

Manifestações Cardiovasculares em Pacientes com Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

Cardiovascular Manifestations in Patients Infected with the Human Immunodeficiency Virus

Ludhmila Abrahão Hajjar, Daniela Calderaro, Pai Ching Yu, Isabela Giuliano, Enéas Martins de Oliveira Lima, Giuseppe Barbaro, Bruno Caramelli

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP e Department of Medical Pathophysiology, University La Sapienza, Itália - São Paulo, SP e Roma, Itália

Estima-se atualmente que a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) acometa 42 milhões de pessoas no mundo. No Brasil são 1,2 milhão infectados, dos quais 257.780 são portadoras da síndrome da imunodeficiência adquirida (Sida). A Sida é responsável atualmente por 1,41% das mortes notificadas no Brasil, um número atualmente em queda pela política nacional de distribuição de tratamento anti-retroviral, que oferece à população acesso amplo à terapêutica disponível.

A história da infecção pelo HIV é marcada por dois períodos – antes e após 1996¹. No primeiro período, o que se buscava, desde a descoberta da infecção em 1981, era o diagnóstico precoce e o tratamento das doenças oportunistas. Após 1996, com a introdução da terapêutica anti-retroviral combinada (HAART – Highly Active Antiretroviral Therapy), foram obtidos ganhos significativos no combate à infecção, com aumento da sobrevida e melhora da qualidade de vida dos infectados².

A utilização da terapia anti-retroviral combinada, que resultou no aumento da expectativa de vida dos pacientes, associada à redução das infecções oportunistas, propiciou, contudo, a ocorrência, nessa população, de doenças crônicas e de afecções relacionadas a fatores de risco comuns à população geral. Em especial, as alterações cardiovasculares associadas à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e aquelas relacionadas aos efeitos cardiológicos adversos dos anti-retrovirais aumentaram de importância nos últimos anos^{3,4}.

O acometimento cardíaco da infecção pelo HIV foi inicialmente descrito em 1983, por Autran e cols.⁵, que descreveram um caso de sarcoma de Kaposi miocárdico em um paciente com Sida. Desde então, na era pré-HAART foram observadas, especialmente em autópsias, prevalências de 28% a 73% de acometimento cardíaco no paciente HIV positivo, com envolvimento do pericárdio, endocárdio, miocárdio e dos vasos^{6,7}. As

manifestações cardiovasculares são as mais diversas, conseqüentes à própria infecção pelo HIV, à autoimunidade, à reação imunológica diante das infecções virais outras, à inflamação crônica, a neoplasias, à imunossupressão prolongada, à desnutrição e à cardiotoxicidade dos medicamentos^{8,9}.

A instituição da terapia múltipla trouxe modificações qualitativas nas manifestações cardiovasculares. Têm-se observado reduções nas doenças cardíacas causadas por agentes oportunistas, por desnutrição e pela imunossupressão prolongada¹⁰. É crescente, contudo, o número de casos de síndromes coronarianas e eventos vasculares periféricos, que se relacionam tanto ao aumento da sobrevida da população quanto à toxicidade dos medicamentos^{11,12}.

Pretendemos discutir as diversas formas de manifestação cardíaca em pacientes infectados pelo HIV, com ampla revisão da literatura, destacando tópicos práticos da avaliação clínica e a nossa experiência assistencial aos pacientes da Casa da Aids, no Instituto do Coração em São Paulo.

DOENÇAS DO PERICÁRDIO

O derrame pericárdico era a manifestação cardiológica mais comum na era pré-HAART¹³. Sua prevalência é de 21% a 30% nos pacientes HIV+, com uma incidência anual de 11%¹⁴. Esses dados indicam que, atualmente, a investigação de derrame pericárdico deva incluir a realização da sorologia para o HIV, pois estudos atuais têm detectado soropositividade na avaliação de derrame pericárdico em 72% dos casos na África, em 33% dos casos na Europa e em 7% a 28% dos casos nos Estados Unidos^{13,14}. A ocorrência de derrame pericárdico no contexto da infecção pelo HIV é um marcador de doença em estágio avançado, e implica pior prognóstico,

independentemente da contagem de células CD4 e do nível sérico de albumina. Sua presença está associada à redução na sobrevida para, em média, seis meses^{13,14}.

As causas de derrame pericárdio são variadas. Nos estudos de investigação, na maioria das vezes não se encontra o agente etiológico. Dos casos elucidados, as causas mais freqüentes são as infecções por micobactérias, seguidas das infecções bacterianas e das neoplasias. Há também descrições de derrames virais (HIV, herpes simples, adenovírus, coxsackie citomegalovírus, Epstein Barr), causados por oportunistas, relacionados a doenças sistêmicas (insuficiência cardíaca, cirrose, infarto agudo do miocárdio, uremia, miocardite) e associados ao estado inflamatório crônico (aumento da permeabilidade) e à desnutrição¹⁵⁻¹⁷. No quadro I estão descritas as causas de derrame pericárdico no paciente portador do HIV.

Quadro I - Causas de derrame pericárdico no paciente HIV+. EBV: vírus Epstein Barr; HSV: vírus herpes simples; CMV: citomegalovírus; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; IAM: infarto agudo do miocárdio

<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Mycobacterium avium intracellulare</i>	Coxsackie/EBV/HSV
<i>Staphylococcus aureus</i>	Adenovirus/CMV/HIV
<i>Nocardia asteroides</i>	<i>Histoplasma</i> / <i>Cryptococcus</i>
<i>Rhodococcus equi</i>	Sarcoma de Kaposi/Linfoma
Endocardite	<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	ICC/IAM/Cirrose/Uremia/Miocardite
Inflamação	Desnutrição

O quadro clínico do envolvimento do pericárdio é espectral, variando desde a ausência total de sintomas até a presença de choque e parada cardiorrespiratória, podendo estar presentes febre, dor torácica e tosse. O envolvimento pericárdico inclui pericardite, derrame com ou sem tamponamento, pericardite constrictiva e infiltração neoplásica^{13,18}. A maioria dos derrames é pequena, sem alteração hemodinâmica, com uma incidência anual de 9% de tamponamento. Chen e cols.¹⁵ analisaram 122 casos de derrame pericárdico, dos quais quarenta pacientes eram HIV positivos. Desses quarenta, o derrame era pequeno em 45% e moderado em 25%, não sendo encontrada causa em 63% dos casos, e micobacteriose em 19%. Gowda e cols.¹⁹ descreveram 185 casos de tamponamento em pacientes com Sida. A investigação etiológica mostrou micobacteriose em 43%, bactérias em 11%, linfoma em 8%, sarcoma de Kaposi em 7%, e em 26% não foi possível identificação do agente.

Nos estudos de avaliação de derrame pericárdico no paciente HIV positivo, não se encontra relação entre o estado da infecção e a gravidade do derrame^{19,20}. Em 42% dos casos, o derrame pericárdico é autolimitado, com resolução espontânea, o que não exclui o ruim prognóstico associado à sua detecção^{19,20}. No estudo de Gowda e cols., a maioria dos pacientes morreu na internação ou logo após, representando o derrame pericárdico um marcador de doença avançada¹⁹.

A ecocardiografia confirma a suspeita clínica identificando o derrame pericárdico. A técnica no modo M pode ajudar a revelar as características do tamponamento cardíaco: compressão atrial direita e colapso diastólico ventricular direito. Esses sinais precedem o pulso paradoxal e a insuficiência respiratória secundários ao tamponamento.

Muito se discute sobre a melhor abordagem para os casos de acometimento pericárdico, especialmente se é válida a busca do diagnóstico etiológico. São observadas na literatura descrições variáveis de taxas de identificação etiológica de acordo com as técnicas de análise utilizadas – pesquisa direta, citologia, imunofluorescência, testes imunoenzimáticos, reação em cadeia da polimerase, culturas ou biópsias^{13,15,18,20,21}. Com essa finalidade, podem ser realizadas a pericardiocentese ou a pericardiostomia com biópsia. Ambas têm um risco aumentado nos pacientes HIV positivos, e têm sido realizadas, de maneira geral, apenas nos derrames grandes, mal tolerados, com tamponamento, que não regredem, ou em busca de diagnóstico de doença sistêmica. A escolha do método varia de acordo com a experiência individual, embora a pericardiostomia com biópsia pareça ser a mais adequada.

Pouco se sabe sobre os efeitos da HAART na afecção pericárdica relacionada ao HIV. Espera-se que ocorra, na era pós-HAART, uma redução dos casos de derrame pericárdico, já que este se associa a infecção avançada e imunossupressão. Com a erradicação ou controle da infecção viral, há, conseqüentemente, um número menor de doenças oportunistas e neoplasias, resultando em menos casos de doença pericárdica.

DOENÇAS DO ENDOCÁRDIO

A freqüência de endocardite nos pacientes com HIV é semelhante à de pacientes de outros grupos de risco, como os usuários de drogas intravenosas²². A infecção pelo HIV não aumenta nem a freqüência nem a gravidade da endocardite. A incidência de endocardite nos pacientes HIV e usuários de drogas varia de 6% a 34%, e estes têm sobrevida semelhante aos portadores de endocardite HIV negativos (85% x 93%)^{22,23}. A mortalidade por endocardite é 30% maior nos pacientes em estágio avançado da infecção²⁴.

A endocardite em usuários de drogas geralmente acomete válvulas do lado direito, a tricúspide em 90% e a pulmonar em 10% dos casos²⁴. Em 20% dos pacientes, há comprometimento simultâneo da mitral ou aórtica, o que confere pior prognóstico. O quadro clínico é variável, podendo estar presentes febre, queda do estado geral, perda de peso, sudorese, manifestações de embolização pulmonar ou sistêmica e, em alguns, a associação com meningite e pneumonia. Pela maior ocorrência de endocardite tricúspide, são freqüentes as embolizações pulmonares com infartos subseqüentes, presentes em até

56% dos casos^{24,25}. São encontradas também nos pacientes HIV positivos as manifestações imunologicamente mediadas, como a glomerulonefrite, a presença do fator reumatóide, as manchas de Roth e as lesões de Janeway.

O diagnóstico, assim como no paciente não-portador de HIV, faz-se baseado na clínica, em culturas e ecocardiografia. O *Staphylococcus* é o agente mais comum (mais de 70% dos casos), seguido por *Streptococcus* e *Haemophilus*²³⁻²⁶. Também são descritas endocardites por fungos e outras bactérias como a *Salmonella*, que nesses pacientes têm maior chance de causar bacteremia e endocardite. No quadro II estão descritas as causas de endocardite infecciosa no paciente HIV.

Quadro II - Causas de endocardite infecciosa no paciente HIV+. Grupo HACEK: *Haemophilus parainfluenzae*, *haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*. MRSA: *S.aureus* resistente a metilina

Staphylococcus aureus (75%)

Streptococcus viridans (20%)

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pneumoniae

Haemophilus influenzae

Organismos do grupo HACEK

MRSA

Salmonella sp

Mycobacterium intracellulare / *avium*

Candida sp

Cryptococcus neoformans

Aspergillus fumigatus

Pseudallescheria boydii

O tratamento da endocardite no paciente portador do HIV não muda em relação à população geral, persistindo indicada a antibioticoterapia prolongada e os mesmos critérios de terapia cirúrgica: insuficiência cardíaca refratária, sepse, embolização sistêmica, endocardite fúngica e falha terapêutica.

Um outro tipo de endocardite encontrada no paciente com Sida na era pré-HAART é a endocardite marântica, ou trombótica não-infecciosa^{23,24}. Em casuísticas de autópsias, era encontrada em 3% a 5% dos pacientes. Acomete as quatro válvulas, com predomínio da mitral e aórtica, e se caracteriza pela presença de uma vegetação friável, rica em plaquetas sobre uma rede de fibrina, com pouca inflamação e altos índices de embolização sistêmica. Não há relatos de sua ocorrência na era pós-HAART.

DOENÇAS DO MIOCÁRDIO

A cardiomiopatia dilatada secundária à infecção pelo HIV totaliza 3% a 6% dos casos de cardiopatia dilatada^{4,11}. Quando comparados pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada na forma idiopática e na dos

infectados pelo HIV, os últimos têm sobrevida bastante reduzida (risco relativo de morte por insuficiência cardíaca de 5,86)⁴. Lipshultz e cols. observaram uma sobrevida média de 101 dias em pacientes com disfunção ventricular, e de 472 dias em pacientes com coração normal no mesmo estágio da infecção pelo HIV²⁷.

Estudos clinicopatológicos da era pré-HAART mostram prevalência de 30% de cardiomiopatia nos pacientes com Sida²⁸. Em estudo prospectivo de cinco anos em pacientes HIV assintomáticos, a incidência de cardiomiopatia dilatada foi de 15,9/1.000²⁹. Em análise ecocardiográfica, uma disfunção diastólica precoce foi encontrada em até 15% dos pacientes com HIV^{30,31}. Com a evolução da miocardiopatia sobrevivem hipocinesia difusa, dilatação global das câmaras e disfunção sistólica³². Fração de ejeção reduzida e espessura ventricular aumentada têm sido associadas a maior mortalidade, demonstrada em estudo multicêntrico realizado com crianças infectadas por transmissão vertical.³³

A etiopatogênese da cardiopatia dilatada associada ao HIV é multifatorial, estando implicados o próprio HIV, outras infecções virais, miocardite, auto-imunidade, inflamação crônica, imunossupressão prolongada, disfunção endotelial, arterite, encefalopatia associada ao HIV, disfunção autonômica, deficiências nutricionais e de oligoelementos e a cardiotoxicidade por drogas^{32,34-40}.

Os estudos com modelos animais que analisaram a infecção pelo vírus da imunodeficiência dos simianos (SIV) nos macacos rhesus procuraram esclarecer a patogênese da agressão miocárdica associada com a infecção retroviral. A infecção crônica com o SIV resulta em depressão da função sistólica ventricular e uma arteriopatia coronariana extensa sugestiva de lesão mediada por resposta imune celular²⁵. Aproximadamente dois terços dos primatas infectados que morreram da infecção viral apresentavam miocardiopatia. Miocardite linfocítica foi encontrada em nove dos quinze, e vasculopatia coronariana em nove dos quinze em estudo de necrópsia. Em alguns primatas foram visualizadas áreas de oclusão coronariana e recanalização relacionadas a regiões de necrose miocárdica, além de um caso de trombo mural ventricular²⁵.

A infecção pelo HIV e o processo inflamatório miocárdico (miocardite) a ela relacionado são as causas mais estudadas de cardiomiopatia nessa população. Virions HIV-1 parecem infectar as células miocárdicas de maneira dispersa, sem que haja associação direta entre a presença qualitativa do vírus e a disfunção dos miócitos²⁹. A necrose das fibras miocárdicas geralmente é mínima, com infiltrados linfocíticos associados. Não está esclarecido como o HIV-1 entra nos miócitos, uma vez que estes não apresentam receptores CD4²⁵. É provável que outras células como as dendríticas desempenhem papel não só de reservatório, como também de apresentadoras de antígenos no contexto do complexo principal de histocompatibilidade e de ativadoras de dano tissular progressivo mediado por

citocinas como as interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)⁴¹.

Evidências crescentes, contudo, apontam a auto-imunidade como mecanismo regente da cardiomiopatia do HIV^{41,42}. Comparados com os pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática, cujos infiltrados inflamatórios indicam predomínio de células T CD4+ e linfócitos B, os HIV+ com diagnóstico ecocardiográfico de miocardiopatia dilatada e histopatologia com miocardite apresentam preferencialmente células T CD3+ e CD8+^{25,42}. A existência de um processo imune ativo no miocárdio foi sugerida pelo encontro de hibridização viral e aumento da expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade classe I (CPH-I). No pólo da imunidade humoral, são encontrados nos pacientes HIV+ anticorpos anti-alfa-miosina específicos ao miocárdio em 15% dos casos, comparados com uma prevalência de 3,5% em controles^{5,25}. Nos pacientes infectados pelo HIV que apresentam disfunção ventricular esquerda, o achado desses anticorpos ocorre em até 43% dos casos, podendo representar um marcador de disfunção ventricular com implicações prognósticas. Um outro achado que corrobora a teoria do papel da auto-imunidade na cardiomiopatia associada ao HIV é a resposta terapêutica dos pacientes com insuficiência cardíaca às imunoglobulinas, que agem inibindo os anticorpos cardíacos por meio da competição com os receptores Fc e reduzindo a secreção e ação das citocinas inflamatórias.

O fato da disfunção miocárdica ser global e não segmentar na presença de focos de infecção miocitária viral sugere que fatores circulantes ou citocinas exercem o papel de co-fatores na patogênese da cardiomiopatia^{25,32}. A produção local de citocinas no miocárdio encontra-se aumentada, especialmente de IL-1 e TNF- α . Infecção viral no contexto de um estimulador de citocinas como a IL-1 e o TNF- α tem uma probabilidade muito maior de causar miocardite e dano miocárdico que a agressão viral isolada^{35,41,42}. O TNF- α produz um efeito inotrópico negativo por alterar a homeostase do cálcio intracelular, e possivelmente por induzir a síntese do óxido nítrico, que também reduz a contratilidade miocárdica. Foi demonstrado nas biópsias miocárdicas de pacientes com cardiomiopatia associada ao HIV uma maior intensidade de marcação de TNF- α e da óxido-nítrico-sintase induzível, quando comparados com portadores de cardiomiopatia idiopática⁴¹.

Na infecção pelo HIV, foram descritas disfunção e ativação do endotélio vascular⁴². Marcadores circulantes de ativação endotelial como pró-coagulantes e moléculas de adesão são encontrados em maior escala nesses pacientes. Esses achados se devem à secreção de citocinas em resposta à ativação de células mononucleares ou da adventícia pela infecção viral, ou ainda aos efeitos das proteínas virais gp 120 e tat no endotélio. As células endoteliais lesadas e ativadas podem causar agressão

tissular, inflamação e remodelamento, acelerando o processo de doença cardiovascular. O mesmo mecanismo de disfunção endotelial, alteração de adesão leucocitária e arterite pode estimular a aterogênese, culminando com isquemia e dano miocárdicos.

Vários estudos revelam que pacientes infectados pelo HIV com encefalopatia têm maior probabilidade de morrer de insuficiência cardíaca do que pacientes sem encefalopatia^{32,35,43}. O HIV pode persistir nas células-reservatório no miocárdio e no córtex cerebral mesmo após o tratamento anti-retroviral. Essas células alocam o HIV em sua superfície por períodos prolongados e podem cronicamente liberar citocinas (TNF- α , IL-6 e endotelina-1), contribuindo para o dano tissular crônico e progressivo nos dois sistemas, independente da HAART^{32,35}.

A infecção pelo HIV pode se associar com alterações do sistema nervoso autônomo, especialmente em estágios avançados. Os reflexos autonômicos cardiovasculares estão alterados em 5% a 77% dos pacientes conforme a definição da complicação, podendo causar hipotensão postural, síncope e parada cardiorrespiratória durante procedimentos invasivos^{25,32}. A causa é desconhecida, embora se saiba que o HIV é neurotrópico e tenha sido isolado no tecido neural periférico. De fato, um dos mecanismos implicados na disfunção ventricular é a redução da sensibilidade miocárdica ao estímulo beta-adrenérgico.

Deficiências nutricionais são comuns na infecção pelo HIV, particularmente em estágios mais avançados da doença e são fatores potencializadores de disfunção ventricular esquerda^{25,39}. Má absorção e diarreia levam a desequilíbrios hidroeletrólíticos e a deficiências nutricionais⁴⁴. A deficiência dos elementos-traço foi associada direta ou indiretamente com a cardiomiopatia⁴⁴. Em pacientes depletados, a reposição de selênio restaura a função ventricular e reverte a cardiomiopatia³⁹. Foi demonstrado que a deficiência de selênio aumenta a virulência de agentes indutores de miocardite³⁹. Em pacientes infectados, foram descritas deficiências de hormônio tireoideano, vitamina B12, carnitina e hormônio do crescimento, o que se relaciona com disfunção ventricular esquerda^{25,32,39}.

A cardiotoxicidade por drogas em pacientes infectados pelo HIV tem sido motivo de muita controvérsia, especialmente a associação entre zidovudina e cardiomiopatia dilatada. Há evidências de que a zidovudina está associada com destruição difusa das ultra-estruturas e inibição da replicação do DNA mitocondrial, resultando em acidose láctica que contribui para a disfunção miocárdica^{34,38}. Entretanto, clinicamente não foi demonstrada relação direta entre exposição aos inibidores da transcriptase reversa e indução de disfunção ventricular. Outras drogas cardiotoxígenas utilizadas há muito tempo no manuseio dessa população são a doxorubicina (tratamento de sarcoma de Kaposi e linfoma), interferon-alfa, foscarnet, cotrimoxazol, pentamidina e ganciclovir. Agentes tóxicos com prevalência aumentada de uso nessa

população, como o álcool e a cocaína, são fatores agressores miocárdicos implicados na potencialização da disfunção ventricular desses pacientes^{25,32}.

A cardiomiopatia dilatada ocorre tardiamente na infecção pelo HIV, geralmente associada a níveis reduzidos de CD4. Tem implicação prognóstica por estar associada a altos índices de mortalidade. O exame anatomopatológico mostra fibrose endocárdica e trombo mural, preferencialmente apical, evidência histológica de hipertrofia miocárdica e degeneração com aumento do colágeno intersticial e fibrilar endocárdico. Esses achados estão eventualmente associados a evidências de miocardite. Em um estudo prospectivo de 952 pacientes HIV assintomáticos, o diagnóstico ecocardiográfico de cardiopatia dilatada foi feito em 76 (8%) com incidência anual de 15,9/1.000²⁹. Todos os pacientes com confirmação ecocardiográfica eram submetidos a biópsia miocárdica, e a miocardite estava presente em 63 (83%) dos pacientes e 36 (57%) tinham hibridização positiva para HIV. Em alguns casos foi observada co-infecção por outros vírus – coxsackie, citomegalovírus e Epstein-Barr²⁹.

O diagnóstico da cardiomiopatia dilatada associada à infecção pelo HIV é clínico e ecocardiográfico^{27,28}. Clinicamente o paciente apresenta-se de forma semelhante ao não-infectado e em alguns casos o exame ecocardiográfico pode detectar o paciente em fase assintomática, geralmente com disfunção diastólica isolada^{30,31}. A indicação do ecocardiograma como exame de rotina e triagem nos pacientes HIV é duvidosa. Os benefícios do diagnóstico precoce, na fase inicial da doença, são indiscutíveis, porém não está bem estabelecida a relação custo-efetividade do procedimento. De maneira geral, como demonstram os estudos, a cardiomiopatia dilatada incide em fase avançada da infecção pelo HIV; dessa forma o ecocardiograma é bem indicado para pacientes com suspeita clínica ou com CD4 abaixo de 200^{25,29,32}.

A biópsia endomiocárdica é outro método diagnóstico de cardiopatia dilatada que visa estabelecer diagnóstico etiológico e prognóstico, porém sua baixa sensibilidade e riscos associados ao procedimento tornam sua realização rotineira mais voltada a centros com experiência acumulada e protocolos de pesquisa clínica. O grupo italiano assim como o Instituto do Coração preconizam a biópsia endomiocárdica em toda disfunção sistólica associada à infecção pelo HIV, o que tem resultado em achados variados de miocardites virais, reagudização de doença de Chagas (fig. 1), infecções fúngicas cardíacas e toxoplasmose, muitas vezes com resposta satisfatória à terapêutica específica.

O tratamento da cardiomiopatia dilatada relacionada ao HIV é semelhante ao da forma idiopática dessa doença. Pela escassez de estudos prospectivos direcionados especificamente a essa população, o tratamento é baseado nos resultados obtidos nos pacientes HIV negativos, respeitando-se algumas particularidades. Apesar da recomendação do uso de inibidores da enzima de conversão e de betabloqueadores, podem ocorrer efeitos adversos em alguns casos de pacientes com resistência vascular sistêmica reduzida por desidratação, diarreia ou infecção. Pacientes com miocardite apresentam maior sensibilidade à digoxina e devem ser monitorizados. O uso de imunossupressores é controverso nessa população e resultados positivos promissores foram observados em crianças com a imunoglobulina administrada por via venosa⁴⁵.

HIPERTENSÃO PULMONAR

Hipertensão pulmonar foi encontrada nos pacientes HIV positivos com uma prevalência de 1/200 casos, contrastando com o achado de 1/200.000 casos na população geral⁴⁶⁻⁵⁰. Sua detecção é muitas vezes associada a infecções pulmonares, uso de drogas intravenosas, transfusão de fator VIII em hemofílicos, tromboembolismo venoso, insuficiência cardíaca e à presença do HLA-DR6

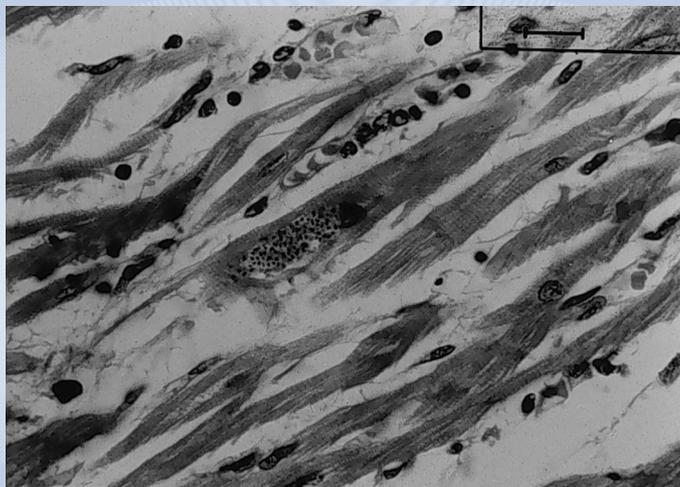


Fig. 1 – Ninho de formas amastigotas de *T. Cruzi* em paciente com reagudização de doença de Chagas. Cedida por The University of Chicago Press. Sartori AM, Lopes MH, Caramelli B et al. Simultaneous occurrence of acute myocarditis and reactivated Chagas' disease in a patient with AIDS. *Clin Infect Diseases* 1995; 21(5): 1297-9

e HLA-DR52^{46,47}. Nos pacientes hospitalizados com Sida, sua ocorrência gira em torno de 0,5%.

Alguns estudos revelam artéria pulmonar pré-capilar muscular, hipertrofia da média das arteríolas, fibroelastose e fibrose intimal excêntrica sem infecção viral direta das células da artéria pulmonar^{48,49}. Esses achados sugerem liberação de mediadores de células infectadas e provável lesão mediada por citocinas.

A patogênese da hipertensão pulmonar primária é pouco conhecida mas parece ser de natureza multifatorial. Entretanto, em alguns pacientes HIV positivos a hipertensão pulmonar primária é descrita sem nenhum fator predisponente. Supõe-se que, nesses casos, o próprio HIV cause dano endotelial e a liberação de mediadores vasconstritores, como a endotelina-1, a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) nas artérias pulmonares. O HIV é frequentemente identificado nos macrófagos alveolares em exames histológicos⁴⁷. Esses macrófagos liberam TNF- α , radicais livres e enzimas proteolíticas em resposta à infecção. As linfocinas também parecem contribuir para a proliferação endotelial vista na hipertensão pulmonar por promover a adesão leucocitária ao endotélio. Também têm sido implicados na patogênese a ativação dos receptores α -1 adrenérgicos e fatores genéticos (aumento da frequência do HLA-DR6 e DR52)^{47,50}.

Os sintomas e o prognóstico dos pacientes com disfunção ventricular direita por hipertensão pulmonar relacionam-se à gravidade da hipertensão. O quadro pode ser variável, desde ausência de sintomas até insuficiência cardíaca avançada e *cor pulmonale*. Segundo o estudo Swiss HIV Cohort, o paciente HIV positivo portador de hipertensão pulmonar tem sobrevida reduzida quando comparado ao paciente não-infectado (1,3 anos x 2,6 anos)⁵¹.

O tratamento com o uso de anticoagulantes e vasodilatadores deve considerar as possíveis interações medicamentosas, especialmente no caso dos anticoagulantes. Em relação aos vasodilatadores, não há dados que justifiquem sua ampla utilização. O epoprostenol é utilizado apenas nos pacientes mais graves em virtude do alto custo, necessidade de infusão venosa e risco aumentado de infecção. Com relação ao tratamento da doença de base, não se conhecem, até o momento, os efeitos da HAART na incidência e evolução clínica da hipertensão pulmonar.

INFECÇÃO PELO HIV E ATEROSCLEROSE

O controle da morbidade e mortalidade dos pacientes portadores do HIV já os torna naturalmente expostos a processos crônico-degenerativos como a aterosclerose, que antes não eram manifestos dada a mortalidade precoce pela doença. Além disso, a predisposição a aterosclerose resulta também da própria exposição cumulativa ao vírus e das importantes alterações

metabólicas secundárias ao tratamento anti-retroviral. Assim, não seria surpreendente uma alarmante incidência de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares. Entretanto, esse tema ainda é motivo de discussão.

Alterações metabólicas

Embora o maior enfoque dado à relação entre Sida e alterações metabólicas seja sobre efeitos colaterais da terapêutica anti-retroviral, trabalhos da era pré-HAART estabeleceram que a própria infecção pelo HIV determina um perfil lipídico mais desfavorável, caracteristicamente com hipertrigliceridemia e baixo HDL-colesterol⁵². Constans e cols.⁵³ observaram inclusive implicação prognóstica dessas alterações; quanto mais baixa a contagem de linfócitos CD4 maior o nível de triglicérides e mais baixos os níveis de HDL-colesterol. A fisiopatologia dessa associação não está esclarecida, compreendem-se mais as vias pelas quais a terapêutica anti-retroviral, especificamente os inibidores de protease, potencializa esse distúrbio lipídico e acarreta outros a ele associados, como o aumento da resistência insulínica, diabetes melito, lipodistrofia e obesidade centrípeta.

Carr e cols.⁵⁴ propuseram uma teoria baseada no achado de homologia estrutural entre o sítio catalítico da protease do HIV e proteínas humanas importantes no metabolismo lipídico (CRABP-1: proteína ligadora do ácido retinóico citoplasmático tipo I e LRP: proteína relacionada ao receptor de LDL), de tal forma que os inibidores da protease inibiriam também etapas importantes do metabolismo humano. Em última instância os inibidores de protease determinariam uma interrupção na metabolização do ácido retinóico e menor atividade do PPAR- γ (*peroxisome-proliferator-activated receptor type gamma*), que tem papel fundamental na diferenciação dos adipócitos e na apoptose dessas células, além de melhorar a sensibilidade periférica à insulina. O resultado final desses efeitos é uma maior liberação de gordura na corrente sanguínea e hipertrigliceridemia.

A inibição da LRP, por sua vez, implica menor captação dos triglicérides pelo fígado e também menor clivagem destes a ácidos graxos e glicerol, que deveria ocorrer por atividade do complexo endotelial da LRP-LPL (lipase lipoproteica). A hipertrigliceridemia seria a responsável pelo aumento da resistência à insulina que, nos indivíduos suscetíveis, poderia promover o desenvolvimento de diabetes melito tipo II. Contribuiria ainda para essa discrasia metabólica a inibição da enzima 3A do citocromo P 450, etapa compartilhada pelos inibidores de protease e o metabolismo do ácido retinóico.

Epidemiologia de eventos cardiovasculares e dos fatores de risco para aterosclerose

Inicialmente, a associação entre infecção pelo HIV e doença cardiovascular era inferida a partir de relatos de

casos de pacientes jovens e soropositivos que sofriam infarto agudo do miocárdio, e principalmente de achados anatomopatológicos em estudos de necrópsia, com evidência de doença obstrutiva em coronárias de pacientes sem fatores de risco habituais para aterosclerose⁵⁵. Estudos imuno-histoquímicos possibilitaram documentação objetiva da presença do HIV em artérias coronárias comprometidas por inflamação e obstrução aterosclerótica⁵⁶. Sugeriu-se então uma associação direta entre infecção pelo HIV e presença de arterite coronariana sem afastar a fisiopatologia clássica aterosclerótica, a despeito da baixa prevalência de fatores de risco nos pacientes estudados.

Com o advento e o uso cada vez mais difundido da terapêutica anti-retroviral agressiva e seu inquestionável impacto sobre os metabolismos lipídico e glicídico, surgiram estudos com casuísticas progressivamente maiores procurando correlacionar infecção pelo HIV com doença cardiovascular, e esta com tratamento anti-retroviral e fatores de risco cardiovascular. Em 2000, Rickerts e cols. analisaram retrospectivamente a incidência de infarto em 4.993 pacientes portadores de HIV. Verificaram que, embora o número absoluto fosse baixo, houve um aumento significativo da taxa de infarto após a exposição a HAART⁵⁷ (tab. I). Após dois anos, Holmberg e cols. confirmaram esses mesmos achados em população de 5.672 pacientes soropositivos, evidenciando entre os anos de 1993 e 2002 um significativo aumento da incidência de infarto após 1996, época da introdução da HAART⁵⁸. Entretanto, os autores já chamavam atenção para a participação de fatores de risco como tabagismo e dislipidemia.

Foi também em 2002 que Klein e cols. analisaram retrospectivamente 4.159 homens portadores do HIV que ao longo de 5,5 anos de observação apresentaram 72 eventos cardiovasculares, dos quais 47 foram infartos do miocárdio⁵⁹. Os autores não observaram impacto da exposição à terapia anti-retroviral na incidência dos eventos cardiovasculares, porém a incidência destes entre os pacientes infectados pelo HIV foi superior àquela observada entre os 39.877 homens não-infectados do grupo-controle (4,86 x 3,69 por 1.000 pessoas-ano; $p = 0,003$). Com relação aos fatores de risco, os pacientes soropositivos apresentavam maior prevalência de dislipidemia e tabagismo, porém menor prevalência de diabetes e hipertensão que os pacientes do grupo-controle.

David e cols. analisaram o perfil de risco de dezesseis pacientes HIV+ (1,7% do total de seus 951 pacientes infectados) com diagnóstico confirmado de doença arterial coronariana e constataram que 81% destes eram tabagistas, 63% apresentavam hipertensão, 50% tinham dislipidemia e 31% história familiar positiva para doenças cardiovasculares⁶⁰. Os autores compararam as características desses pacientes às de 32 indivíduos HIV+, porém sem evidência de doença arterial coronariana (DAC), e demonstraram que a prevalência dos fatores de risco era significativamente maior naqueles com evidência de DAC, sem demonstrar associação entre a exposição a inibidores de protease e maior risco.

Foi ao longo do ano de 2003 que as maiores casuísticas foram publicadas. Bozzette e cols. analisaram retrospectivamente 36.766 pacientes HIV+ em tratamento entre os anos de 1993 e 2001, no que diz respeito a mortalidade geral, mortalidade específica por eventos cardiovasculares e cerebrovasculares e taxas de internação hospitalar por estes⁶¹. As únicas alterações expressivas ao longo desse período foram a importante redução da mortalidade geral e significativo aumento do uso de terapêutica anti-retroviral, notadamente após 1995 e 1996. Não houve aumento da incidência de eventos cardiovasculares ou cerebrovasculares concomitantemente à melhora da sobrevida. Embora os autores não tenham especificado o perfil dos fatores de risco clássicos para aterosclerose nessa população, eles relataram que 23,9% dos pacientes já haviam sido previamente tratados para diabetes, hipertensão ou tabagismo, e 6,6% já tinham diagnóstico de doença vascular. Os autores observaram ainda, de maneira interessante, o progressivo aumento da prescrição de hipolipemiantes, com relato de 140 pacientes em uso de algum dos medicamentos disponíveis para controle de dislipidemia em 1995 e de 2.417 pacientes em 2001.

Currier e cols. conduziram um estudo também retrospectivo com inclusão de 28.513 pacientes portadores do HIV e 3.054.696 não-infectados, com o objetivo de determinar a incidência específica, por faixas etárias, de doença arterial coronariana em homens e mulheres HIV+ comparando àquela observada em indivíduos não-infectados⁶². O tempo médio de observação foi 2,5 anos dos pacientes soropositivos e 2,64 anos dos pacientes soronegativos. Houve 1.360 eventos cardiovasculares no grupo de pacientes soropositivos e 234.521 no grupo-controle. Quando tais eventos eram distribuídos por gênero e idade, a infecção pelo HIV consistiu importante marcador de risco para os homens com menos de 34 anos e para as mulheres com menos de 44 anos. Tal associação perdeu força nas faixas etárias mais avançadas em ambos os sexos, com o curioso achado, em algumas dessas faixas, de menor risco entre os pacientes HIV+, por exemplo; risco relativo de DAC em homens entre 55 e 64 anos (infectados x não-infectados) de 0,60 (0,51-0,71; $p < 0,0001$). Especificamente entre os pacientes com idade inferior a 33 anos, o uso de terapêutica anti-retroviral foi associado a maior risco de doença coronariana (risco relativo de 2,06; $p < 0,001$). Os autores observaram um perfil de maior risco entre os pacientes soropositivos, com aumento progressivo da prevalência dos fatores de risco cardiovascular nas faixas etárias mais elevadas.

Em novembro de 2003 foram publicados dados do estudo DAD (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs) com evidência de correlação positiva entre a duração da exposição à terapêutica anti-retroviral e o risco de infarto do miocárdio⁶³. Prospectivamente foram observados 23.468 pacientes portadores do HIV, com tempo médio de seguimento inferior a dois anos e registro

de 126 casos de infarto do miocárdio, dos quais apenas 55% preenchiam os critérios definitivos para esse diagnóstico de acordo com as normas do projeto MONICA⁶⁴. A taxa absoluta de eventos foi baixa, correspondente a 3,5 eventos por mil pessoas/ano. Entretanto, cada ano de exposição à terapia antiretroviral combinada determinou um aumento de 26% do risco relativo de infarto do miocárdio durante os primeiros quatro a seis anos de exposição. Nessa mesma coorte de pacientes, a prevalência dos fatores de risco tradicionais para doença coronariana foi alta; 56,2% de tabagismo, 45,9% de dislipidemia, 7,2% de hipertensão e 2,8% de diabetes. Foram preditores independentes de infarto do miocárdio idade avançada, história de tabagismo, sexo masculino e diagnóstico prévio de doença cardiovascular⁶³.

Varriale e cols. analisaram prospectivamente 690 pacientes HIV+ submetidos a internação hospitalar durante três anos de observação⁶⁵. Detectaram 29 casos de infarto do miocárdio, constatando uma incidência de 1/100 pacientes-ano de observação, semelhante àquela observada na população geral norte-americana. No que diz respeito ao perfil de risco cardiovascular desses pacientes, 55% eram tabagistas, 21% dislipidêmicos, 14% hipertensos, 14% apresentavam histórico familiar de DAC precoce e apenas 21% não apresentavam nenhum fator de risco. A idade média dos pacientes infartados foi de 46 anos (± 10 a.), 66% recebiam inibidor de protease e, embora 79% deles apresentasse pelo menos algum fator de risco para aterosclerose, a maioria apresentava baixa associação deles.

No estudo de Matetzky e cols., 24 pacientes HIV+ internados com o diagnóstico de infarto do miocárdio entre os anos de 1998 e 2000 foram prospectivamente avaliados por um tempo médio de quinze meses e comparados a um grupo-controle de 48 pacientes com infarto, porém soronegativos⁶⁶. Os autores não mostraram diferenças significativas entre as prevalências de diabetes, hipertensão, tabagismo, dislipidemia ou história familiar de DAC quando compararam os grupos, sugerindo assim implicação direta da infecção retroviral na doença. Entretanto, a não-inferioridade do perfil de risco reforça a importância dos fatores tradicionais na etiopatogenia da doença coronariana

nos pacientes HIV+. Nessa amostra, 58% dos pacientes HIV+ eram tabagistas, 58% apresentavam dislipidemia, 50% tinham história familiar de DAC precoce, 29% hipertensão e 12% diabetes. Além disso, os autores analisaram comparativamente a morbidade e mortalidade a curto e médio prazos, demonstrando que os pacientes soropositivos apresentavam evolução intra-hospitalar benigna, porém com maior morbidade após a alta, com mais reinfarto (20% x 4%; $p = 0,07$) e maior recorrência de sintomas (45% x 11%; $p = 0,007$) sem contudo apresentar maior mortalidade (0 x 4%; $p > 0,99$). Com relação ao comprometimento das artérias coronarianas, não foi observada diferença entre as características angiográficas dos grupos.

Finalmente, Hsue e cols. avaliaram retrospectivamente os fatores de risco e a evolução clínica de 68 pacientes portadores do HIV internados entre os anos de 1993 e 2003 por angina instável ou infarto do miocárdio, e compararam as características dessa população a um grupo controle de 68 indivíduos com diagnóstico de DAC aguda, porém soronegativos⁶⁷. A prevalência de tabagismo (46% x 28%; $p = 0,003$) e baixo HDL-colesterol (35 ± 12 x 41 ± 9 ; $p = 0,005$) era maior entre os pacientes soropositivos e sua faixa etária era menor (50 ± 8 x 61 ± 11 anos; $p < 0,001$). Entretanto, a prevalência de diabetes e dislipidemia foi maior no grupo-controle e o compito geral do risco, avaliado pelo escore de TIMI^{68,69}, também foi maior no grupo-controle, que apresentou à angiografia maior extensão da doença coronariana. Contudo, a taxa de reestenose clinicamente manifesta foi maior nos pacientes soropositivos do que nos controles que foram submetidos a angioplastia com o uso de *stent* (50% x 18%; $p = 0,078$). Ao todo, foram realizadas 29 angioplastias nos pacientes soropositivos, com uso de *stents* em 22 desses procedimentos. No grupo-controle foram realizadas onze angioplastias com *stents* e dez exclusivamente com cateter-balão.

Um recente estudo procurou estabelecer de forma objetiva a relação de risco de doença cardiovascular e uso de terapia antiretroviral⁷⁰. Foram estudados 721 indivíduos divididos em três grupos pareados por idade e sexo; 219 pacientes eram HIV+ em uso de HAART, 64

Tabela I - Estudos epidemiológicos sobre doença cardiovascular e Sida

Autor/ano	Tipo	n	Período	Achado
Rickerts / 2000	Retrospectivo	4.993 HIV +	1983-1998	Maior incidência de IM após HAART (0,86/1.000 à 3,41/1.000 pessoas-ano)
Holmberg / 2002	Retrospectivo	5.672 HIV+	1993-2002	Maior incidência de IM após HAART
Klein / 2002	Retrospectivo	4.159 HIV+39.877 HIV -	1996- 2001	Maior taxa de internação por DAC(4,86 X 3,69/ 1.000 pessoas-ano; $p=0,003$) Sem relação com HAART
Bozzette / 2003	Retrospectivo	36.766 HIV+	1993-2001	Aumento da sobrevida sem aumento da incidência de eventos cardiovasculares
Currier / 2003	Retrospectivo	28.513 HIV+3.054.696 HIV-	1994-2000	Maior risco de DAC homens < 34anos e mulheres < 44 anos.
DAD / 2003	Prospectivo/Observacional	23.468 HIV+	1999-2002	Baixa incidência de IM (3,5/1.000 pacientes-ano) Relacionada ao tempo de HAART

pacientes HIV+ sem uso de HAART, e 438 indivíduos controles (HIV-). A estimativa de risco cardiovascular foi realizada utilizando o escore de risco de Framingham e evidenciou que a prevalência de risco coronariano estimado > 20% em dez anos foi duas vezes maior nos pacientes tratados com HAART que no grupo-controle (11,9% x 5,3% , $p = 0,004$). O grupo de pacientes HIV+ que não receberam tratamento com HAART teve um risco estimado > 20% em dez anos de 6,3%, sem diferença significativa quando comparada ao grupo HIV+ em uso de HAART ($p = 0,25$) ou comparada ao grupo controle ($p = 0,76$). Entre os fatores de risco observados, a prevalência de tabagismo foi maior no grupo de pacientes HIV+ que nos controles (54,5% x 30,1%), assim como níveis mais elevados de colesterol total e reduzidos de HDL-colesterol.

Na prática global de prevenção primária e secundária de doença cardiovascular inicialmente levava-se em conta apenas a exposição aos fatores de risco, porém a necessidade de discriminação mais precisa das populações de risco se traduziu na implementação de exames de rastreamento para identificação de aterosclerose antes de sua repercussão clínica, a chamada aterosclerose subclínica, comprovadamente relacionada à maior incidência de eventos futuros. Entre esses exames destacam-se o ultra-som de carótidas e femorais para detecção de espessamento do complexo íntima-média dessas artérias, as provas de função endotelial e, mais recentemente, a detecção de cálcio em coronárias. No contexto específico de infecção pelo HIV, já foi demonstrada prevalência elevada de disfunção endotelial, principalmente entre aqueles pacientes em uso de inibidores de protease, bem como maior prevalência de espessamento do complexo íntima-média de carótidas⁷¹. Recentemente, além de se verificar maior espessura do complexo médio-intimal de carótidas de pacientes soropositivos quando comparados a controles, foi observada maior velocidade da progressão desse espessamento no intervalo de um ano⁷².

Manuseio da dislipidemia nos pacientes portadores de HIV

O estudo Framingham demonstrou que o controle da dislipidemia reduz o risco de doenças cardiovasculares no contexto tanto de prevenção primária quanto secundária. Especificamente na população de pacientes portadores de HIV não há estudos epidemiológicos que permitam conclusões sobre essa questão. Entretanto, a maior sobrevivência desses pacientes implica a adoção de medidas para redução de seu real risco cardiovascular. A Sociedade Brasileira de Cardiologia foi a primeira a incluir nas Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção de Aterosclerose, em 2001, um tópico específico para conduta em pacientes soropositivos. Recomenda que seja feita dosagem do perfil lipídico no início do acompanhamento; se o mesmo vier normal e

não for iniciado inibidor de protease, repetir a avaliação a cada dois anos. Se vier alterado, iniciar tratamento e repetir em um mês e posteriormente de três em três meses. Quanto ao tratamento, a dislipidemia nos pacientes infectados pelo HIV deve considerar as mesmas metas recomendadas para a população geral, após análise global dos demais fatores de risco. Sempre se devem iniciar medidas não-farmacológicas e, na persistência da dislipidemia, iniciar farmacoterapia, com extrema cautela^{73,74}.

A prescrição dos hipolipemiantes, entretanto, pode trazer complicações aos complexos esquemas antiretrovirais⁷⁵. Algumas alternativas ao tratamento farmacológico da dislipidemia foram aventadas, tais como alterar o esquema de tratamento anti-retroviral substituindo o inibidor de protease por um outro, ou para um inibidor da transcriptase reversa não-nucleosídeo. Porém, essas alternativas, teoricamente favoráveis, não têm resultado em benefícios consideráveis nos estudos clínicos, além da possibilidade de ocorrência de modificações nas características do processo infeccioso viral crônico como resistência e sorotipagem^{76,77}.

Os medicamentos mais utilizados no tratamento da dislipidemia desses pacientes são os mesmos da população geral: estatinas, fibratos e niacina. As recomendações do grupo de estudos da Sida referem-se ao NCEP Panel III para o manejo da dislipidemia⁷⁴. As diretrizes baseiam-se na análise do risco global do paciente e se baseiam nos níveis de LDL-colesterol em jejum.

Estatinas: com exceção da pravastatina e da rosuvastatina, a maioria das estatinas é metabolizada pela isoenzima 3A4 do citocromo P450, que é inibida pelos inibidores de protease atuais. Portanto, a administração das estatinas com os inibidores de protease pode resultar em elevação dos níveis da estatina no sangue a níveis perigosos, possivelmente causando toxicidade muscular esquelética e outros efeitos adversos⁷³⁻⁷⁷. Pelas potenciais interações, as estatinas devem ser dadas inicialmente em baixas doses com monitoração freqüente. Na prática clínica, alguns autores utilizaram atorvastatina com segurança nessa população, fato também observado em nossa experiência^{76,77}. Assim, as estatinas teoricamente mais seguras para uso em associação aos inibidores de protease são pravastatina, atorvastatina e rosuvastatina. São as drogas de escolha no tratamento da hipercolesterolemia, além de serem eficazes também na terapia da hipertrigliceridemia, especialmente a atorvastatina e rosuvastatina.

Fibratos: os fibratos são a primeira escolha no tratamento da dislipidemia mista dos pacientes infectados pelo HIV, a mais freqüente alteração observada nessa população^{74,77}. Os efeitos a longo prazo de sua administração com os inibidores da protease são desconhecidos. O gemfibrozil é bem tolerado e tem perfil de interação aceitável para utilização. Em estudo que utilizou atorvastatina com gemfibrozil em pacientes soropositivos houve redução de 30% no colesterol total e 60% nos triglicerídeos⁷⁷. As

recomendações são em favor da utilização do gemfibrozil ou fenofibrato nessa população^{73,74}.

Niacina: a niacina reduz os níveis de LDL-colesterol, aumenta os níveis de HDL-colesterol e reduz os triglicerídeos. Entretanto, efeitos colaterais como *flushing*, prurido, hiperglicemia e principalmente a hepatotoxicidade, não a recomendam como agente de primeira escolha no portador de HIV.

Outros agentes: a colestiramina e o colestipol não são recomendados por interferirem com a biodisponibilidade dos inibidores de protease e por aumentarem os níveis de triglicerídeos⁷⁷. As glitazonas, ativadores do receptor PPAR-g, não se demonstraram úteis no tratamento da dislipidemia nesses pacientes. Entretanto, a metformina mostrou eficácia na redução dos triglicerídeos, mas com um efeito potencial de acidose láctica, especialmente na presença de uso contínuo de inibidores da transcriptase reversa⁷⁷. Os ácidos graxos w3 são úteis no tratamento da hipertrigliceridemia nos pacientes soropositivos, porém não foram avaliados em pacientes que receberam inibidores da protease⁷⁷. Outra fronteira a ser explorada é a busca por inibidores de protease com menor perfil aterogênico e com menos interações com os hipolipemiantes. O atazanavir é um inibidor de protease potente e eficaz recentemente aprovado, para o qual foi sugerida menor incidência de efeitos colaterais metabólicos em pacientes tratados por 108 semanas⁷⁷.

Em pacientes nos quais foi feita a troca de nelfinavir para atazanavir, houve retorno dos níveis lipídios para os valores encontrados antes do tratamento com nelfinavir. Entretanto, uma análise cuidadosa revela que esses estudos têm deficiências metodológicas semelhantes, incluindo tamanho amostral inadequado, não-observação de jejum ou abstinência de álcool para coleta de perfil lipídico e não-correção para potenciais fatores de confusão

como diabetes ou dieta. A maior importância dos outros fatores de risco em relação à dislipidemia para essa população específica aliada às limitações dos estudos disponíveis mantém ainda indefinido, em nossa opinião, a existência de um regime anti-retroviral que deva ser escolhido em busca de um menor risco cardiovascular.

Em conclusão, dadas as características do perfil de risco cardiovascular dessa população, as intervenções não-farmacológicas parecem ter o efeito mais importante no tratamento preventivo do paciente infectado pelo HIV. Os pacientes devem ser aconselhados a controlar os fatores de risco seguindo as orientações de estilo de vida, como parar de fumar, seguir dieta, realizar exercício físico, controlar hipertensão arterial e diabetes⁷⁴.

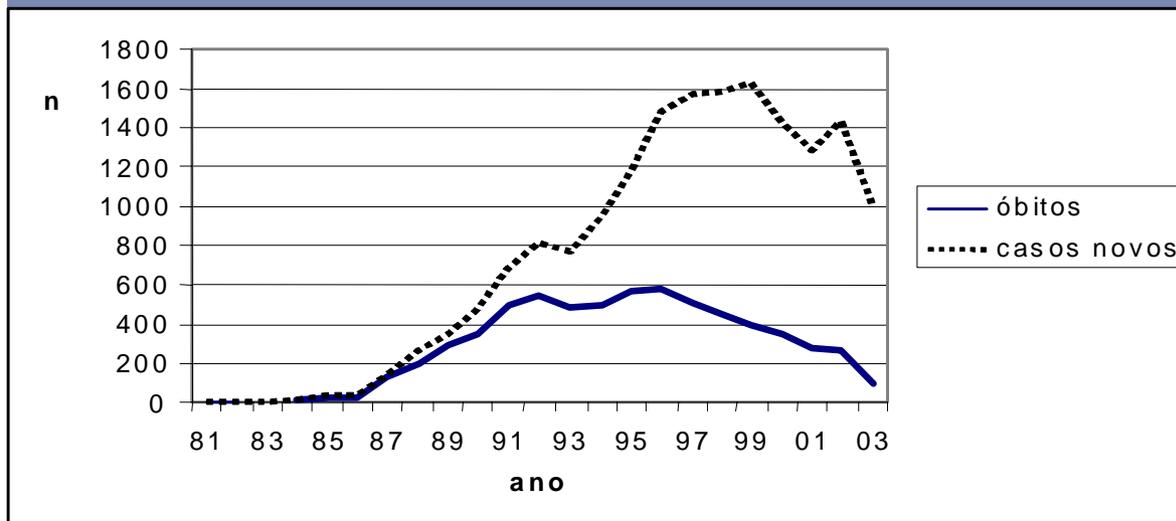
SIDA EM CRIANÇAS

Epidemiologia

Apesar de todos os esforços de prevenção da transmissão vertical do vírus HIV no Brasil, a contaminação materno-fetal continua sendo freqüente. Aliado a isso, os avanços no controle da doença e de suas complicações têm determinado a diminuição progressiva da sua letalidade na infância. Isso determina um aumento significativo do número de crianças infectadas, as quais necessitam de controle de possíveis complicações em longo prazo⁷⁸ (gráfico 1).

Dados internacionais têm demonstrado também uma diminuição significativa da letalidade da Sida na infância e aumento da sobrevivência dessas crianças. Apesar disso, enquanto há a diminuição dos óbitos por causas infecciosas, há uma tendência secular de aumento discreto, mas progressivo, da mortalidade proporcional por causas cardíacas nas crianças acometidas pela Sida^{79,80}.

Gráfico 1 – Número de casos novos e de óbitos pela Sida em crianças e adolescentes do Brasil, no período de 1981 a 2003. Fonte: Datasus



Quando se analisa o impacto das complicações cardiovasculares na mortalidade de crianças com Sida, vê-se que é um dos fatores de pior prognóstico. Estudos realizados com crianças que morreram demonstraram, na maior parte das vezes, cardiomegalia, efusões pericárdicas e disfunções ventriculares sistólicas ou diastólicas. Entretanto, manifestações clínicas de insuficiência cardíaca congestiva, aumento de frequência cardíaca ou hipertensão arterial sistêmica parecem ser preditores independentes de mortalidade⁸¹⁻⁸⁴.

As complicações cardiovasculares da Sida em crianças são bastante freqüentes. Descreve-se a ocorrência dessas complicações em 25% das crianças aos dez anos de idade, havendo uma relação direta entre a prevalência dessas complicações e o tempo de doença⁸⁵⁻⁸⁷.

Não há, necessariamente, sinais clínicos nas crianças com complicações cardíacas da Sida⁸⁸, mas há algumas correlações entre quadros clínicos e afecções cardíacas. As formas rapidamente progressivas da Sida em crianças estão geralmente associadas a aumentos de freqüências cardíaca e respiratória, e diminuição de fração de encurtamento de ventrículo esquerdo⁸⁹. Há evidências de associação negativa entre estado nutricional e massa ventricular esquerda, sugerindo um aumento do tônus simpático nos pacientes mais acometidos⁴⁴. A presença de encefalopatia, por sua vez, parece estar associada com queda progressiva da fração de encurtamento de ventrículo esquerdo³³.

A hipertensão pulmonar parece ser também uma complicação freqüente na evolução crônica da Sida em crianças. Esse desfecho parece estar relacionado com infecções broncopulmonares de repetição^{90,91} e a lesão histopatológica mais freqüentemente encontrada é a arteriopatia pulmonar plexogênica⁹².

Há uma associação negativa entre níveis de linfócitos T CD4+ e função sistólica de ventrículo esquerdo nas fases iniciais da doença. Com a sua evolução, essa associação perde seu impacto³³. Já em relação aos níveis de IgG séricos, crianças portadoras do HIV mas com níveis normais dessa imunoglobulina ou em tratamento de reposição apresentam mais freqüentemente função e estrutura ventriculares normais, sugerindo mediação imunológica na remodelação ventricular esquerda⁹³. Quando se consideram a presença e o grau de dilatação do ventrículo esquerdo, há uma associação positiva com carga viral e negativa com níveis de linfócito T CD4+⁹⁴.

Além da lesão direta do HIV sobre o miocárdio, a imunodepressão pode determinar maior risco de miocardite por outros agentes infecciosos. Foi detectado o genoma de diversos vírus em miocárdio de crianças em fase adiantada de Sida, as quais apresentavam, freqüentemente, miocardiopatia dilatada e insuficiência cardíaca congestiva⁹⁵.

Ainda não há consenso sobre se há ou não proteção cardíaca quando da utilização das novas drogas anti-retrovirais nas crianças com Sida^{82,96-98}. Entretanto, foram observados sinais de lesão mitocondrial em miócitos, em associação ao uso desses medicamentos, independentemente da ação direta da infecção⁹⁹.

Sida em criança, lesão vascular e aterogênese

Em crianças, alguns estudos têm apresentado a associação positiva entre infecção pelo HIV e lesão vascular. Isso pode ser evidenciado laboratorialmente pelo aumento de níveis dos fatores de von Willebrand e do ativador de plasminogênio tissular, dois marcadores de disfunção endotelial. Seus níveis parecem estar diretamente relacionados com carga viral, citocinas e doença avançada¹⁰⁰. O mecanismo fisiopatológico ainda não está completamente elucidado, mas parece ser mediado pelo sinergismo entre a proteína HIV-1 Tat (liberada por células infectadas) e o TNF- α ¹⁰¹. A dilatação da raiz aórtica observada em crianças infectadas pelo HIV também pode representar manifestação de lesão vascular, talvez conseqüente à inflamação linfoproliferativa determinada pelo vírus⁹⁴.

É cada vez maior a preocupação com o diagnóstico da disfunção endotelial já na infância ou adolescência, por ser o primeiro sinal da progressão da aterosclerose. Bonnet, numa série de casos de 49 crianças com HIV, encontrou significativamente mais alterações da distensibilidade de artérias nas crianças infectadas do que nas do grupo controle. O mesmo não ocorreu em relação a diferenças de espessura de camadas íntima e média de carótida¹⁰².

Muito se têm estudado sobre os efeitos dos agentes anti-retrovirais e a progressão da aterogênese. Esse fato tem importância entre as crianças e adolescentes infectados que estarão expostos por mais tempo, teoricamente, a esses efeitos. Entretanto, se, por um lado, se descreve o efeito hiperlipemiantes desses agentes em qualquer faixa etária¹⁰³, por outro, há evidências de que podem diminuir a expressão sérica de marcadores de ativação vascular como a molécula de adesão celular vascular solúvel (sVCAM1), o fator von Willebrand e o dímero-D¹⁰⁴.

EXPERIÊNCIA DO InCOR

Em um estudo pioneiro, analisamos as variações do perfil lipídico antes e após o início de inibidores de protease, em trinta pacientes soropositivos acompanhados no Ambulatório Casa da Aids-SP e pela equipe da Unidade de Medicina Interdisciplinar do InCor. Foi encontrado aumento médio de 31% no nível de colesterol total circulante ($p < 0,0006$) e de 146% no nível de triglicérides ($p < 0,0001$). Neste mesmo estudo, treze pacientes com hipertrigliceridemia persistente após dieta foram submetidos a tratamento com fenofibrato. Foi observada queda de 6,6% do nível de colesterol total ($p = 0,07$) e significativa queda de 45,7% dos níveis de triglicérides ($p = 0,0002$), sem nenhum efeito adverso¹⁰⁴. Mais recentemente, analisamos o papel do bezafibrato no tratamento da dislipidemia relacionada ao uso de terapia anti-retroviral. Avaliamos o comportamento do perfil lipídico, antes e após tratamento com bezafibrato,

em 84 pacientes que apresentavam hipertrigliceridemia persistente após dieta. Houve significativa redução do nível de triglicérides, colesterol total e também da glicemia de jejum, com boa tolerabilidade (gráfico 2).

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Ao longo de seus vinte anos de história, a epidemia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tem possibilitado à ciência a aquisição de múltiplos ensinamentos que se tornaram necessários à compreensão dessa e de outras doenças. A difícil busca inicial de seu agente etiológico logo deu lugar a perspectivas de tratamento e de redução de morbidade e mortalidade, obtidas nesses anos. Entretanto, nesse período, com a disseminação do uso das drogas anti-retrovirais em esquemas potentes, pudemos conhecer a história natural da infecção pelo HIV, em vários aspectos diferente da doença da década de 1980 e do início dos anos 90. Pois, com o controle virológico e melhor preservação do sistema imunológico, as infecções oportunistas deram lugar às manifestações da doença causada pelo próprio vírus, e então foram sendo detectadas as doenças auto-imunes, inflamatórias e cardiovasculares associadas a este. Nesse contexto, somaram-se os efeitos adversos das drogas anti-retrovirais, que têm contribuído para considerável morbidade, especialmente do ponto de vista metabólico.

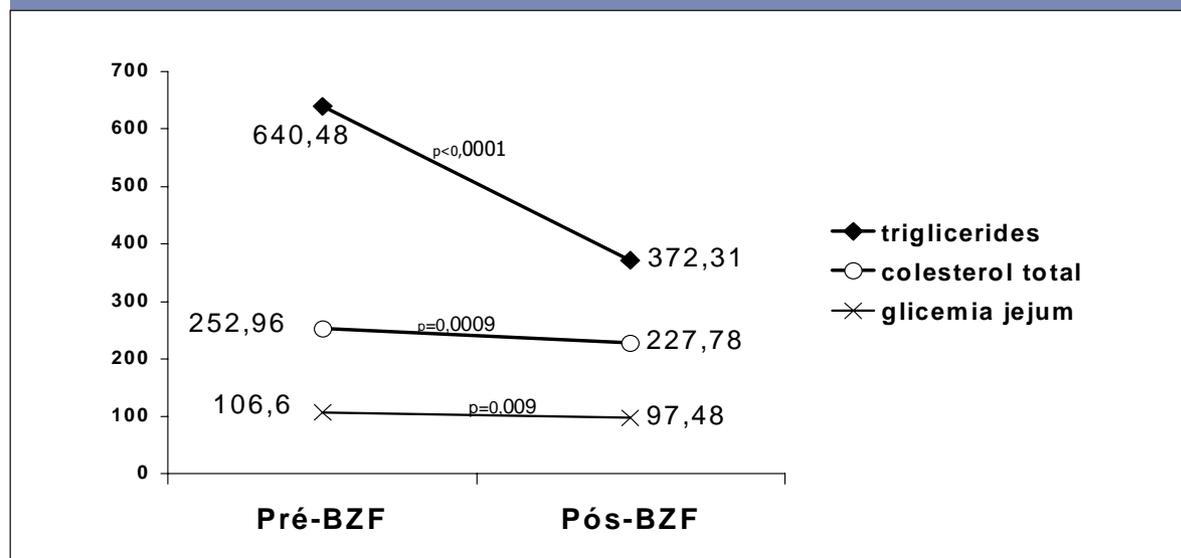
De mero espectador do paciente que sucumbia por infecções oportunistas, o sistema cardiovascular ganhou importância, uma vez que os pacientes vivem mais e, além disso, sobre eles incide uma série de fatores de risco cardiovasculares e complicações metabólicas. O coração é acometido em vários aspectos pela doença, sendo reconhecido o comprometimento do pericárdio, do

endocárdio e do miocárdio, variando de doença assintomática até a morte. Os estudos mostram maior mortalidade dos pacientes com comprometimento cardiovascular, o que suscita a necessidade da prevenção. Alguns aspectos abordados nos chamam a atenção. Em primeiro lugar, a alta prevalência de tabagismo e os hábitos inadequados de vida e dieta desses pacientes contribuem para o aumento do risco cardiovascular. Ressalte-se ainda a ação pleiotrópica do vírus, desde a infecção do miocárdio até os distúrbios metabólicos conseqüentes à sua presença no organismo. E não menos importante é a contribuição da adversidade dos anti-retrovirais, que agem negativamente no metabolismo dos pacientes, além de promover interações medicamentosas consideráveis na presença de outros fármacos.

A avaliação do paciente HIV no contexto da doença cardiovascular exige alto grau de suspeição clínica, uma vez que o quadro clínico muitas vezes é frustrado ou confundido com outras doenças mais comumente encontradas. O conhecimento das manifestações cardiovasculares do HIV aponta para a necessidade de implementarmos medidas eficazes no intuito de reduzir a ocorrência de doenças cardiovasculares nesse grupo, o que pode ser conseguido por meio do rígido controle dos fatores de risco, do diagnóstico precoce da cardiopatia, da instituição terapêutica adequada e, em última instância, da constante busca por um tratamento anti-retroviral com menos efeitos adversos sem comprometer a eficácia.

O cardiologista, em sintonia com o infectologista, deve contribuir para a redução do risco cardiovascular dos pacientes soropositivos, considerando globalmente os diversos fatores de risco e fortalecendo orientações dietéticas e de estilo de vida, e, em situações especiais, associar com cautela medidas farmacológicas.

Gráfico 2 - Comportamento do perfil lipídico e da glicemia de jejum em pacientes soropositivos acompanhados no InCor, antes e após tratamento com bezafibrato (BZF)



REFERÊNCIAS

1. Yunis NA, Stone VE. Cardiac manifestations of HIV/AIDS: A review of disease spectrum and clinical management. *J AIDS Hum Retroviral* 1998; 18: 145-54.
2. Barbaro G. Pathogenesis of HIV-associated heart disease. *AIDS* 2003; 17: S12-S20.
3. Prendergast BD. HIV and cardiovascular medicine. *Heart* 2003; 89 (7): 793-800.
4. Barbaro G. Cardiovascular manifestations of HIV infection. *J R Soc Med* 2001; 94: 384-0.
5. Autran BR, Gorin I, Leibowitch M et al. AIDS in a Haitian woman with cardiac Kaposi's sarcoma and Whipple's disease. *Lancet* 1983; I: 767-8.
6. D'Amati G, Di Gioia CR, Gallo P. Pathological findings of HIV-associated cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 946: 23-45.
7. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B et al. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome. A multicenter clinical-pathological study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 14:1071-7.
8. Arshad A, Bansal A, Patel RC. Cardiac complications of human immunodeficiency virus infection: diagnostic and therapeutic considerations. *Heart Disease* 2000; 2: 133-45.
9. Barbaro G. Cardiovascular manifestations of HIV infection. *Circulation* 2002; 106: 1420-5.
10. Barbaro G, Fisher SD, Pellicelli AM et al. The expanding role of the cardiologist in the care of HIV infected patients. *Heart* 2001; 86: 365-73.
11. Rerkpattanapit P, Wongpraparut N, Jacobs LE et al. Cardiac manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2000; 160: 602-8.
12. Milei J, Grana D, Fernández Alonso G et al. Cardiac involvement in acquired immunodeficiency syndrome – a review to push action. *Clin Cardiol* 1998; 21: 465-72.
13. Heidenreich PA, Eisenberg MJ, Kee LL et al. Pericardial effusion in AIDS: incidence and survival. *Circulation* 1995; 92: 3229-34.
14. Silva-Cardoso J, Moura B, Martins L et al. Pericardial involvement in human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1999; 115: 418-22.
15. Chen Y, Brennessel D, Walters J et al. Human immunodeficiency virus-associated pericardial effusion: report of 40 cases and review of the literature. *Am Heart J* 1999; 137: 516-21.
16. Miller RF, Howling SJ, Reid AJ et al. Pleural effusions in patients with AIDS. *Sex Trans Infect* 2000; 76: 122-5.
17. Dal Maso L, Serraino D, Franceschi S. Epidemiology of HIV-associated malignancies. *Cancer Treat Res* 2001; 104: 1-18.
18. Duong M, Duboi C, Buisson M et al. Non-Hodgkin's Lymphoma of the heart in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Cardiol* 1997; 20: 497-2.
19. Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ, Gowda MR, Sacchi TJ. Cardiac Tamponade in patients with immunodeficiency virus disease. *Angiology* 2003; 54 (4): 469-74.
20. Estok L, Wallach F. Cardiac tamponade in a patient with AIDS: a review of pericardial disease in patients with HIV infection. *Mt Sinai J Med* 1998; 65: 33-9.
21. Sanna P, Bertoni F, Zucca E et al. Cardiac involvement in HIV-related non Hodgkin lymphoma: a case report and short and short review of the literature. *Ann Hematol* 1998; 77: 75-8.
22. Currie PF, Sutherland GR, Jacob AJ et al. A review of endocarditis in acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency syndrome. *Eur Heart J* 1995; 16 (suppl B): 15-18.
23. Nahass RG, Weinstein MP, Bartels J et al. Infective endocarditis in intravenous drug users: a comparison of human immunodeficiency virus type 1-negative and-positive patients. *J Infect Dis* 1990; 162: 967-0.
24. Moss R, Munt B. Injection drug use and right sided endocarditis. *Heart* 2003; 89: 577-81.
25. Barbaro G, Fisher SD, Lipshultz SE. Pathogenesis of HIV-associated cardiovascular complications. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 115-124.
26. Barbaro G, Klatt EC. HIV infection and the cardiovascular system. *AIDS Rev* 2002; 4: 93-103.
27. Lipshultz SE. Dilated cardiomyopathy in HIV-infected patients. *N Eng J Med* 1998; 339: 1153-55.
28. Levy WS, Simon GL, Rios JC, Ross AM. Prevalence of cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol* 1989; 63: 86-9.
29. 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.
30. Barbaro G, Barbarini G, Di Lorenzo G. Early impairment of systolic and diastolic function in asymptomatic HIV-positive patients: a multicenter echocardiographic and echo-Doppler study. *Aids Res and Hum Retroviruses* 1996; 12 (16): 1559-63.
31. Corallo S, Mutinelli MR, Moroni M et al. Echocardiography detects myocardial damage in AIDS: Prospective study in 102 patients. *Eur Heart J* 1988; 9: 887-2.
32. Barbaro G. Dilated cardiomyopathy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Eur Heart J* 1999; 20: 629-30.
33. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ et al. Left ventricular structure and function in children infected with human immunodeficiency virus: the prospective P2C2 HIV Multicenter Study. Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2 HIV) Study Group. *Circulation* 1998; 97 (13): 1246-56.
34. Fantoni M, Autore C, Del Borgo C. Drugs and cardiotoxicity in HIV and AIDS. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 946: 179-99.
35. Lewis W. Cardiomyopathy in AIDS: a pathophysiological perspective. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 43: 151-70.
36. Currie PF, Goldman JH, Caforio AL et al. Cardiac autoimmunity in HIV related heart muscle disease. *Heart* 1998; 79: 599-604.
37. Grody W, Cheng L, Lewis W. Infection of the heart by the human immunodeficiency virus. *Am J Cardiol* 1990; 66: 203-6.
38. Herskowitz A, Willoughby SB, Baughman KL et al. Cardiomyopathy associated with anti-retroviral therapy in patients with HIV infection: a report of six cases. *Ann Intern Med* 1992; 116: 311-3.
39. Hoffman M, Lipshultz SE, Miller TL. Malnutrition and cardiac abnormalities in the HIV-infected patients. In: Miller TL, Gorbach S, eds. *Nutritional Aspects of HIV Infection*. London, UK: Arnold, 1999, 33-9.
40. Lewis W, Gupp IL, Grupp G et al. Cardiac dysfunction in the HIV-1 transgenic mouse treated with zidovudine. *Lab Invest* 2000; 80: 187-7.
41. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M et al. The intensity of myocardial expression of inducible nitric oxide synthase influences the clinical course of human immunodeficiency virus associated cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 100: 633-9.
42. Chi D, Henry J, Kelley J et al. The effects of HIV infection on endothelial function. *Endothelium* 2000; 7: 223-42.
43. 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 TNF-a and iNOS. *AIDS* 2000; 14: 827-8.

44. Miller TL, Orav EJ, Colan SD, Lipshultz SE. Nutritional status and cardiac mass and function in children infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Clin Nutr* 1997; 66 (3): 660-4.
45. Lipshultz SE, Orav EJ, Sanders SP et al. Immunoglobulins and left ventricular structure and function in pediatric HIV infection. *Circulation* 1995; 92: 2220-5.
46. Golpe R, Fernandez-Infante B, Fernandez Rozas S. Primary pulmonary hypertension associated with human immunodeficiency virus infection. *Postgrad Med J* 1998; 74: 400-4.
47. Pellicelli AM, Palmieri F, D'Ambrosio C et al. Role of human immunodeficiency virus primary pulmonary hypertension: case reports. *Angiology* 1998; 49: 1005-1.
48. Pellicelli A, Barbaro G, Palmieri F et al. Primary pulmonary hypertension in HIV disease: a systematic review. *Angiology* 2001; 52: 31-41.
49. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN et al. HIV-related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest* 2000; 118: 1133-41.
50. Mesa RA, Edell ES, Dunn WF et al. Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 37-44.
51. Opravil M, Pechere M, Speich R et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. *Swiss HIV Cohort Study. Am J Respir Crit Care* 1997; 155: 990-5.
52. Sposito A, Caramelli B, Sartori AM, Ramires JAF. The Lipoprotein Profile in HIV Infected Patients. *Braz J Infect Dis* 1997; 2: 275-83.
53. Constans J, Pellegrin JL, Peuchant E et al. Plasma lipids in HIV-infected patients: a prospective study in 95 patients. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 416-20.
54. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper D. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *The Lancet* 1998; 351: 1881-83.
55. Paton P, Tabib A, Loire R, Tete R. Coronary artery lesions and human immunodeficiency virus infection. *Res Virol* 1993; 144 (3): 225-31.
56. Barbaro G, Barbarini G, Pellicelli A. HIV-Associated Coronary Arteritis in a Patient with Fatal Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1799.
57. Rickerts V, Brodt H, Staszewski S, Stille W. Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: the Frankfurt HIV-cohort study. *Eur J Med Res* 2000; 5 (8): 329-33.
58. Holmberg S, Moorman A, Williamson J et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *The Lancet* 2002; 360: 1747-8.
59. Klein D, Hurley LB, Quesenberry Jr CP, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J AIDS* 2002; 30: 471-7.
60. David M, Hornung R, Fichtenbaum CJ. Ischemic Cardiovascular Disease in Persons with Human Immunodeficiency Virus Infection. *CID* 2002; 34: 98-102.
61. Bozzette S, Ake C, Tam H, Chang S et al. Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Patients Treated for Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med* 2003; 348: 702-10.
62. Currier J, Taylor A, Boyd F et al. Coronary Heart Disease in HIV-Infected Individuals. *J AIDS* 2003; 33: 506-12.
63. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination Antiretroviral Therapy and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 1993-2003.
64. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project: registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612.
65. Varriale P, Saravi G, Hernandez E, Carbon F. Acute myocardial infarction in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am Heart J* 2004; 147: 55-9.
66. Matetzky S, Domingo M, Kar S et al. Acute Myocardial Infarction in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 457-60.
67. Hsue P, Giri K, Erickson S et al. Clinical Features of Acute Coronary Syndromes in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Circulation* 2004; 109: 316-19.
68. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation. *Circulation* 2000; 102: 2031-7.
69. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-42.
70. Bergersen BM, Sandvik L, Bruun JN, Tonstad S. Elevated Framingham risk score in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy: results from a Norwegian study of 721 subjects. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 625-30.
71. Depairon M, Chessex S, Sudre P et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals-focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001; 15: 329-34.
72. Hsue P, Lo JC, Franklin A et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004; 109: 1603-8.
73. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemia e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia Arq Bras Cardiol 2001; 77(supl. III).
74. Dube MP, Stein JH, Aberg JA et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus infected adults receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 613-27.
75. Henry K, Melroe H, Huebsch J et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *The Lancet* 1998; 351: 1328.
76. Périard D, Telenti A, Sudre P et al. Atherogenic dyslipidaemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. *Circulation* 1999; 100: 700-5.
77. Kannel WB, Giordano M. Long-term cardiovascular risk with protease inhibitors and management of the dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2004; 94: 901-6.
78. DATASUS. Estatísticas vitais. In: Ministério da Saúde; 2004.
79. Selik RM, Lindegren ML. Changes in deaths reported with human immunodeficiency virus infection among United States children less than thirteen years old, 1987 through 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(7): 635-41.
80. Guyer B, MacDorman MF, Martin JA, Peters KD, Strobino DM. Annual summary of vital statistics-1997. *Pediatrics* 1998; 102 (6): 1333-49.
81. Kearney DL, Perez-Atayde AR, Easley KA et al. Postmortem cardiomegaly and echocardiographic measurements of left ventricular size and function in children infected with the human immunodeficiency virus. *The Prospective P2C2 HIV Multicenter Study. Cardiovasc Pathol* 2003; 12 (3):140-8.
82. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ et al. Absence of cardiac toxicity of zidovudine in infants. *Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection Study Group. N Engl J Med* 2000; 343 (11): 759-66.
83. Starc TJ, Lipshultz SE, Kaplan S et al. Cardiac complications in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2 HIV) Study Group, National Heart, Lung, and Blood Institute. Pediatrics* 1999; 104(2): 14.
84. Keesler MJ, Fisher SD, Lipshultz SE. Cardiac manifestations of HIV infection in infants and children. *Ann NY Acad Sci* 2001; 946: 169-78.

85. Langston C, Cooper ER, Goldfarb J et al. Human immunodeficiency virus-related mortality in infants and children: data from the pediatric pulmonary and cardiovascular complications of vertically transmitted HIV (P(2)C(2)) Study. *Pediatrics* 2001; 107 (2): 328-38.
86. Fisher SD, Lipshultz SE. Epidemiology of cardiovascular involvement in HIV disease and AIDS. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 946: 13-22.
87. Velasquez EM, Glancy DL. Cardiovascular disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J La State Med Soc* 2003; 155 (6): 314-24.
88. Herdy GV, Ramos R, Bazin AR et al. Correlação histopatológica em 50 casos de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. Um estudo retrospectivo. *Arq Bras Cardiol* 1994; 62 (2): 95-8.
89. Shearer WT, Lipshultz SE, Easley KA et al. Alterations in cardiac and pulmonary function in pediatric rapid human immunodeficiency virus type 1 disease progressors. *Pediatric Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted Human Immunodeficiency Virus Study Group*. *Pediatrics* 2000; 105 (1): 9.
90. Nogueira G, Macedo AJ, Paixao A et al. Morbidade cardiovascular em crianças com infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana. *Acta Med Port* 1998; 11 (12): 1051-7.
91. Bannerman C, Chitsike I. Cor pulmonale in children with human immunodeficiency virus infection. *Ann Trop Paediatr* 1995; 15 (2): 129-34.
92. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-Related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest* 2000; 118 (4): 1133-41.
93. Lipshultz SE, Orav EJ, Sanders SP, Colan SD. Immunoglobulins and left ventricular structure and function in pediatric HIV infection. *Circulation* 1995; 92 (8): 2220-5.
94. Lai WW, Colan SD, Easley KA et al. Dilation of the aortic root in children infected with human immunodeficiency virus type 1: The Prospective P2C2 HIV Multicenter Study. *Am Heart J* 2001; 141 (4): 661-70.
95. Bowles NE, Kearney DL, Ni J et al. The detection of viral genomes by polymerase chain reaction in the myocardium of pediatric patients with advanced HIV disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34 (3): 857-65.
96. Domanski MJ, Sloas MM, Follmann DA et al. Effect of zidovudine and didanosine treatment on heart function in children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1995; 127 (1): 137-46.
97. Herdy GV, Pinto CA, Lopes VG et al. Study of the cardiac alterations in HIV-infected children consequent to the antiretroviral therapy. Prospective study of 47 cases. *Arq Bras Cardiol* 2003; 80 (3): 311-20.
98. Bezold LI, Bricker JT. Acquired heart disease in children. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9 (1): 121-9.
99. Cossarizza A, Troiano L, Mussini C. Mitochondria and HIV infection: the first decade. *J Biol Regul Homeost Agents* 2002; 16 (1): 18-24.
100. de Larranaga GF, Petroni A, Deluchi G, Alonso BS, Benetucci JA. Viral load and disease progression as responsible for endothelial activation and/or injury in human immunodeficiency virus-1-infected patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14 (1): 15-8.
101. Matzen K, Dirxk AE, Oude Egbrink MG et al. HIV-1 Tat increases the adhesion of monocytes and T-cells to the endothelium in vitro and in vivo: implications for AIDS-associated vasculopathy. *Virus Res* 2004; 104 (2): 145-55.
102. Bonnet D, Aggoun Y, Szezepanski I, Bellal N, Blanche S. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. *Aids* 2004; 18 (7): 1037-41.
103. Cheseaux JJ, Jottrand V, Aebi C et al. Hyperlipidemia in HIV-infected children treated with protease inhibitors: relevance for cardiovascular diseases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30 (3): 288-93.
104. Wolf K, Tsakiris DA, Weber R, Erb P, Battegay M. Antiretroviral therapy reduces markers of endothelial and coagulation activation in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2002; 185 (4): 456-62.