. O termo «síndrome lipodistrófica» é utilizado por alguns autores para

englobar eventos morfológicos e metabólicos, mas não é claro se resultam do mesmo mecanismo. Nem todos os doentes apresentam todas as características dessa síndrome. Dislipidemia foi reportada em cerca de 70% e DM em 8-10% destes doentes<sup>85</sup>.

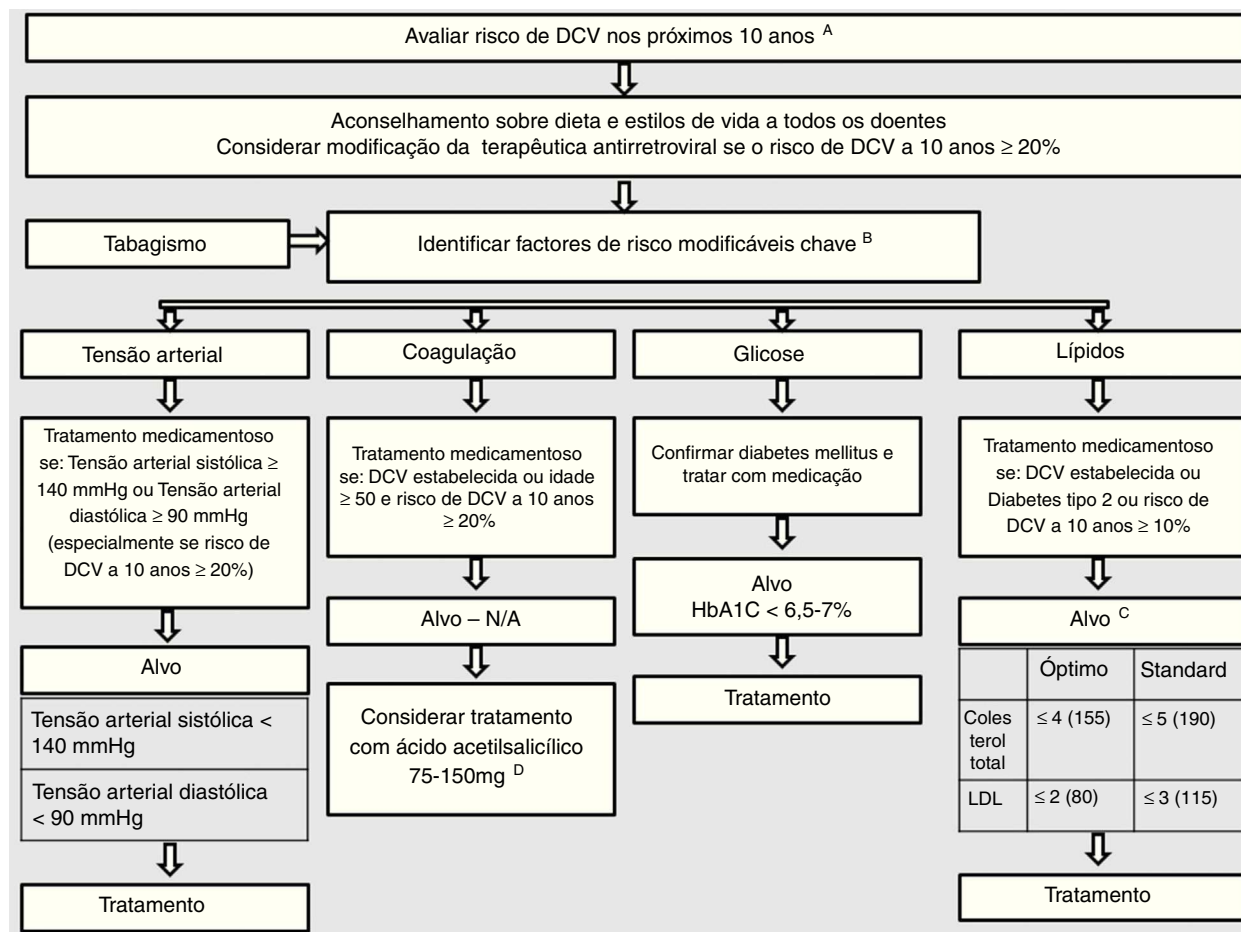
**Hipertensão arterial**

Alguns estudos sugerem um aumento da prevalência de HTA em VIH-seropositivos sob TAR<sup>86,87</sup>, não confirmada por outros<sup>88</sup>.



**Figura 2** Fatores associados a HTA, VIH e doença cardiovascular.

TAR: terapêutica antirretroviral; DCV: doença cardiovascular; DRC: doença renal crónica; HTA: hipertensão arterial; VIH: vírus da imunodeficiência humana.



**Figura 3** Avaliação do risco cardiovascular em VIH-seropositivos. Adaptado de: European AIDS Clinical Society Guidelines Version 7.1 – Novembro 2014<sup>68</sup>. Traduzido pelos autores.

Observações: A. Pode-se utilizar a equação de risco de Framingham. Esta avaliação e as considerações descritas na figura devem ser repetidas anualmente em todos os doentes sob tratamento.

B. Dos factores de risco descritos, o tratamento medicamentoso está reservado para determinados subgrupos nos quais os benefícios ultrapassem os potenciais riscos.

C. Os valores alvo são indicadores e não definitivos (expressos em mmol/L com mg/dL entre parêntesis).

D. A evidência do benefício quando utilizado em pessoas sem antecedentes de DCV (incluindo diabéticos) é menos convincente. A pressão arterial deve estar razoavelmente controlada antes do uso de aspirina neste contexto.

O papel de VIH ou TAR na patogenia da HTA não é claro. Possíveis mecanismos são representados na [Figura 2](#). Num estudo prospetivo em VIH-seropositivos a iniciar HAART foi reportado um aumento da pressão arterial após 48 semanas<sup>86</sup>. Em VIH-seropositivos a iniciar o seu primeiro regime HAART, o tratamento com lopinavir/ritonavir foi associado a aumento da pressão arterial<sup>89</sup>; doentes sob atazanavir, efavirenz, nelfinavir ou indinavir apresentaram menos probabilidade de desenvolver pressão arterial elevada<sup>89</sup>.

### Terapêutica antirretroviral de elevada potência e doença coronária

Mendes et al. reportaram a deteção de anomalias de deformação miocárdica através da avaliação do *strain* e *strain rate* numa população de VIH-seropositivos

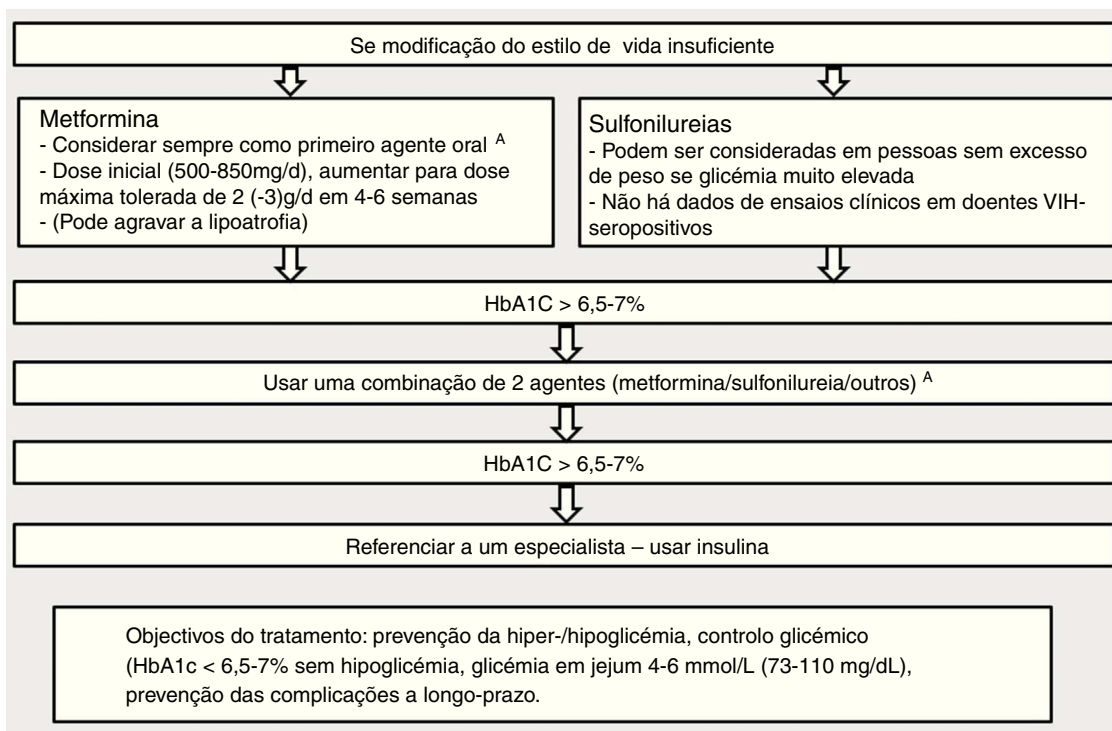
relativamente saudável sem DCV estabelecida ou factores de risco<sup>20</sup>.

Foi demonstrado que infeção VIH e HAART são factores de risco independentes para aterosclerose carotídea precoce<sup>56</sup>. Em oposição, Kaplan et al. reportaram que o uso de antirretrovirais não apresentou uma associação consistente com a aterosclerose<sup>59</sup>. A evidência sobre os efeitos da TAR na rigidez arterial é contraditória<sup>61,62</sup>.

VIH-seropositivos, sobretudo os sob TAR, estão em maior risco de DCV (particularmente EM e doença coronária) comparativamente aos VIH-seronegativos<sup>57,70,90,91</sup>. Diversos estudos predizem uma maior frequência de eventos vasculares em adultos VIH-infetados sob TAR em relação aos não tratados<sup>90,92,93</sup>, apesar de haver estudos contraditórios<sup>94</sup>. Foi sugerido que a reconstituição imune pode em parte contribuir para o excesso de risco de DCI<sup>90</sup>.

Contudo, os benefícios da TAR continuam a ultrapassar o risco cardiovascular aumentado associado a esta terapêutica





**Figura 4** Abordagem da *Diabetes mellitus* tipo 2 nos VIH-seropositivos. Adaptado de: European AIDS Clinical Society Guidelines Version 7.1 – Novembro 2014<sup>68</sup>. Traduzido pelos autores.

Observações: A. Existe informação muito limitada em relação a agentes antidiabéticos orais no âmbito da prevenção de doença cardiovascular e não há informação em indivíduos VIH-seropositivos.

e as preocupações em relação ao risco coronário não devem impossibilitar o uso de TAR nos VIH-seropositivos.

**Terapêutica antiretroviral e enfarte do miocárdio:** vários estudos demonstraram aumento da frequência de EM com o aumento da duração da administração de certos antirretrovirais<sup>70,71,95</sup>. Contudo, Obel et al. não observaram um aumento progressivo do risco ao longo dos oito anos de seguimento após iniciação da HAART<sup>90</sup>. Num estudo de duração inferior, TAR foi independentemente associada ao aumento de 26% da taxa de EM por cada ano de exposição, nos primeiros quatro a seis anos de uso<sup>70</sup>. Foi demonstrado um aumento do risco relativo de EM por cada ano de exposição a IP, não se tendo verificado uma associação significativa entre o risco de EM e ITRNN<sup>71</sup>. Indinavir, lopinavir-ritonavir, didanosina e abacavir foram associados ao aumento do risco de EM<sup>95</sup>. Outros autores não encontraram associação entre exposição a abacavir e aumento do risco de EM<sup>96</sup>. Em indivíduos em elevado risco de DCV poder-se-á considerar evitar abacavir, lopinavir/ritonavir e fosamprenavir/ritonavir porque estes regimes foram associados a um risco aumentado de eventos cardiovasculares nalguns estudos<sup>69</sup>.

**Avaliação do risco cardiovascular**

Dever-se-á proceder à avaliação e monitorização do risco cardiovascular para identificar indivíduos de alto risco e implementar medidas preventivas (Figura 3).

VIH-seropositivos apresentam diversos fatores de risco para DCV, englobando fatores de risco tradicionais e

fatores de risco relacionados com a infeção VIH (infeção *per se*, duração da infeção, carga viral, terapêutica, resposta imunitária alterada).

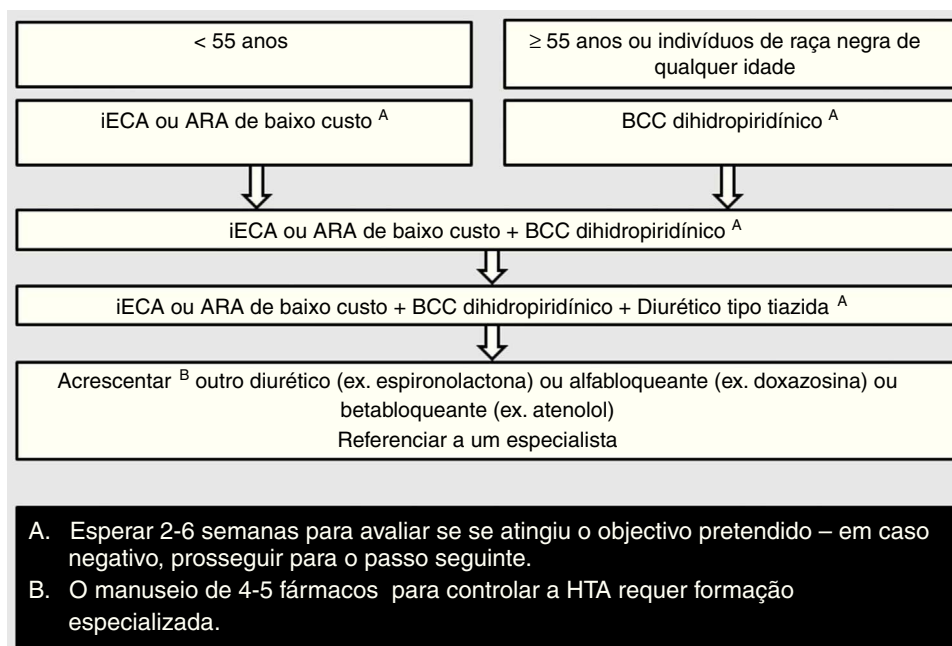
A equação de risco de Framingham pode subestimar o risco nesta população<sup>58</sup>. Foram recentemente desenvolvidas: uma equação de risco cardiovascular a partir de VIH-seropositivos incorporando parâmetros de risco cardiovascular de rotina e exposição a antirretrovirais<sup>97</sup>; uma equação para prever o risco a curto prazo de aparecimento de DM *de novo* em VIH-seropositivos, proposta no seguimento destes doentes<sup>76</sup>.

**Recomendações**

São recomendadas intervenções comportamentais ou terapêuticas direcionadas à redução do risco cardiovascular em VIH-seropositivos sob TAR. Doentes sob TAR devem ser aconselhados a dieta, perda ponderal, cessação tabágica e exercício físico. Foi reportada uma relação independente entre aumento de ingestão salina e aumento da rigidez aórtica<sup>98</sup>.

Lima et al. analisaram o efeito dum programa de prevenção (medidas não farmacológicas e, quando apropriado, terapêutica farmacológica) sobre o risco cardiovascular em VIH-seropositivos e, após um seguimento de seis meses, observaram alterações significativas nos triglicéridos, colesterol total e colesterol-LDL e uma redução significativa na frequência de indivíduos com elevado risco cardiovascular<sup>99</sup>.

A EACS apresentou recomendações no âmbito do tratamento da dislipidemia, DM e HTA em VIH-seropositivos<sup>68</sup>.



**Figura 5** Escolha dos medicamentos para os doentes VIH com hipertensão arterial recentemente diagnosticada. Adaptado de: European AIDS Clinical Society Guidelines Version 7.1 – Novembro 2014<sup>68</sup>. Traduzido pelos autores.

Observações:

- iECA ou ARA de baixo custo: Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina (exemplo: Perindopril, Lisinopril ou Ramipril) ou antagonista dos recetores da angiotensina de baixo custo (exemplo: Losartan, Candesartan).
- BCC dihidropiridínico: bloqueador dos canais de cálcio dihidropiridínico (exemplo: Amlodipina).
- Diurético tipo tiazida: diurético como por exemplo indapamida ou clortalidona; as tiazidas (exemplo: hidroclorotiazida, bendroflumetiazida) são excluídas.

ARA: antagonista dos recetores da angiotensina; BCC: bloqueador dos canais de cálcio; HTA: hipertensão arterial; iECA: Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina.

Se a modificação do estilo de vida e substituição de TAR não forem eficazes, deve-se considerar terapêutica antilipídica<sup>68</sup>. Dos fármacos utilizados para baixar colesterol-LDL, a estatina é terapêutica de primeira linha preferida<sup>68</sup>. Estatinas deveriam ser usadas em doentes com doença vascular estabelecida e nos doentes com DM tipo 2 ou em elevado risco de DCV, independentemente dos níveis lipídicos<sup>68</sup>. Contudo, as interações entre estatinas e antirretrovirais são comuns. Os IP podem interagir com o metabolismo das estatinas via citocromo CYP3A4, alterando o grau de exposição às mesmas. A sinvastatina é contraindicada com o uso de IP<sup>54</sup>. Num pequeno estudo piloto, a terapêutica com rosuvastatina durante 24 semanas foi eficaz na abordagem da hiperlipidemia em doentes sob IP e foi associada a um perfil de tolerabilidade favorável<sup>100</sup>.

Os objetivos e características do tratamento da DM tipo 2 recomendados pela EACS<sup>68</sup> estão representados na Figura 4.

No tratamento da HTA, o objetivo é atingir pressão arterial inferior a 140/90 mmHg. As recomendações da EACS relativamente à terapêutica farmacológica da HTA<sup>68</sup> apresentam-se na Figura 5. BCC devem ser utilizados cautelosamente, pois podem interagir com IP. Comorbilidades associadas devem ser consideradas na escolha dos fármacos.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Referências

1. UNAIDS. UNAIDS Report of the global AIDS epidemic 2013 [accessado a 27 de dezembro de 2013]. Disponível em: [http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf)
2. Gill J, May M, Lewden C, et al., The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of Death in HIV-1-Infected Patients Treated with Antiretroviral Therapy, 1996-2006: Collaborative Analysis of 13 HIV Cohort Studies. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1387-96.
3. El Hattaoui M, Charei N, Boumzebra D, et al. Étude de la prévalence des cardiomyopathies au cours de l'infection VIH: étude prospective de 158 patients VIH. *Med Mal Infect.* 2008;38:387-91.
4. Anderson DW, Virmani R, Reilly JM, et al. Prevalent myocarditis at necropsy in acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11:792-9.
5. Barbaro G, Fisher S, Giancaspro G, et al. HIV-associated cardiovascular complications: A new challenge for emergency physicians. *Am J Emerg Med.* 2001;19:566-74.

6. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *JACC*. 2012;59:779–92.
7. Barbaro G, di Lorenzo G, Grisorio B, et al. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV positive patients. *N Engl J Med*. 1998;339:1093–9 [correção publicada em *N Engl J Med*. 2002;347:140].
8. Longo-Mbenza B, Seghers KV, Phuati M, et al. Heart involvement and HIV infection in African patients: determinants of survival. *Int J Cardiol*. 1998;64:63–73.
9. Bijl M, Dieleman JP, Simoons M, et al. Low prevalence of cardiac abnormalities in an HIV-seropositive population on antiretroviral combination therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27:318–20.
10. Twagirumukiza M, Nikeramihigo E, Seminega B, et al. Prevalence of dilated cardiomyopathy in HIV-infected African patients not receiving HAART: a multicenter, observational, prospective, cohort study in Rwanda. *Curr HIV Res*. 2007;5:129–37.
11. Pozzan G, Pagliari C, Tuon FF, et al. Diffuse-regressive alterations and apoptosis of myocytes: Possible causes of myocardial dysfunction in HIV-related cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2009;132:90–5.
12. Currie PF, Goldman JH, Caforio AL, et al. Cardiac autoimmunity in HIV related heart muscle disease. *Heart*. 1998;79:599–604.
13. Lewis W, Grupp IL, Grupp G, et al. Cardiac dysfunction occurs in the HIV-1 transgenic mouse treated with zidovudine. *Lab Invest*. 2000;80:187–97.
14. Currie PF, Jacob AJ, Foreman AR, et al. Heart muscle disease related to HIV infection: Prognostic implications. *BMJ*. 1994;309:1605–7.
15. Barbaro G, di Lorenzo G, Soldini M, et al. Clinical course of cardiomyopathy in HIV-infected patients with or without encephalopathy related to the myocardial expression of tumour necrosis factor-alpha and nitric oxide synthase. *AIDS*. 2000;14:827–38 [correção publicada em *AIDS*. 2004;18:1087].
16. Ohtsuka T, Hamada M, Hiasa G, et al. Effect of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;37:412–7.
17. Reinsch N, Neuhaus K, Esser S. Prevalence of cardiac diastolic dysfunction in HIV-infected patients: results of the HIV-HEART Study. *HIV Clin Trials*. 2010;11:156–62.
18. Oliviero U, Bonadies G, Bosso G, et al. Impaired diastolic function in naïve untreated human immunodeficiency virus infected patients. *World J Cardiol*. 2010;2:98–103.
19. Hsue PY, Hunt PW, Ho JW, et al. Impact of HIV Infection on diastolic function and left ventricular mass. *Circ Heart Fail*. 2010;3:132–9.
20. Mendes L, Silva D, Miranda C, et al. Impact of HIV infection on cardiac deformation. *Rev Por Cardiol*. 2014;33:501–9.
21. Gebo KA, Burkey MD, Lucas GM, et al. Incidence of risk factors for clinical presentation, and 1-year outcomes of infective endocarditis in an urban HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:426–32.
22. Pulvirenti JJ, Kerns E, Benson C, et al. Infective endocarditis in injection drug users: importance of human immunodeficiency virus serostatus and degree of immunosuppression. *Clin Infect Dis*. 1996;22:40–5.
23. Cicalini S, Forcina G, de Rosa FG. Infective endocarditis in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect*. 2001;42:267–71.
24. Furuno JP, Johnson JK, Schweizer ML, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis among HIV patients: A cohort study. *BMC Infect Dis*. 2011;11:298. Disponível em <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/298>.
25. Heidenreich PA, Eisenberg MJ, Kee LL, et al. Pericardial effusion in AIDS. Incidence and survival. *Circulation*. 1995;92:3229–34.
26. Lind A, Reinsch N, Neuhaus K, et al. Pericardial effusion of HIV-infected patients - results of a prospective multicenter cohort study in the era of antiretroviral therapy. *Eur J Med Res*. 2011;16:480–3.
27. Rerkpattanapipat P, Wongpraparut N, Jacobs LE, et al. Cardiac manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*. 2000;160:602–8.
28. Janda S, Quon BS, Swiston BSJ. HIV and pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *HIV Med*. 2010;11:620–34.
29. Mesa RA, Edell ES, Dunn WF, et al. Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: two new cases and a review of 86 reported cases. *Mayo Clin Proc*. 1998;73:37–45.
30. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:108–13.
31. Housseine PL, Karmochkine M, Ledru F, et al. Hypertension artérielle pulmonaire primitive au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine Étude de neuf observations et revue de la littérature. *Rev Med Interne*. 2001;22:1196–203.
32. Humbert M. Mediators involved in HIV-related pulmonary arterial hypertension. *AIDS*. 2008;22 suppl. 3:541–7.
33. Soto-Abánades CJ, Alcolea-Batres S, Rios-Blanco JJ. Hipertensión arterial pulmonar en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: situación actual. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.05.001>.
34. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30:2493–537.
35. Sitbon O. HIV-related pulmonary arterial hypertension: clinical presentation and management. *AIDS*. 2008;22 suppl 3:55–62.
36. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1433–9.
37. Degano B, Guillaume M, Savalea L, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS*. 2010;24:67–75.
38. Zuber JP, Calmy A, Evison JM, et al. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1178–85.
39. Speich R, Jenni R, Opravil M, et al. Regression of HIV-associated pulmonary arterial hypertension and long-term survival during antiretroviral therapy. *Swiss Med Wkly*. 2001;131:663–5.
40. Neild PJ, Amadi A, Ponikowski P, et al. Cardiac autonomic dysfunction in AIDS is not secondary to heart failure. *Int J Cardiol*. 2000;74:133–7.
41. Lebech AM, Kristoffersen US, Mehlsen J, et al. Autonomic dysfunction in HIV patients on antiretroviral therapy: studies of heart rate variability. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2007;27:363–7.
42. Chow D, Kocher M, Shikuma C, et al. Effects of antiretroviral therapy on autonomic function in early HIV infection: A preliminary report. *Int J Med Sci*. 2012;9:397–405.
43. International Collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1823–30.

44. Biggar RJ, Rosenberg PS, Coté T. Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma following the diagnosis of AIDS. *Int J Cancer*. 1996;68:754-8.
45. Duong M, Dubois C, Buisson M, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the heart in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Cardiol*. 1997;20:497-502.
46. Balasubramanyam A, Waxman M, Kazal HL, et al. Malignant lymphoma of the heart in acquired immune deficiency syndrome. *Chest*. 1986;90:243-6.
47. Litjens J-F, Redheuil A, Puymirat E, et al. AIDS-related primary cardiac lymphoma with right-sided heart failure and high-grade AV block: Insights from magnetic resonance imaging. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2014;63:99-101.
48. Chetty R. Vasculitides associated with HIV infection. *J Clin Pathol*. 2001;54:275-8.
49. Johnson RM, Barbarini G, Barbaro G. Kawasaki-like syndromes other vasculitic syndromes in HIV-infected patients. *AIDS*. 2003;17 Suppl 1:S77-82.
50. Shingadia D, Das L, Klein-Gitelman N, et al. Takayasu's arteritis in a human immunodeficiency virus-infected adolescent. *Clin Infect Dis*. 1999;29:458-9.
51. Nair R, Robbs JV, Naidoo NG, et al. Clinical profile of HIV-related aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000;20:235-40.
52. Nair R, Robbs JV, Chetty R, et al. Occlusive arterial disease in HIV-infected patients: a preliminary report. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000;20:353-7.
53. Carr A, Grund B, Neuhaus J, et al. Asymptomatic myocardial ischaemia in HIV-infected adults. *AIDS*. 2008;22:257-67.
54. Feeney ER, Mallon PW. HIV and HAART-associated dyslipidemia. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:49-63.
55. Anastos K, Lu D, Shi Q, et al. Association of serum lipid levels with HIV serostatus, specific antiretroviral agents, and treatment regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:34-42.
56. Lorenz MW, Stephan C, Harmjanz A, et al. Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2008;196:720-6.
57. Currier JS, Taylor A, Boyd F, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:506-12.
58. Schillaci G, de Socio GV, Pucci G, et al. Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Hypertension*. 2008;52:308-13.
59. Kaplan RC, Kingsley LA, Gange SJ, et al. Low CD4+ T-cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men. *AIDS*. 2008;22:1615-24.
60. Gresele P, Falcinelli E, Sebastiano M, et al. Endothelial and platelet function alterations in HIV-infected patients. *Thromb Res*. 2012;129:301-8.
61. Bonnet D, Aggoun Y, Szezepanski I, et al. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. *AIDS*. 2004;18:1037-41.
62. Eira M, Bensenor IM, Dorea EL, et al. Terapia antirretroviral altamente eficaz para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana aumenta a rigidez aórtica. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99:1100-7.
63. Shavadia J, Shah R, Yonga G, et al. The influence of antiretroviral therapy on the QTc interval in an African cohort. *Clin Infect Dis*. 2012;54:448-9.
64. Mahmoud S, Basil N. QTc interval prolongation in patients with HIV and AIDS. *J Natl Med Assoc*. 2005;97:1657-61.
65. Fiorentini A, Petrosillo N, di Stefano A, et al. QTc interval prolongation in HIV-infected patients: a case-control study by 24-hour Holter ECG recording. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:124.
66. Reinsch N, Buhr C, Krings P, et al. Prevalence and risk factors of prolonged QTc interval in HIV-infected patients: Results of the HIV-HEART Study. *HIV Clin Trials*. 2009;10:261-8.
67. Strauss SM, Sturkenboom MC, Bleumink GS, et al. Noncardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2005;26:2007-12.
68. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines Version 7.1 - November 2014. English.
69. Gunthard HF, Aberg JA, Eron JJ, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2014;312:410-25.
70. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:1993-2003 [correção publicada em *N Engl J Med*. 2004; 350 955].
71. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356:1723-35.
72. Brown TT, Cole SR, Li X, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2005;165:1179-84.
73. De Wit S, Sabin CA, Weber R, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care*. 2008;31:1224-9.
74. Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, et al. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2007;45:111-9.
75. Butt AA, Fultz SL, Kwok CK, et al. The risk of diabetes in HIV infected veterans in the pre- and post-HAART era and the role of hepatitis C virus co-infection. *Hepatology*. 2004;40:115-9.
76. Petoumenos K, Worm SW, Fontas E, et al. Predicting the short-term risk of diabetes in HIV-positive patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *J Int AIDS Soc*. 2012;15:17426.
77. Brambilla AM, Novati R, Calori G, et al. Stavudine or didanosine-containing regimens are associated with an increased risk of diabetes mellitus in HIV-infected individuals. *AIDS*. 2003;17:1993-5.
78. Diouf A, Cournil A, Ba-Fall K et al. Diabetes and Hypertension among Patients Receiving Antiretroviral Treatment Since 1998 in Senegal: Prevalence and Associated Factors. *ISRN AIDS*. 2012; volume 2012; Article ID 621565; doi:10.5402/2012/621565.
79. Periard D, Telenti A, Sudre P, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation*. 1999;100:700-5.
80. Young J, Weber R, Rickenbach M, et al. Lipid profiles for antiretroviral-naïve patients starting PI- and NNRTI-based therapy in the Swiss HIV cohort study. *Antivir Ther*. 2005;10:585-91.
81. Van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy naïve patients infected with HIV-1. *PLOS Med*. 2004;1:e19.
82. Gallant JE, de Jesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 2006;354:251-60.
83. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004;292:191-201.
84. Chen D, Misra A, Garg A. Clinical review 153: lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4845-56.

85. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS*. 2003;17(S1):S141–8.
86. Palacios R, Santos J, Garcia A, 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.
87. Seaberg EC, Munoz A, Lu M, et al. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS*. 2005;19:953–60.
88. Bergersen BM, Sandvik L, Dunlop O, et al. Prevalence of hypertension in HIV-positive patients on highly active retroviral therapy (HAART) compared with HAART-naive and HIV-negative controls: results from a Norwegian study of 721 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22:731–6.
89. Crane HM, van Rompaey SE, Kitahata MM. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006;20:1019–26.
90. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1625–31.
91. Cabanelas N, Ferreira P, Roxo F. Complicações cardiovasculares da terapia anti-retrovírica altamente activa. A propósito de um caso clínico. *Rev Port Cardiol*. 2009;28:749–58.
92. Glass TR, Ungsedhapand C, Wolbers M, et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 2006;7:404–10.
93. Law M, Friis-Møller N, Weber R, et al. Modelling the 3-year risk of myocardial infarction among participants in the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) study. *HIV Med*. 2003;4:1–10.
94. 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.
95. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti- HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*. 2010;201:318–30.
96. Ribaudo HJ, Benson CA, Zheng Y, et al. No risk of myocardial infarction associated with initial antiretroviral treatment containing abacavir: short and long-term results from ACTG A5001/ALLRT. *Clin Infect Dis*. 2011;52:929–40.
97. Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:491–501.
98. Polónia J, Maldonado J, Ramos R, et al. Determinação do consumo de sal numa amostra da população portuguesa adulta pela excreção urinária de sódio. Sua relação com rigidez arterial. *Rev Port Cardiol*. 2006;25:801–17.
99. Lima EM, Gualandro DM, Yu PC, et al. Cardiovascular prevention in HIV patients: results from a successful intervention program. *Atherosclerosis*. 2009;204:229–32.
100. Calza L, Colangeli V, Manfredi R, et al. Rosuvastatin for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving protease inhibitors: a pilot study. *AIDS*. 2005;19:1103–5.