

TESE DE DOUTORADO

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM
INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV**

ANA CRISTINA OLIVEIRA ANDRADE

Salvador-Bahia

2006



002953



TESE DE DOUTORADO

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM
INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV**

ANA CRISTINA OLIVEIRA ANDRADE

Salvador-Bahia

2006



AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV

Tese apresentada ao Colegiado do curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública da Fundação para o Desenvolvimento da Ciência, como pré-requisito para obtenção do grau de Doutor em Medicina, da área de concentração de Medicina Interna

Autor:
Ana Cristina Oliveira Andrade

Orientadores:
Prof^ª. Dr^ª. Ana Marice Ladeia
Prof. Dr Roberto Badaró

Salvador-Bahia

2006

Ficha Catalográfica elaborada pela
Biblioteca Central da EBMSP/FBDC

Andrade, Ana Cristina Oliveira
A553 Avaliação da função endotelial em indivíduos infectados pelo HIV.
[manuscrito] / por Ana Cristina Oliveira
Andrade. --
2006.
-- f. il.

Datilografado (fotocópia)
Tese (Doutorado) – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.
Fundação para Desenvolvimento das Ciências, Fiocruz, HUPES. 2006.
"Orientação: Prof. Dra. Ana Marice Ladeia; Dr. Roberto Badaró."

1. Disfunção Endotelial 2. AIDS 3. Antiretroviral 4. Aterosclerose

I. Título

CDU: 616.98

LIT-DBI

616.98:616.98

P. 553 a

P. 553
DBI
616.98

Pus o meu sonho num navio
e o navio em cima do mar;
- depois, abri o mar com as mãos,
para o meu sonho naufragar

Minhas mãos ainda estão molhadas
do azul das ondas entreabertas,
e a cor que escorre de meus dedos
colore as areias desertas.

O vento vem vindo de longe,
a noite se curva de frio;
debaixo da água vai morrendo
meu sonho, dentro de um navio...

Chorei quanto for preciso,
para fazer com que o mar cresça,
e o meu navio chegue ao fundo
e o meu sonho desapareça.

Depois, tudo estará perfeito;
praia lisa, águas ordenadas,
meus olhos secos como pedras
e as minhas duas mãos quebradas.
No mistério do sem-fim
equilibra-se um planeta.

E, no planeta, um jardim,
e, no jardim, um canteiro;
no canteiro uma violeta,
e, sobre ela, o dia inteiro,

entre o planeta e o sem-fim,
a asa de uma borboleta

Tu tens um medo:
Acabar.
Não vês que acabas todo o dia.
Que morres no amor.
Na tristeza.
Na dúvida.
No desejo.
Que te renovas todo o dia.
No amor.
Na tristeza.
Na dúvida.
No desejo.
Que és sempre outro.
Que és sempre o mesmo.
Que morrerás por idades imensas.
Até não teres medo de morrer.

E então serás eterno.

CECÍLIA MEIRELES

DEDICATORIA

A meu pai Afrânio, exemplo de fortaleza e retidão.
A minha mãe Gildete, em quem encontrei a harmonia.
A meus filhos Filipe e Amanda, meus amores.
Ao Sr Victor Baruzzi, pelo carinho e incentivo.

Instituições Envolvidas

EBMSP- Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

FBDC- Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

FIOCRUZ- Fundação Oswaldo Cruz - Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz

HUPES – Hospital Universitário Professor Edgard Santos

CREAIDS – Centro de Referência para Tratamento de Pacientes Portadores do vírus HIV do Estado da Bahia

ALLMED – Clínicas Médicas Especializadas

CLÍNICA ECOIMAGEM

Agradecimentos

- A meu orientador, Prof. Dr. Roberto Badaró, que me acolheu, incentivou e conduziu nesta etapa de minha formação científica. Sou-lhe muito grata.
- A minha orientadora, Profa. Dra. Ana Marice Ladeia, de quem recebi apoio, estímulo e disponibilidade em todos os momentos; sua amizade e orientação foram essenciais neste percurso.
- A Eduardo Netto, com quem iniciei meu aprendizado estatístico, cuja paciência e atenção permitiram o caminhar desta Tese. Meu muito obrigada.
- Aos professores da pós-graduação, em especial à Profa. Dra. Lucíola Lopes, ao Prof. Carlos Marcílio, Prof. Armênio Guimarães, que nos honram com sua contribuição e seriedade.
- Aos colegas da pós-graduação, em especial Mario Seixas que, objetivamente, auxiliou-me e serviu de exemplo; Mauricio Nunes, companheiro de trajetória; Solange Rubim de Pinho, amiga solidária; Luis Sérgio que contribuiu para este trabalho. Fizemos a nossa parte.
- À equipe do ambulatório de DST e AIDS do HUPES e CREAIS, em especial a Adriano Silva e Diana Brasil, cuja educação me cativou.
- À Profa. Dra Sílvia Lage (INCOR) e ao colega e amigo Luís Pinho, que possibilitaram o aprendizado de nova técnica de exame.
- À equipe da Clínica Eco Imagem, onde foram realizados os exames, meus agradecimentos.
- À equipe da Clínica ALLMED, - Mírian Oliveira, Sílvia Santana, Humberto Martins -, a eficiência, amizade e participação direta nas diversas etapas desta Tese.
- Aos acadêmicos Marcelo Casanova, Luís Fernando Sampaio, Daniela Valente Lucas Alcântara e Amanda Mascarenhas, que participaram e contribuíram em diferentes momentos da elaboração deste trabalho.
- A minha amiga Dra. Célia Brito, cujo incentivo me estimulou a cumprir esta etapa rumo ao título acadêmico. Muito obrigada.
- A Esmeralda, minha amiga e secretária, inestimável suporte estrutural em minha vida.
- Finalmente aos participantes incluídos nos grupos de estudo deste trabalho: com vocês, alcancei uma nova dimensão existencial.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS	i
LISTA DE ABREVIATURAS	ii
RESUMO	iv
SUMMARY	vi
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1. EPIDEMIOLOGIA E PATOGÊNESE DA INFECÇÃO PELO HIV	5
2.2. AIDS E SISTEMA CARDIOVASCULAR	9
2.3. TERAPÊUTICA ANTIRETROVIRAL	14
2.3.1. <i>Análogos Nucleosídeos - Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa</i>	15
2.3.2. <i>Inibidores Não-Nucleosídeos da Transcriptase Reversa</i>	15
2.3.3. <i>Inibidores das Proteases</i>	16
2.4. ENDOTÉLIO E COMPROMETIMENTO ARTERIAL VASCULAR	26
2.4.1. <i>Estrutura Orgânica e Funcional do Endotélio</i>	26
2.4.3. <i>Avaliação da Função Endotelial e Doença Vascular</i>	28
3. OBJETIVOS	35
4. MATERIAL E MÉTODOS	36
4.1. DESENHO DO ESTUDO	36
4.2. POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA	36
4.3. CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DE ESTUDO	36
4.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	37
4.4.1. <i>Critérios de Inclusão</i>	37
4.4.2. <i>Critérios de Exclusão</i>	37
4.5. TÉCNICA DE AMOSTRAGEM	38
4.6. MÉTODOS	38
4.6.1. <i>Coleta de Dados</i>	39
4.6.1.1. <i>Avaliação Clínica</i>	39
4.6.1.2. <i>Avaliação Complementar</i>	39
4.6.2. <i>Equipamento / Técnica de Obtenção dos Exames</i>	40
4.6.2.1. <i>Eletrocardiografia</i>	40
4.6.2.2. <i>Ecodopplercardiografia</i>	40
4.6.2.2.1. <i>Parâmetros ecocardiográficos Avaliados</i>	41
4.6.2.3. <i>Duplex Scan Da Artéria Braquial</i>	41
4.6.2.3.1. <i>Preparo dos Participantes</i>	41
4.6.2.3.2. <i>Aquisição de Imagem</i>	42
4.6.2.3.3. <i>Medidas durante o Ciclo Cardíaco</i>	42
4.6.2.3.4. <i>Etapas Sequenciais de Exames</i>	43
4.6.3. <i>Variáveis Clínico-demográficas</i>	47
4.6.4. <i>Variáveis de Predição</i>	47
4.6.5. <i>Variáveis Independentes</i>	47
4.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA	48
4.7.1. <i>Estatística Descritiva</i>	48
4.7.2. <i>Hipótese</i>	48
4.7.3. <i>Tamanho da Amostra</i>	49
4.7.4. <i>Análise Univariada</i>	50
4.7.5. <i>Análise de Regressão Linear</i>	51
4.7.6. <i>Precisão Técnica</i>	51
4.7.7. <i>Aspectos Éticos</i>	52
5. RESULTADOS	53
5.1. AMOSTRA DO ESTUDO	53
5.2. CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA	53
5.3. CORRELAÇÃO ENTRE OS DIFERENTES GRUPOS ESTUDADOS	54
5.4. ANÁLISE DOS DADOS DOS EXAMES COMPLEMENTARES	56
5.4.1. <i>Exames Laboratoriais</i>	56
5.4.2. <i>Eletrocardiografia</i>	57
5.4.3. <i>Ecodopplercardiografia</i>	58

5.5 DUPLEX SCAN DA ARTÉRIA BRAQUIAL	58
5.5.1. <i>Análise da Dilatação Mediada por Fluxo</i>	58
5.5.2. <i>Tempo de Uso da Terapia Antiretroviral</i>	62
5.5.3. <i>Uso de Inibidores da Protease e Função Endotelial</i>	62
5.5.4. <i>Análise do Estudo da Função Endotelial - fase Endotélio Independente</i>	63
5.5.5. <i>Análise de Regressão Linear.</i>	64
6. DISCUSSÃO	66
6.1 AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS	66
6.2 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	73
6.3 DIRETRIZES FUTURAS	78
7. CONCLUSÕES	80
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81
ANEXO A – PUBLICAÇÃO DO ARTIGO I	108
ANEXO B – SUBMISSÃO DO ARTIGO II	117
ANEXO C – FICHA DE COLETA DE DADOS	146
ANEXO D – TERMO DE CONSENTIMENTO	160
ANEXO E – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA	165

Lista de abreviaturas:

ARV – antiretrovirais

DAC – doença arterial coronariana

EDC – ecodopplercardiografia

ECG – eletrocardiografia

ECO – ecocardiografia

VMF – vasodilatação mediada por fluxo

IP – inibidores das proteases

HIV – vírus da imunodeficiência adquirida

AIDS – síndrome da imunodeficiência adquirida

ON – óxido nítrico

NRTIs - Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa

NNRTIs - Inibidores não nucleosídeos da Transcriptase Reversa

GMPC - monofosfato guanilato ciclase

Substâncias antioxidantes diminuem as EROx

NO₂ - NO₂

NO₃ - nitrato

ONS – óxido nítrico sintetase

HR – hiperemia reativa

DI - dinitrato de isossorbida

CV - cardiovascular

CBV - cerebrovascular

Figura V- Comparação dos percentuais de vasodilatação mediada por fluxo da artéria braquial do grupo HIV positivo e grupo controle.....	59
Figura VI- Comparação dos percentuais de vasodilatação mediada por fluxo do grupo HIVARV, grupo HIVnARV, e grupo Controle.....	61
Figura VII - Comparação do percentual de dilatação da artéria braquial – endotélio independente - entre indivíduos portadores do HIV.....	64

RESUMO

FUNDAMENTO: A introdução dos antiretrovirais (ARV) tem possibilitando aumento na sobrevida e qualidade de vida de pacientes infectados pelo HIV. Seus para-efeitos estão associados a mudanças somáticas e metabólicas, relacionadas à maior risco de doenças arteriais coronarianas e periféricas. O estudo da função endotelial se presta como marcador pré-clínico de doença cardiovascular. **OBJETIVO:** Avaliação da função endotelial de indivíduos portadores do HIV. **MÉTODO:** estudo transversal com grupo de comparação em que foram avaliados 69 pacientes: 44 HIV, idade $37,9 \pm 8,3$ (21-56) anos e 25 controles normais, idade $41,7 \pm 12,3$ (20 -56) anos. Dentre os pacientes HIV, 11 não faziam uso de ARV. Realizou-se estudo de ultrassom vascular através da análise da vasodilatação observaram-se por fluxo (VMF), expressa por mudança no diâmetro vascular pós-estímulo. Observaram-se mudanças percentuais das medidas de dilatação em relação à fase basal. Nos pacientes portadores do HIV, utilizou-se dinitrato de isossorbida para avaliação da resposta vascular da musculatura lisa (avaliação endotélio independente). Medidas de diâmetros foram comparadas nas diversas fases através do teste t Student, e nas variáveis que não apresentaram uma distribuição normal utilizou-se o teste Mann-Whitney, com valor de $p \leq 0,005$. Em análise de regressão logística, foi utilizada a VMF como variável dependente. **RESULTADOS:** os pacientes portadores do HIV tiveram menor resposta de VMF que o grupo controle ($10,9 \pm 7,5$ e $23,3 \pm 6,1\%$ respectivamente, $p=0,000$). Os 33 pacientes que utilizavam a terapia ARV apresentaram

menor VMF ($8,18 \pm 6,9$) em relação ao grupo HIV virgem de terapia ($19,26 \pm 4,8\%$) $p=0,00$. Não se observou diferença de VMF, fase endotélio independente, com relação ao uso ou não de terapia ARV, ($13,4 \pm 6,6$ e $13,0 \pm 6,9\%$, respectivamente) $p=0,89$. O grupo HIV sem uso de ARV e grupo controle apresentaram valor de VMF ($19,26 \pm 4,8$ e $23,3 \pm 4,8\%$, respectivamente) próximo ao nível de significância ($p=0,06$). O uso de Inibidores de Protease no esquema terapêutico ARV não apresentou diferença de resposta VMF nos grupos estudados. A avaliação laboratorial incluiu CD4, Carga Viral, perfil lipídico, glicemia, ácido úrico, transaminase glutâmica pirúvica e oxalacética. A terapia ARV foi o fator preditor de interferência na análise associado à VMF. Os demais fatores que foram associados à VMF na análise univariada não tiveram influência quando testados na análise multivariada. **CONCLUSÃO:** a presença de disfunção endotelial em pacientes portadores do HIV em uso de ARV sugere tratar-se de população especial, que deve ser orientada quanto aos fatores de risco de doença cardiovascular.

Palavras-chave: endotélio, vasodilatação mediada por fluxo, HIV, antiretrovirais.

SUMMARY

Background: Antiretroviral (ARV) therapy in HIV-infected patients has been associated with dyslipidaemia and its risk factor for cardiovascular disease is unclear. Endothelial dysfunction is an early phase of atherogenesis that may be assessed non-invasively with ultrasonography. **Aim:** To evaluate arterial endothelial function in HIV-infected subjects **Design:** Observational cross-sectional prospective study. **Methods:** We studied 44 HIV-infected individuals (33 ARV-treated and 11 naïve) and 25 healthy controls. Brachial artery endothelial function was studied using high-resolution ultrasound. This non-invasive technique measured post-ischemic flow-mediated dilatation (FMD), and the endothelium-independent vasodilator response to glyceryl trinitrate (GTN). Student's *t* test and Mann-Whitney test, was used as appropriate to compare the mean of the continuous variables when appropriated. Multiple regression analysis was carried out using VMF as the dependent variable, *p* values less than 0.05 were considered significant. **Results** Analyses of post-ischemic flow-mediated dilatation of the brachial artery (FMD) was significantly lower for the ARV therapy-experienced patients compared to the naïve and those also were significantly different from the controls (ARV experienced $8,2 \pm 6.0$ vs. 19.3 ± 4.8 vs. $23,3 (\pm 6,1)$ respectively $p < 0.0001$). The cholesterol, triglyceride, uric acid and ALT liver enzymes levels were significantly higher in the ARV-treated group compared to naïve and controls $p < 0.028$, however, multilinear linear logistic regression analysis revealed an association of the dependent variable endothelial dysfunction with only ARV therapy ($p=0,0001$). There was no association with dyslipidaemia. **Conclusions:** endothelial dysfunction was associated with HIV –infected patients and

ARV therapy, and this population should have be a carefully follow up for cardiovascular disease.

Key words: endothelial dysfunction, flow-mediated dilatation, HIV, Antiretroviral

1. INTRODUÇÃO

A descrição da síndrome de imunodeficiência humana adquirida (AIDS) foi inicialmente feita em 1981 com o relato de severas e fatais infecções oportunistas, e neoplasias de rápida progressão, particularmente em homossexuais do sexo masculino, que outrora nunca foram documentados (1-4). Após o isolamento do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), em 1983, a dramática e, talvez, mais importante epidemia do século XX foi revelada (5). O HIV é um vírus RNA cujas características e dinâmicas de sua patogenia no homem são singulares (6;7). A estrutura antigênica do HIV permite que este escape dos mecanismos de defesa do sistema imunológico, dificultando a sua erradicação permanente no indivíduo infectado com as potentes drogas antiretrovirais disponíveis, bem como o desenvolvimento de uma vacina eficaz. (8-10). O HIV replica preferencialmente nos linfócitos T CD4 positivos, as células T – auxiliaadoras, fundamentais no mecanismo celular de defesa contra microorganismos (11-13). Sua depleção leva à severa deficiência imunológica.(14) O conhecimento da estrutura e mecanismo de replicação do HIV nas células CD4 permitiu a identificação de drogas potentes inibidoras enzimáticas em sítios fundamentais do mecanismo de penetração, conversão do RNA em DNA, replicação intracelular e brotamento na superfície celular com conseqüente invasão de novas células CD4 (15;16).

Uma vez no interior do linfócito T CD4, a primeira etapa fundamental é a conversão do RNA viral em DNA pela enzima transcriptase reversa do HIV. Subseqüentemente, enzimas integram o DNA convertido ao genoma celular, e enzimas conversoras das proteases transformam esse genoma em vírus RNA efetivos capazes de infectar novas células (7;17). A descoberta e desenvolvimento de drogas capazes de atuar nesses ciclos enzimáticos tornaram-se disponíveis nos primeiros 15 anos da epidemia de AIDS. Quatro classes de drogas antiretrovirais estão disponíveis ou em investigação: os inibidores da transcriptase reversa, de classe nucleosídica e não nucleosídica, os A utilização desses antiretrovirais tem modificado de forma significativa o curso da infecção pelo HIV, possibilitando não só aumento da sobrevida como melhora da qualidade de vida para os pacientes portadores do HIV(18;19). A análise dos primeiros 20 anos da evolução dessa epidemia de AIDS documenta vários aspectos da mesma. É expressivo seu impacto na sobrevida da população com maior risco de contrair a infecção principalmente na região sub-Sahariana na África, onde habitam em torno de 70% dos indivíduos infectados (20;21). Por outro lado, é impressionante o progresso alcançado pela ciência na tentativa de controle e erradicação do HIV (22). A patogenia, o genoma e seus mecanismos envolvidos na integração do HIV com as células do hospedeiro têm sido exaustivamente estudados (7;16;23-28). O grande marco, porém, na luta contra a epidemia de AIDS é o rápido desenvolvimento do arsenal terapêutico altamente ativo contra o HIV. Nesses 15 anos de efetiva e universal adoção da terapia antiretroviral, vários e significativos eventos têm sido documentados: expressivo impacto na diminuição da mortalidade e na progressão da doença em pessoas vivendo com o HIV (29-33).

Documentou-se também, contudo, que supressão da replicação viral inadequada traz consequência desagradável e desafiadora na luta contra a AIDS. Níveis insatisfatórios da concentração plasmática dos antiretrovirais permitem a indução do aparecimento de mutantes resistentes do HIV aos antiretrovirais, e mais crítico ainda é a inexorável obrigatoriedade de um tratamento contínuo e por tempo indefinido (34-41).

As drogas antiretrovirais interagem com os sistemas enzimáticos humanos, trazendo, em consequência, diversas interações medicamentosas e efeitos adversos (42-44). O potencial aterogênico da dislipidemia em pacientes submetidos ao tratamento com ARV tem sido preocupação constante no manuseio do paciente com AIDS (45). Vale ressaltar que a dislipidemia tem se mostrado associado à mortalidade cardiovascular de pacientes em uso de ARV independentemente do prognóstico da imunodeficiência (46-56).

A despeito da alta frequência de alterações no perfil metabólico, o número de eventos coronarianos é relativamente pequeno, fato que tem sido justificado pelo curto período de tempo de evolução da doença de base. Estudos também têm salientado observações sobre anormalidades da função endotelial em indivíduos em uso de tratamento antiretroviral (57-60). Faz-se necessário, contudo, o melhor entendimento destes conhecimentos adicionais para que se possam traçar novas estratégias e paradigmas (61-65).

O endotélio vascular constitui-se em extenso órgão parácrino que secreta numerosos fatores reguladores do tônus vascular. Existe grande interesse clínico no estudo da função do endotélio como indicador de risco de susceptibilidade para doença aterosclerótica. A presença de disfunção endotelial tem sido utilizada como marcador

pré-clínico de doenças cardiovasculares como aterosclerose, hipertensão e falência cardíaca (66-69).

A vasodilatação mediada por fluxo (VMF) através do colapso transitório da artéria braquial estimula a liberação de óxido nítrico (ON) pelo endotélio, levando a vasodilatação reflexa, que pode ser quantificada como índice de função vasomotora e da integridade funcional do endotélio. Essa resposta vasomotora pode ser avaliada de maneira não invasiva através do ultra-som (70-72).

O aumento da sobrevivência e melhora da qualidade de vida de pacientes portadores do HIV enfatizam a importância de estudos que avaliem o estado funcional do endotélio destes sobreviventes, ressaltando os potenciais efeitos adversos da terapia ARV.

Este estudo avalia a função endotelial, através da reatividade vascular periférica do endotélio dependente, de pacientes infectados pelo HIV, em uso ou não de ARV, comparado com os indivíduos não infectados.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia e Patogênese da Infecção pelo HIV

Desde a descrição inicial do Vírus da Imunodeficiência Humana do tipo 1 (HIV-1) em 1983 (73), e do HIV-2 em 1986(74), estes dois vírus foram identificados como a causa principal da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (75). No mundo, aproximadamente 40 milhões de pessoas vivem com HIV/AIDS. Esse número inclui os 4,9 milhões estimados de pessoas que adquiriram o HIV durante 2004 (76-79).

O número de indivíduos infectados com o HIV aumentou globalmente. Os aumentos mais marcantes foram em regiões da Ásia Oriental e da Europa Oriental. A África Subsaariana é a região mais afetada, com aproximadamente dois terços do total mundial (25,4 milhões de pessoas com o HIV); desse número, três quartos são do sexo feminino (80;81).

No Brasil, desde a descrição do primeiro caso de AIDS em 1980, até junho de 2005, foram notificados cerca de 372 mil casos da doença (82-84). Mais recentemente, a taxa de incidência de AIDS mantém-se em patamares elevados - em 19,2 casos por 100 mil habitantes (85-87). O país acumulou cerca de 172 mil óbitos devido à AIDS até dezembro de 2004, sendo as taxas de mortalidade crescentes até meados da década de 90, estabilizando em cerca de 11 mil óbitos anuais desde 1998. Após a introdução da política de acesso universal ao tratamento antiretroviral, observou-se importante queda na mortalidade (89).

O HIV causa infecções crônicas, indolentes, com longo período de latência, caracterizada por imunossupressão, predominantemente da imunidade celular, ocorrendo

ainda alteração funcional dos linfócitos B, com ativação policlonal, porém sem adequada resposta antígeno específica. Os linfócitos T auxiliares humanos CD4 são os maiores alvos do HIV 1 (90). Os receptores na superfície da célula CD4 têm alta afinidade para o HIV, ligam-se a uma glicoproteína (gp 120) do envelope viral (91). Após penetrar na célula, ocorre a transcrição do RNA viral em DNA de dupla hélice, que se incorpora ao núcleo da célula, formando o pró-vírus. A expressão do gene do HIV é estimulada por diversos fatores, levando à produção do virion HIV, que provoca a morte da célula e reinicia o ciclo, infectando outras células-alvo (13). A perda de linfócitos T CD4 leva ao estado de imunodeficiência observado na doença (92).

Após a infecção primária, anticorpos contra o HIV aparecem na circulação, na maioria das vezes de modo clinicamente assintomático, (93;94) embora uma síndrome clínica aguda de espectro variável tenha sido amplamente descrita na literatura, caracterizada por um período febril semelhante a um mosaico de manifestações clínicas associadas a processos virais (95-97). Em geral, a fase aguda não ultrapassa algumas semanas ou 2 a 3 meses. Segue-se um período de latência clínica em torno de uma média de 5 a 10 anos. Durante esse período existe evidência de replicação viral contínua nos nódulos linfáticos, contudo com baixos níveis plasmáticos de replicação viral (98). A proporção de linfócitos T CD4 infectados e destruídos é relativamente pequena em relação à taxa de reposição no sangue periférico (13;99;100).

A replicação viral no tecido linfóide é extensa na fase aguda da infecção, seguida de volumosa liberação de vírus para o plasma e posterior declínio relativo na viremia. Durante o período de latência clínica, o número de células T CD4 vai decrescendo progressivamente enquanto que a viremia plasmática aumenta na maioria dos pacientes

(101). A análise seqüencial do tecido linfóide mostra que a progressão da doença reflete-se na destruição da arquitetura tecidual. Por outro lado, indivíduos em terapêutica antiretroviral apresentam redução do número de células T CD4 infectadas de forma produtiva no tecido linfóide. Persistem, no entanto, células T em repouso infectadas de forma latente, que podem dar lugar a outros ciclos de replicação viral se houver interrupção da terapia com as drogas antiretrovirais(102).

O diagrama da Figura 1 ilustra o mecanismo de replicação do HIV e as etapas enzimáticas de atuação das drogas antiretrovirais (103).

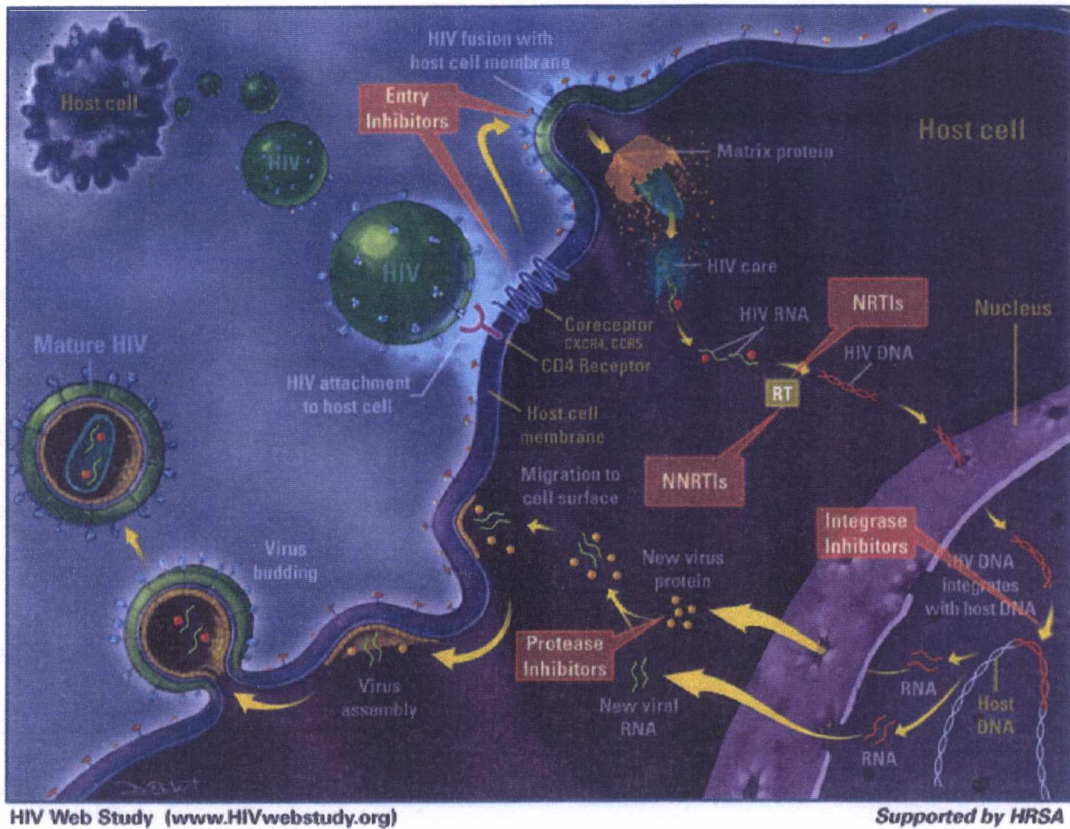


Figura 1. Diagrama esquemático da replicação viral do HIV.

Vale ressaltar que os indivíduos infectados podem desenvolver anticorpos anti-HIV ao longo do tempo. A alta taxa de replicação viral, no entanto, faz com que sejam resistentes à neutralização. A resposta dos anticorpos parece atingir um alvo "em movimento", permitindo ao vírus escapar continuamente. O conhecimento dos mecanismos de escape humoral poderá contribuir não só para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas antiretrovirais como para o desenvolvimento de uma vacina protetora a qual se faz necessária com extrema urgência para interromper a epidemia pelo HIV (104-107).

2.2 AIDS e o Sistema Cardiovascular

Embora o envolvimento cardíaco em pacientes com infecção pelo HIV tenha sido reconhecido através de autópsia desde o início da epidemia, a doença cardiovascular, especificamente relacionada à síndrome, é de baixa prevalência (108-115). As manifestações clínicas incluem disfunção ventricular esquerda, insuficiência cardíaca congestiva, derrame pericárdico, este algumas vezes associado a tamponamento cardíaco e taquicardia ventricular (116-119).

Coudray e colaboradores (120), em 1995, ainda na era pré-terapia antiretroviral, relataram achados de exames ecocardiográficos e de necrópsia revelando envolvimento cardiovascular entre 28% a 73% dos pacientes com AIDS. Embora o início da sintomatologia decorrente de tamponamento cardíaco, falência cardíaca congestiva, arritmia ou endocardite ocorra em estágios tardios, anormalidades cardíacas funcionais podem ser detectadas, em estágios precoces, pela ecocardiografia com a identificação de redução da fração de encurtamento ou hipocinesia segmentar (121). Estes autores também avaliaram a presença de alterações da função diastólica, observada na fase inicial da infecção do HIV, através da ecocardiografia de portadores do HIV, sem alterações clínicas cardiológicas. Foram estudados 51 pacientes portadores do HIV e 25 controles saudáveis pareados por sexo e idade. Os autores encontraram alterações do relaxamento do ventrículo esquerdo, mesmo sem alterações da função sistólica, no grupo dos indivíduos infectados assintomáticos em relação aos controles saudáveis (122). Também *Cardoso e colaboradores* (123) realizaram estudo ecocardiográfico em 98 pacientes

portadores do HIV comparados com controles normais e demonstraram alterações da função ventricular esquerda mesmo em indivíduos portadores do HIV assintomáticos.

Barbaro G. e colaboradores (124), em 1988, avaliaram a incidência de miocardiopatia dilatada e a detecção do HIV no miocárdio de pacientes portadores do HIV, em estudo prospectivo com duração de $60 \pm 5,3$ meses, envolvendo 952 indivíduos portadores do HIV assintomáticos, através da avaliação clínica e ecocardiográfico, demonstrando que 76 pacientes (8%) apresentaram cardiomiopatia dilatada, com incidência anual de 15,9 casos por 1000 pacientes. Esses indivíduos foram submetidos à biópsia endomiocárdica e 63 (83%) apresentaram miocardite; destes, 58 apresentaram seqüência de ácido nucléico do HIV em seus miócitos detectada através da hibridização *in situ*, e miocardite ativa em 36/58. Esses dados sugerem que a cardiomiopatia dilatada pode decorrer tanto da ação direta do HIV no miocárdio como de processo auto imune induzido pelo HIV, a exemplo de outros vírus cardiotrópicos.

Longo-Mbenza e colaboradores (125) avaliaram a importância das características clínicas, como gênero, idade por ocasião do contágio, variáveis biológicas e ecocardiográficas na sobrevivência de indivíduos portadores do HIV africanos. Após seguimento de 157 portadores do HIV sem doença clínica, através do estudo eletrocardiográfico e ecocardiográfico, observaram que 87 (55%) pacientes apresentaram algum envolvimento cardíaco. A situação sócio econômica e derrame pericárdico foram os fatores preditores de mortalidade. O maior CD4 esteve associado com progressão mais lenta de AIDS, e a cardiomiopatia dilatada teve associação inversa com a sobrevivência mais prolongada.

Outros autores ressaltaram que, apesar de o envolvimento clínico cardíaco ser de baixa incidência em pacientes com AIDS, estudos de autópsia revelam que o envolvimento estrutural cardíaco é significativamente maior, manifestando-se como miocardite, dilatação ventricular, infiltração neoplásica, pericardite, derrame pericárdico e endocardite trombótica não bacteriana. (126-128)

O envolvimento cardíaco mais freqüente em pacientes com HIV é a pericardite, com ou sem derrame pericárdico, de diversas etiologias, apresentando alterações na ecodopplercardiografia em torno de 38%. A pericardite devido a agentes etiológicos específicos tem sido descrita, sendo o *Mycobacterium tuberculosis* o agente mais frequente (129-135). Esses pacientes apresentam pior prognóstico quando comparados com aqueles que não desenvolveram derrame pericárdico durante a doença, independente da contagem de CD4 (136-140).

Do ponto de vista fisiopatológico, o envolvimento cardíaco na AIDS é complexo e ainda não totalmente esclarecido. O exame microscópico revela células inflamatórias, atrofia miofibrilar, necrose miocárdica e miocardite focal. O fato de a célula miocárdica não apresentar receptores CD4 fala contra uma ação direta do HIV sobre as células cardíacas (141). Alguns estudos sugerem que a cardiomiopatia dilatada pode ser devida a ação direta do HIV sobre o miocárdio ou a processo auto-imune, possivelmente em associação com outras viroses cardiotrópicas (142;143), além da questionável ação direta do HIV, de agentes oportunistas e de doenças malignas associadas. Outras hipóteses sugerem que o dano miocárdico pode resultar de citocinas liberadas por linfócitos e monócitos infectados pelo HIV, deficiência nutricional, disfunção auto-imune e ação dos agentes antiretrovirais (144-146).

As alterações cardíacas relacionadas à AIDS podem ocorrer nos vários estágios da doença, havendo comprometimento maior nas fases mais terminais, atribuídas à etiologia multifatorial, relacionada à duração e gravidade das alterações imunológicas, seqüelas das lesões oportunistas, lesão cardíaca direta pelo HIV e deterioração da condição clínica do paciente (147-149). Estudos avaliando necropsias indicam evidências de doença cardíaca em torno de 50% dos pacientes que faleceram por complicações da AIDS, porém apenas pequena parcela desses pacientes apresentava expressividade clínica de alteração cardíaca. As manifestações clínicas, quando ocorreram, foram por comprometimento de qualquer camada do coração: pericárdio, epicárdio, miocárdio e endocárdio (150;151).

Werneck e colaboradores (152) da Universidade Federal Fluminense, com o objetivo de avaliar, através do estudo ecodopplercardiográfico (EDC), alterações precoces da função ventricular em portadores de HIV, avaliaram 84 pacientes, 59 com contagem de linfócito T CD4 $>500/\text{mm}^3$ (grupo A) e 25 com linfócito T CD4 $<500/\text{mm}^3$ (grupo B). A contagem de células CD4 foi correlacionada com dados estruturais, função sistólica e diastólica de ventrículo esquerdo (VE) pelo EDC, e os resultados foram comparados aos obtidos em grupo de 47 indivíduos normais (grupo C). Observou-se que no grupo B 8% dos pacientes apresentaram derrame pericárdio leve; 31,5%, diminuição da função global de VE e 12% tinham insuficiência mitral moderada enquanto que os pacientes portadores do HIV com contagem de CD4 $>500/\text{mm}^3$ não tiveram alterações do EDC.

Após o advento da terapia antiretroviral, a AIDS passou a ser considerada doença crônica, aumentando a sobrevida dos pacientes e, conseqüentemente, o número de

indivíduos na faixa etária da meia idade, a qual possui maior risco de doenças cardiovasculares. Nessa faixa etária, o risco de doenças cardiovasculares é aumentado pela infecção pelo HIV, além dos fatores de riscos tradicionais (153;154). Os achados de lipodistrofia em associação às anormalidades metabólicas como dislipidemia e resistência à insulina têm-se tornado característica freqüente dos pacientes infectados em terapia antiretroviral (155-158). Embora o mecanismo não esteja totalmente entendido, infarto do miocárdio e alterações vasculares têm sido mais freqüentemente observados, com a possibilidade de eventos epidêmicos cardiovasculares em pacientes em terapia antiretroviral nas próximas décadas (159-164).

Estudos demonstraram alterações vasculares com modificações no endotélio vascular, com patogênese ainda não bem definida, provavelmente multifatorial, como alteração dos fatores pro-coagulantes, infecção e inflamação crônica e ação direta do vírus HIV com efeito citotóxico direto na função da célula endotelial, além da hipertrigliceridemia observada como fator de risco independente (165-170). Estudos retrospectivos têm demonstrado que a terapia antiretroviral reduz o envolvimento pancardíaco devido à reconstituição imune e à supressão da viremia destes indivíduos portadores do HIV. Após a introdução da terapia antiretroviral, contudo, além dos tradicionais fatores de risco para doença coronária, há que se considerar os efeitos metabólicos adversos. Novos paradigmas em relação à terapia antiretroviral e quanto aos tradicionais fatores de risco para doença coronariana devem ser considerados (171-174).

2.3 Terapêutica Antiretroviral

As drogas com atividade antiretroviral são classificadas em quatro grupos distintos de acordo com o mecanismo de ação na inibição enzimática ou bloqueio na penetração celular.

Desde 1987, com a redescoberta da Zidovudina, mais 20 compostos estão em uso clínico ou em avançado estágio de ensaios clínicos de eficácia e segurança terapêutica. A tabela 1 sumariza os compostos antiretrovirais disponíveis e as combinações fixas em uso da composição da terapêutica altamente ativa (HAART) (175).

Tabela I Classe de drogas antiretrovirais.

Inibidores Análogo Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INTR)	
Composto	Ano disponível
Zidovudina (AZT)	1987
Didanosina (ddI)	1991
Zalcitabina (ddC)	1992
Estavudina (d4T)	1994
Lamivudina (3TC)	1995
Abacavir (ABC)	1999
Tenofovir (TDF)	2001
Entricitabina (FTC)	2003
Inibidores não análogos Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (NNRT)	
Nevirapina (NVP)	1996
Delavirdina (DLV)	1997
Efavirenz (EFZ)	1998
Inibidores da Protease	
Saquinavir (SQV)	1995
Ritonavir (RTV)	1996
Indinavir (IDV)	1996
Nelfinavir (NFV)	1997
Amprenavir (APV)	1999
Lopinavir/r (LPV/r)	2000
Atazanavir (ATV)	2003
Fosamprenavir (FPV)	2003
Tipranavir (TPV)	2005
Inibidor de Fusão	
Enfurvitide (ENF)	2003
Combinações em um só comprimido	
Combivir (3TC + AZT)	1997
Trizivir (AZT+3TC+ABC)	2000
Truvada (TDF + FTC)	2004
Epizcom (Abacavir +3TC)	2004

2.3.1 Análogos Nucleosídeos - Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (NRTIs)

Os Análogos Nucleosídeos, cujo alvo de ação é a Transcriptase Reversa, atuam como substratos alternativos ou “falsos blocos de construção”, competindo com os nucleosídeos fisiológicos, diferindo deles numa simples alteração de uma molécula de açúcar. A incorporação de análogos nucleosídeos à cadeia do DNA aborta a síntese de DNA e convertem-se em metabólitos ativos após a endocitose, quando são fosforilados em derivados trifosfato (176-178). Constituem um componente importante de várias combinações terapêuticas. São potentes inibidores da replicação viral sendo rapidamente absorvidos quando administrados por via oral. Têm, contudo um grande espectro de efeitos colaterais, entre eles mielotoxicidade, acidose láctica, polineuropatias e pancreatite. Os sintomas incluem fadiga, cefaléias, alterações gastrointestinais como desconforto abdominal, náusea, vômitos e diarreia, além de modificações do metabolismo lipídeo. A maior parte dos efeitos colaterais é provavelmente relacionada com a toxicidade mitocondrial. O metabolismo é interrompido pela incorporação de falsos nucleosídeos que levam à degeneração mitocondrial. Os análogos nucleosídeos são eliminados principalmente por excreção renal e geralmente não interagem com fármacos que sejam metabolizados pelas enzimas hepáticas (61;179-186).

2.3.2. Inibidores não nucleosídeos da Transcriptase Reversa (NNRTIs)

Tal como para os análogos nucleosídeos, a enzima alvo dos NNRTIs é a transcriptase reversa (187;188). Ligam-se diretamente e de forma não competitiva à enzima numa região próxima do local de ligação do substrato para os nucleosídeos. Os

complexos resultantes bloqueiam o local de ativação - catalisação da transcriptase reversa, o qual reduz significativamente a ligação e a polimerização. O maior problema dos NNRTI's é o desenvolvimento de resistência, com um elevado risco de resistência cruzada na classe dos NNRTI's (61;186;189-197).

2.3.3 Inibidores das Proteases (IPs)

As proteases do HIV clivam a poliproteína viral em sub - unidades funcionais. A inibição da protease, prevenindo a fragmentação proteolítica e a maturação, leva à liberação de partículas virais, incapazes de infectar novas células. Com o conhecimento da estrutura molecular da protease codificada pelo vírus, essas substâncias foram sendo modificadas para que se fixassem exatamente no local de ativação enzimática da protease do HIV. Assim, desde 1995, os inibidores das proteases revolucionaram o tratamento da infecção pelo HIV, sendo componentes essenciais da terapia ARV especialmente em pacientes com falência ou dificuldade de adesão a tratamentos anteriores (61;186;198-206). Além das alterações gastrointestinais e da necessidade do uso de grande número de comprimidos, os IP's quando usados em longo prazo podem causar lipodistrofia e dislipidemia. (207-209). Vale ressaltar que há elevado grau de resistência cruzada entre os inibidores das proteases por serem inibidores do sistema CYP3A4 e interagirem com muitos outros fármacos.

Efeitos adversos da terapia antiretroviral (ARV)

Hepatotoxicidade

Alteração da função hepática ocorre em torno de 2-18% dos pacientes sob terapia ARV, independentemente da classe de fármacos utilizados, podendo evoluir para hepatotoxicidade e insuficiência hepática (210). As reações de hepatotoxicidade surgem em diferentes classes de fármacos: os análogos dos nucleosídeos provocam esteatose hepática, a qual provavelmente se deve à toxicidade mitocondrial e surge habitualmente em seis meses do início do tratamento (211). Os NNRTIs provocam freqüentemente reações de hipersensibilidade nas primeiras 12 semanas de terapêutica. Os IPs podem provocar hepatotoxicidade em qualquer período do tratamento; pacientes com hepatites crônicas virais, que são os mais susceptíveis, (212-223).

Síndrome de Lipodistrofia

A distribuição anormal de gordura em pacientes infectados pelo HIV foi formalmente descrita como uma entidade clínica em 1998 (224). Duas diferentes síndromes foram reconhecidas: a lipoatrofia ou perda da gordura subcutânea e o acúmulo central ou visceral de gordura. A lipodistrofia pode ser uma complicação limitante na terapêutica antiretroviral pois, além da elevada prevalência, há indícios de que as alterações metabólicas aumentem o risco de doença cardiovascular com conseqüências ainda não bem definidas. Pouco se sabe acerca da sua patogênese, sua prevenção, de seu diagnóstico e tratamento. Os dados mais freqüentes indicam patogênese multifatorial, tais como a infecção pelo HIV, sua terapêutica e fatores relacionados ao indivíduo (225-237).

A lipodistrofia não se desenvolve invariavelmente em todos os pacientes tratados com inibidores da protease, tendo sido descrita também em pacientes que nunca utilizaram tais medicamentos. Além disso, a lipodistrofia não regride após a suspensão do

uso dos IPs (238). A interferência com o metabolismo dos lipídeos e a toxicidade mitocondrial associados ao uso de inibidores da protease e da transcriptase reversa, respectivamente, parece também estar envolvida na patogênese da lipodistrofia. *Martinez, E e colaboradores* (239) realizaram estudo de coorte prospectivo, com a finalidade de identificar os fatores de risco para lipodistrofia moderada e grave e acúmulo de gordura, avaliando a exposição aos antiretrovirais numa amostra de pacientes virgens de tratamento, que iniciaram o uso de terapia antiretroviral. A incidência de qualquer lipodistrofia, ou seja, lipodistrofia com lipoatrofia subcutânea, e lipodistrofia com obesidade central foram respectivamente 11,7 (95% CI 9,2-14,2), 9,2 (7,0-11,4), e 7,7 (5,7-9,7) por 100 pacientes-ano. Observou-se maior risco de lipodistrofia entre as mulheres (risco relativo 1,87 [1,07-3,28]), entre heterossexuais (2,86 [1,50-5,48]) e homossexuais (2,17 [1,07-4,42]) que em usuários de drogas intravenosas. A idade e o tempo de uso dos antiretrovirais (1,57 para cada 6 meses a mais [1,30-1,88]) também foram associados a maior risco de lipodistrofia, porém não foi identificado risco diferenciado para algum antiretroviral especialmente. Os autores concluíram que os fatores de risco associados ao desenvolvimento de qualquer lipodistrofia, lipodistrofia com lipoatrofia subcutânea e lipodistrofia com obesidade central em pacientes infectados pelo HIV em uso de terapia antiretroviral potente são múltiplos e se sobrepõem, não podendo ser atribuídos especificamente à classe de antiretroviral utilizada.

Alterações Metabólicas

A hiperlipidemia ocorre nos primeiros meses de terapêutica enquanto que a hiperglicemia é observada mais tardiamente. Esta é causada pela resistência à insulina, tal

como no Diabetes tipo II. O mecanismo resulta provavelmente de diminuição do transporte de glicose relacionado ao tratamento e/ou influência na fosforilação intracelular da glicose. Idade, elevado índice de massa corporal, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia estão associados a aumento do risco de desenvolvimento de resistência à insulina (240). Os indivíduos com esses fatores de risco ou com Diabetes Mellitus pré-existente requerem monitorização, devendo ser esclarecidos quanto à possibilidade de apresentar sintomas de hiperglicemia (241). Geralmente ocorre redução dos níveis de glicose após a suspensão da terapêutica (234;242;243).

O mecanismo através do qual o uso de IP em indivíduos portadores de HIV leva à dislipidemia ainda não foi elucidado. O mecanismo proposto mais convincente é baseado na similaridade estrutural entre a região catalítica da protease do HIV-1 e duas proteínas humanas homólogas envolvidas no metabolismo lipídico: CRABP-1 e LRP. A sequência de aminoácidos da região C terminal da CRABP-1 é 58%, homóloga à região catalítica do HIV-1 protease, enquanto que LRP possui 63% de aminoácidos homólogos à protease viral (244).

A CRABP-1 usualmente se liga ao ácido retinóico intracelular e apresenta as enzimas 3A do citocromo P450, que converte o ácido retinóico em ácido cis-9-retinóico. Essa molécula se liga subsequentemente a um heterodímero no núcleo do adipócito, inibe a apoptose dos adipócitos e estimula a proliferação e diferenciação dessas células (234;245-247).

Os IPs provavelmente se ligam ao CRABP-1, que é homólogo à protease viral e inibe a formação de ácido cis-9-retinóico aumentando, ao fim do processo a apoptose e diminuindo a proliferação de adipócitos periféricos. Tais eventos podem causar síndrome

de lipoatrofia periférica e hiperlipidemia devido à perda de adipócitos, decréscimo da reserva de lipídios e lançamento destes na corrente sanguínea. Outro possível mecanismo para explicar essas anormalidades metabólicas envolve a inibição do CYP3A, induzida pelos IPs, particularmente pelo ritonavir (234;248-250).

Stein (251) em sua revisão de dislipidemia na era dos IPs, constatou que essa classe de antiretrovirais liga-se ao LRP, podem inibir a função do complexo LRP-LPL e causar hiperlipidemia. A elevação de níveis lipídicos ocorre principalmente nas frações de LDL e VLDL, quando os ácidos graxos são lançados na corrente sanguínea, penetram no fígado e promovem síntese hepática secundária de triglicérides e VLDL. Hipercolesterolemia foi mais freqüente (1.7 a 2.3 vezes) em indivíduos em uso de ARV contendo IP. Além disso, hipercolesterolemia (>240 mg/dl) e hipertrigliceridemia (>500mg/dl) foram identificadas em 60% e 75% dos pacientes em uso de IP, respectivamente.

Estudos recentes sugerem que a resistência à insulina e expressão variável de polimorfismos do gene da apolipoproteína C-III na presença de IP podem mediar dislipidemia. Vários polimorfismos no gene da apo C-III têm sido identificados, alguns dos quais estão associados com hipertrigliceridemia e elevação nos níveis de lipoproteínas remanescentes. Durante o tratamento dos pacientes com HIV, foi constatada uma forte associação entre a terapia com IP, variantes da apo C-III e dislipidemia caracterizada por hipertrigliceridemia e redução dos níveis de HDL (234;252;253)

A aterosclerose é uma doença de progressão lenta, que pode culminar com o desenvolvimento de doença arterial coronariana. Como a aterosclerose coronariana não é rotineiramente passível de visualização não invasiva, a detecção por ultra-sonografia da

presença de aterosclerose carotídea ou femoral, além do estudo da função endotelial, tem sido utilizada como um marcador indireto de presença e progressão de aterosclerose coronariana.

Depairon M, e colaboradores (254) realizaram avaliação ultra-sonográfica de carótidas e femorais com objetivo de determinar a associação entre administração prolongada de esquemas terapêuticos contendo inibidores da protease para pacientes infectados pelo HIV e a presença de doença aterosclerótica em um grupo de pacientes infectados pelo HIV, alguns dos quais já anteriormente tratados com IP, e indivíduos-controle. Devido ao progressivo aumento da prevalência de placas ateroscleróticas à medida que avança a idade, foram selecionados neste estudo somente indivíduos com idade entre 30 e 50 anos. Foram incluídos 68 indivíduos HIV (-) e 168 indivíduos infectados pelo HIV, incluindo 136 pacientes que receberam inibidores da protease por período de 26.8 ± 8.9 meses. Os resultados encontrados demonstraram que a proporção de indivíduos com uma ou mais placas foi maior entre os infectados pelo HIV que naqueles não infectados (55% versus 38%; $p = 0.02$). Também foi avaliada a prevalência de tabagismo (61 versus 46%; $p = 0.03$) e hiperlipidemia (56 versus 24%; $p < 0.001$). A presença de placa mostrou-se independentemente associada com a idade, sexo masculino, níveis plasmáticos elevados de LDL e tabagismo. Vale ressaltar que, na regressão logística univariada, observou-se associação entre aterosclerose e a infecção pelo HIV. Nos indivíduos, porém, infectados pelo HIV, a terapia com IP não se associou à presença de placa ateromatosa. Nesse grupo de pacientes de meia-idade, presença de aterosclerose não se mostrou associada ao uso de inibidores da protease, mas aos clássicos fatores de

risco para doença arterial aterosclerótica, tais como tabagismo e hiperlipidemia, os quais são passíveis de intervenções.

Não está determinada se a ocorrência de hiperlipidemia, distribuição anormal de gordura no corpo e alterações no metabolismo da glicose está associada apenas ao uso clínico de ARV. Distúrbios do metabolismo lipídico têm sido reportados durante o curso da infecção pelo HIV e AIDS muito antes da introdução dos novos regimes antiretroviral baseados em IP (234;255;256).

Vicent Mooser e colaboradores,(257) relataram elevação superior a 200% nos níveis plasmáticos de triglicérides, acompanhada de aumento de 30-40% dos níveis de colesterol total detectado uma semana após a introdução da terapia ARV, que persistiu ao longo do tratamento. A hipertrigliceridemia em indivíduos infectados pelo HIV foi confirmada em numerosos estudos, inclusive em crianças. Tal observação foi evidenciada também em indivíduos saudáveis que voluntariamente fizeram o uso desse medicamento. Aumento da concentração de colesterol total associado a decréscimo na concentração de HDL-C também já foi descrito em pacientes em uso de IPs.

Calza e colaboradores (258), em revisão da literatura de estudos que incluíram regime antiretroviral contendo IP, observaram que a prevalência de anormalidades metabólicas variou entre 28 a 80%, sendo nítida a presença de hipertrigliceridemia na maioria dos casos (40- 80%), seguida de hipercolesterolemia (10-50%) e hiperglicemia-hiperinsulinemia (5-30%), com prevalência de síndrome de redistribuição de gordura entre 10 e 80% em diferentes estudos. A depleção de gordura ou lipoatrofia esteve associada à hipertrigliceridemia, enquanto que o acúmulo de gordura ou lipohipertrofia

foi acompanhado de dislipidemia, resistência periférica a insulina, aumento dos níveis de peptídeo C e diabetes mellitus em grande número de casos.

Ainda *Calza e colaboradores* (259) realizaram estudo prospectivo com 212 indivíduos infectados pelo HIV em uso de ARV, que iniciaram terapia antiretroviral entre janeiro de 1998 e dezembro de 2000 e foram acompanhados, em intervalos de três meses durante doze meses de estudo. Ao fim de doze meses de acompanhamento observou-se níveis séricos médios de triglicérides de 306,4 mg/dl; níveis de colesterol total de 258,7 mg/dl; LDL-C de 165,2 mg/dl; HDL-C de 40,1 mg/dl, com aumento estatisticamente significativo nos níveis séricos de triglicérides ($p < 0.005$), colesterol total e LDL-C ($p < 0,05$) após um ano de tratamento contendo um novo IP. Ao final do estudo, hipertrigliceridemia ocorreu em 38,2% dos pacientes tratados; hipercolesterolemia leve a moderada em 25 %; dislipidemia mista em 15,1%; aumento dos níveis de LDL-C em 26,7% e redução nos níveis de HDL-C em 9,4%. Hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia severas foram registradas em 14,1% e 8,5% respectivamente. Não houve ocorrência de distúrbios cardiovasculares ou pancreatite aguda durante o período de estudo.

Também *Calza e colaboradores* (260-264), em estudos envolvendo hiperlipidemia em indivíduos em uso de ARV, relataram que esses pacientes apresentaram aumento na incidência de doença coronariana prematura e infarto agudo do miocárdio, ao lado de aterosclerose periférica, pancreatite aguda e xantomas cutâneos. Estudos recentes dessa revisão demonstraram que lesão prematura de carótida e aumento do volume eritrocitário têm prevalência elevada em indivíduos portadores do HIV que se tratam com IP.

Bárbaro, em revisão da literatura (265), encontrou que a incidência de infarto do miocárdio por 1000 pacientes infectados pelo HIV vem aumentando, passando de 0.59(1991-1994) para 3.41 (1995-1998) ($p=0.002$). Estudo multicêntrico envolvendo 22000 indivíduos está em progresso desde o início de 2000 (266). Dados indicam que indivíduos tratados com ARV, ainda que com imunidade preservada e melhor supressão viral, mas com lipodistrofia e idade avançada estão em risco de desenvolver doença cardiovascular baseado no perfil lipídico. Nesse estudo, lipodistrofia foi encontrada tanto em indivíduos que usavam IP quanto nos que utilizavam INNTR, e foi mais severa em indivíduos que utilizavam IP e INNTR. De acordo com o GISCA (*Gruppo Italiano per lo Studio cardiológico dei pazienti affetti da AIDS*) (267;268), a incidência de doença cardíaca coronariana em indivíduos portadores do HIV, homem, fumante, idade > 50 anos, recebendo IP, que desenvolveram desordens metabólicas e lipodistrofia foi três vezes maior que o observado na população italiana em geral, na qual a incidência média geral de infarto do miocárdio é de 5,1 por 1000 pacientes. Esses dados, porém, não estão completamente definidos, o IP especificamente, e podem não estar envolvidos com o aumento de doença cardíaca coronariana ou hospitalizações por infarto do miocárdio em pessoas infectadas pelo HIV e em uso de ARV. Outros fatores podem ser responsáveis pelo aumento do risco de doença arterial coronariana em pessoas infectadas.

Tratamento da Dislipidemia em Pacientes em Uso de Terapia Antiretroviral

Nos pacientes infectados pelo HIV em uso de ARV, é importante avaliar o risco cardiovascular de acordo com o Escore de Framingham, (269), e a possibilidade de intervenção nos fatores de risco modificáveis. As III Diretrizes Brasileiras para o

Tratamento de Dislipidemia (270) apresentam recomendações terapêuticas também em pacientes infectados pelo HIV. Segundo as normas atuais, os pacientes com risco mais elevado de apresentar eventos coronarianos, aqueles com doença arterial coronariana (DAC) estabelecida, sem DAC estabelecida, mas com alto de risco de desenvolver infarto do miocárdio pelo Escore de Framingham devem ser tratados agressivamente. Pacientes com risco coronariano equivalente ao daqueles com DAC estabelecida incluem os com diabetes mellitus tipo II, doença vascular cerebral, doença vascular periférica, aneurisma de aorta abdominal ou múltiplos fatores de risco. O tratamento de dislipidemia associada ao IP inicia-se pela opção de indicação de IP com menor possibilidade de efeito dislipidêmico ou por regime que não contenha IP. A substituição do IP por um INNTR tem obtido efeito benéfico no controle da dislipidemia. Vale ressaltar que modificações dietéticas e no estilo de vida também devem ser estimuladas embora, em muitos pacientes, tais mudanças não sejam o bastante para normalizar os níveis lipídicos, sendo necessária a terapia medicamentosa.

No que se refere à opção terapêutica, a preocupação recai nos efeitos adversos que incluem elevação das transaminases hepáticas, mialgia e miopatia com rabdomiólise. *Stein* (271), em sua revisão de estudo retrospectivo com 115 pacientes utilizando IP e estatinas, observou taxa de miopatia ou hepatites de 7.5 % comparando com 0.3% em pacientes HIV negativo utilizados como controle. Pelo fato de as estatinas serem metabolizadas pelo citocromo P-450 3A4, seus níveis podem aumentar drasticamente na presença de IP, sendo necessária a cautela na indicação desses medicamentos. O efeito farmacocinético mais significativo foi detectado com a sinvastatina. Embora a pravastatina não seja metabolizada por esse mecanismo, sua concentração sérica pode ser alterada

com a presença dos IPS. Derivados de fibrato são a terapia de primeira escolha para pacientes com hipertrigliceridemia severa. Seus mais importantes efeitos colaterais são desconforto abdominal, hepatotoxicidade e miopatia com rabdomiólise, tendo sido relatada a taxa de miopatia ou hepatites de 1.5%

2.4 Endotélio e Comprometimento Arterial Vascular

2.4.1 Estrutura Orgânica e Funcional do Endotélio

O endotélio reveste todos os vasos. O conhecimento de sua função foi valorizado a partir de 1980 quando Furchgott e Zawadzki observaram sua função de modular o tônus vascular (272;273). A célula endotelial, através de sua extensa rede, comporta-se como importante sensor biológico capaz de detectar variações de pressão, fluxo, mediadores químicos alterações metabólicas que são transmitidas para outras células endoteliais, gerando resposta local ou sistêmica. Por meio das junções intercelulares, o endotélio modula ativamente a coagulação, o transporte de substâncias, solutos e moléculas.

Os elementos mediadores produzidos pelo endotélio podem ser inativados no próprio endotélio, difundir-se para o sangue ou atravessar a membrana do músculo liso vascular. Neste local, podem provocar relaxamento ou contração, estimular proliferação celular e a geração de espécies reativas de oxigênio e a expressão de genes. O fator de relaxamento, o Óxido Nítrico, ativa a monofosfato guanilato ciclase (GMPc), que diminui o cálcio intracelular provocando o relaxamento(274;275). As espécies reativas de oxigênio (EROx) podem inativar o óxido nítrico e promover vasoconstrição sendo, portanto, moduladores da sua ação. Substâncias antioxidantes diminuem as EROx e

melhoram a bioatividade do Óxido Nítrico cuja a meia-vida depende da concentração de oxigênio, variando de meses na ausência dele a segundos na sua presença.

O Óxido Nítrico é um gás que, ao encontrar o oxigênio, é oxidado para nitrito (NO₂) - in vitro. Na circulação, devido à hemoglobina, é oxidado em nitrato (NO₃) que pode ser submetido a substâncias redutoras e ser convertido de volta a Óxido Nítrico. O Óxido Nítrico pode atravessar a membrana basal e alcançar o músculo liso, provocando o relaxamento. Além da vasodilatação, inibe a agregação plaquetária, a proliferação de células da musculatura lisa vascular, modula a trombólise, coagulação e inflamação. Assim, o Óxido Nítrico é o principal modulador das funções conhecidas do endotélio, possuindo propriedade antiaterogênica, inibidora da agregação e adesão plaquetária, proliferação celular do músculo liso, adesão leucocitária participando, ainda, da permeabilidade vascular e de mecanismos de resposta inflamatória (276).

A disfunção endotelial pode ser secundária às agressões físicas, químicas e metabólicas. A integridade de rede endotelial pode ser afetada por fatores como tabagismo, hipertensão arterial, dislipidemia, senilidade, arteriosclerose, alterações de fluxo sanguíneo, hipóxia, inflamação, diabetes e produtos químicos (270;277). A perda da integridade expõe as células do músculo liso do vaso à ação direta de substâncias vasoconstritoras como angiotensina II, insulina e catecolaminas, o que promove a proliferação dessas células. A permeabilidade vascular pode ser comprometida por ativação plaquetária e inflamação, ocorrendo uma liberação de mediadores químicos que pode afetar a modulação endotelial, levando à lesão vascular e posterior perda funcional de órgãos- alvo, como rins, coração, cérebro e olhos(278;279).

A capacidade do vaso sanguíneo de responder a estímulo físico ou químico lhe confere a habilidade de regular o tônus e ajustar o fluxo sanguíneo. Esse fenômeno é conhecido como vasodilatação mediada por fluxo (VMF), e seu principal mediador é o óxido nítrico derivado do endotélio (280;281).

Apesar de o mecanismo preciso não ser totalmente conhecido, a membrana endotelial contém canais de íons especializados, como cálcio, ativando canais de potássio, hiperpolarizando a célula endotelial, aumentando a força de entrada de cálcio à célula, que ativa a enzima ON sintetase (ONS) com geração de ON responsável pela VMF. A denudação edotelial ou tratamento com inibidores da ONS anula e a VMF no vaso arterial (282).

2.4.2 Avaliação da Função Endotelial e Doença Vascular

Inúmeros estudos têm demonstrado que a avaliação da função endotelial pode ser utilizada para identificar indivíduos com alto risco de aterosclerose e aqueles com doença coronariana já estabelecida (283-285). Técnicas invasivas e não invasivas têm sido desenvolvidas nos últimos anos com a finalidade de avaliar a função endotelial (286-290). As técnicas invasivas, que utilizam agentes vasoativos intracoronarianos ou intrabraquiais, são consideradas padrão de referência para detecção precoce através de medida direta de quantificação da disfunção endotelial, permitindo a relação dose-resposta com agentes agonistas e antagonistas, assim como avaliar a função endotelial basal através do uso de inibidores do óxido nítrico sintetase. O uso intracoronariano de acetilcolina promove resposta de vasodilatação em coronária normal na presença de endotélio íntegro, através de receptor, mediante o estímulo de produção de óxido nítrico

pelas células endoteliais. Em presença, porém, de disfunção endotelial, a acetilcolina promoverá vasoconstrição como resultado do seu efeito direto nas células da musculatura lisa (291;292).

Lage S. e colaboradores (293-296) avaliaram as propriedades elásticas arteriais, utilizando a ultra-sonografia de alta resolução vascular para medir a distensibilidade da artéria carótida comum em indivíduos voluntários normais e estabelecer critérios de normalidade para aplicação desta metodologia. Utilizando programa de computador especialmente desenvolvido para este projeto, foram traçadas linhas entre as camadas adventícia e média da parede proximal e outra entre a camada íntima e o lúmen do vaso na parede distal. O trabalho obteve resultados concordantes com a literatura e concluíram tratar-se de metodologia aplicável a estudos clínicos científicos. Também *Kopel e colaboradores (297;298)* avaliaram as propriedades elásticas da artéria carótida utilizando a ultra-sonografia de alta resolução vascular, em 41 voluntários normais, e constataram tratar-se de método acurado, permitindo avaliação da parede de artérias superficiais, viabilizando análise estrutural e funcional do vaso apresentando, portanto, amplas possibilidades no entendimento da fisiopatologia arterial.

A técnica de avaliação da função endotelial através da vasodilatação mediada por fluxo (VMF) consiste em processo endotélio – dependente que reflete a dilatação do conduto arterial após exposição a um período estabelecido como padrão para se promover isquemia local, vascular induzida. O vaso, quando exposto a isquemia transitória, responde com aumento do fluxo (Hiperemia Reativa). A maioria dos trabalhos têm demonstrado que o máximo de dilatação ocorre aproximadamente 60 seg após a soltura do manguito de pressão, ou seja, 60 seg após o pico da Hiperemia Reativa (66;185). Para

se criar um estímulo de fluxo na artéria braquial, um esfigmomanômetro é colocado acima da fossa anticubital. Adquire-se imagem basal em repouso, e o fluxo sanguíneo é estimado através do sinal de velocidade do Doppler pulsado obtido da amostra de volume no meio da artéria. A oclusão arterial é obtida inflando o manguito de pressão por pelo menos 50 mmHg acima da pressão sistólica para oclusão do fluxo arterial por cinco minutos. Esse fato promove isquemia e conseqüente dilatação por redução da resistência do vaso, via mecanismo de auto-regulação. A subsequente deflação induz a breve aumento de fluxo através da artéria braquial – Hiperemia reativa – para acomodar o vaso dilatado. Imagem longitudinal da artéria foi obtida dois minutos após a deflação do manguito de pressão. O sinal Doppler pulsado foi obtido imediatamente após a deflação do manguito de pressão para se obter a velocidade da hiperemia. A acurácia da análise depende da qualidade da imagem ultra-sonográfica, visualizado o lúmen da interface da íntima na parede anterior e posterior (299-304).

Vários estudos têm permitido informações da dinâmica vascular através de tais técnicas não invasivas. *Janday e colaboradores* (305;306), avaliaram os fatores preditores de coronariopatia em indianos, utilizando a dilatação mediada por fluxo em 136 pacientes com diagnóstico clínico e angiográfico de coronariopatia comparados com indivíduos normais. Observou-se diferença estatisticamente significativa em relação à presença de disfunção endotelial em indivíduos com doença arterial coronariana, com sensibilidade e especificidade de 76% e 44%, respectivamente, além de valor preditivo positivo de 58% e valor preditivo negativo de 65% para disfunção endotelial enquanto marcador de doença arterial coronariana. Estudos têm encontrado associação direta de disfunção endotelial

avaliada através de método não invasivo e os tradicionais fatores de risco para doença coronariana, revelando grande utilidade do método identificação indireta de doença arterial coronariana (307;308).

Agewall e colaboradores (309) avaliaram a presença de disfunção endotelial em portadores de doença arterial coronariana comparado com indivíduos normais através da resposta de vasodilatação mediada por fluxo da hiperemia reativa em artéria de condução e de resistência segmentos de coronária pós- morte, concluindo que ambas as artérias apresentaram disfunção endotelial no grupo de paciente com doença arterial coronariana.

Jongh S e colaboradores (310) analisaram a função endotelial endotélio dependente e endotélio independente, através da avaliação da vasodilatação mediada por fluxo, em jovens portadores de hipercolesterolemia familiar e presença de doença arterial coronariana prematura na família. Os autores observaram que os jovens com história familiar de hipercolesterolemia apresentaram comprometimento da função endotelial em relação aos controles, e a disfunção endotelial foi mais pronunciada naqueles com história de DAC prematura. Tais dados revelam a correlação entre a disfunção endotelial e estágios precoces de aterogênese para risco futuro de doença cardiovascular, sendo importante identificador de morbidade cardiovascular.

A disfunção endotelial com a vasodilatação deficiente dependente do endotélio são provavelmente manifestações precoces da doença vascular e têm sido documentadas também em pacientes diabéticos que não apresentam lesões coronarianas nem outro fator de risco para a doença coronariana. As evidências científicas acumuladas até o momento indicam que a função endotelial está comprometida, representando estágio precoce das complicações vasculares com ou sem manifestações clínicas. A presença de disfunção

endotelial está relacionada com controle metabólico inadequado. Assim, estratégias que possam identificar a disfunção endotelial poderão orientar medidas terapêuticas mais eficazes com o objetivo de prevenir as complicações vasculares e diminuir a morbimortalidade cardiovascular nesses pacientes. *Ladeia e colaboradores (311)* avaliaram a presença de disfunção endotelial em crianças e adolescentes com Diabetes Mellitus I com duração de doença ≤ 5 anos. Nesse estudo de caso-controle, a disfunção endotelial foi avaliada através do teste de hiperemia reativa em 18 pacientes com idade média de $13,4 \pm 3,5$ anos, com DMI, e 14 indivíduos normais. Os autores não observaram diferença entre a VMF de crianças e adolescentes com Diabetes Mellitus 1 e duração de doença ≤ 5 anos comparados aos controles sadios, entretanto observaram associação negativa entre o percentual de aumento de fluxo da artéria braquial e excreção de microalbuminúria, podendo sugerir alteração precoce da dinâmica vascular periférica e renal.

Stuart D. Katz e colaboradores (312) avaliaram a função endotelial em indivíduos portadores de insuficiência cardíaca congestiva através da vasodilatação mediada por fluxo, da produção de óxido nítrico exalado durante o teste de esforço submáximo, em estudo prospectivo de 259 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva classe funcional II-III (New York Heart Association). Esses autores concluíram que a disfunção endotelial está associada ao incremento do risco de mortalidade tanto em cardiopatia isquêmica como em outras causas de falência miocárdica.

Doenças vasculares associadas à resposta inflamatória podem se desenvolver-se em indivíduos infectados pelo HIV, e o curso da doença vascular pode ser acelerado devido ao estímulo da aterogênese por monócitos-macrófagos, possivelmente alterando a

adesão leucocitária. Disfunção e injúria endotelial têm sido descritas em pessoas infectadas pelo HIV (313;314).

Diversos autores têm estudado as alterações funcionais e morfológicas endoteliais em indivíduos portadores do HIV e seus efeitos nas patologias associadas, causadores de vasculopatia associada com marcantes alterações funcionais e morfológicas no endotélio vascular (315-318). Além da vasculopatia primária, alterações da função endotelial podem modificar a expressão clínica de patologias, como demência, linfoma e sarcoma de Kaposi.

Considerando os potenciais efeitos colaterais do uso da terapia ARV, torna-se imperativo o interesse por essa nova condição clínica. Apesar da sobrevida e melhora da condição imunológica em pacientes portadores de HIV, as evidências de alterações metabólicas documentadas de forma inequívoca têm-se tornado uma complicações circulatórias são frequente nesses indivíduos. A preocupação aumenta com o maior tempo de utilização de tais drogas que potencializam potencializando os efeitos deletérios das alterações metabólicas sobre o sistema vascular. Assim, é de extrema importância a utilização de métodos diagnósticos seguros para melhor documentar-se e entender-se a situação desses pacientes.

A avaliação da função endotelial através da VMF em pacientes com HIV se apresenta como método não invasivo, seguro, de relativo baixo custo que permite a identificação precoce da dinâmica vascular e do processo de aterosclerose e possibilita introdução de medidas de controle dos fatores de risco cardiovascular de forma mais efetiva e específica, principalmente em indivíduos com maior risco potencial de DAC. Além disso, a análise da função endotelial poderá sugerir novas inferências sobre a ação e

a indicação de uso da terapia antiretroviral no sistema cardiovascular em pacientes infectados pelo HIV.

3. OBJETIVO

3.1 Principal: Avaliar a função endotelial de indivíduos infectados pelo HIV.

3.2 Secundário: Correlacionar as alterações da função endotelial com o tratamento antiretroviral e fatores de risco inerentes à infecção pelo HIV.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Desenho do Estudo

Estudo de corte transversal, com grupo controle de indivíduos não infectados pelo HIV, para avaliação da disfunção endotelial em pacientes portadores do HIV-1 com ou sem o uso de terapia antiretroviral.

4.2. População de Referência

A população constituiu-se de 150 indivíduos pré-selecionados, sendo posteriormente incluídos 44 (29,3%) no grupo HIV positivo. O grupo-controle foi composto de 25 indivíduos normais.

- 1 -Do total de 44 indivíduos portadores do vírus HIV, 33 (75%) estavam em uso de drogas ARV (Grupo HIV / ARV) e 11 (25%) indivíduos eram virgens de tratamento ARV (Grupo HIVnARV).
- 2 - No grupo-controle foram estudados 25 indivíduos sadios – (Grupo controle)

4.3. Características da população de estudo

A população estudada foi referida e selecionada do ambulatório de doenças infecciosas dos portadores do HIV do Hospital Universitário Professor Edgard Santos e do ambulatório do Centro de Referência para Tratamento de Pacientes Portadores do vírus HIV do Estado da Bahia. (CREAIDS).

O Grupo controle de pesquisa constituiu-se de voluntários saudáveis convidados a compô-lo.

Os indivíduos selecionados foram aqueles que aceitaram participar do estudo após terem sido orientados quanto aos objetivos e à metodologia em que estariam envolvidos.

Após a concordância e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, os pacientes foram encaminhados para avaliação Clínica, Eletrocardiográfica, Ecodopplercardiográfica, na Clínica ALLMED, e Estudo Duplex Scan da artéria braquial na Clínica ECOIMAGEM . A avaliação laboratorial foi realizada no laboratório de referência do Hospital Universitário Professor Edgard Santos.

4.4. Critérios de Inclusão e Exclusão

4.4.1. Critérios de Inclusão

Foram critérios para inclusão no o Grupo HIV:

- Ser paciente HIV/AIDS sem uso de drogas antiretrovirais ou em uso por pelo menos seis meses.
- Estar na faixa etária de 18 a 55 anos.
- Ter capacidade de locomoção.
- Ser capaz de compreender a natureza do estudo e concordar em participar.

Os indivíduos participantes do grupo-controle de sadios foram incluídos segundo os mesmos critérios.

4.4.2. Critérios de Exclusão

Qualquer documentação ou referência de uma das morbidades referida abaixo automaticamente excluiu o indivíduo pré-selecionado para participar do estudo.

- Qualidade da imagem ecográfica inadequada.
- Presença de cardiopatia prévia.
- Paciente em uso de estatina.
- Uso de anovulatórios.
- Portador de doença hepática grave.
- Presença de arritmia sustentada.
- Presença de doença pulmonar obstrutiva crônica grave.
- Portador de Diabetes Mellitus.
- Níveis de hemoglobina ≤ 8.0 gr%.
- Portador de disfunção tireodiana clínica.
- Portador de hipertensão arterial com pressão diastólica > 90 mmHg e sistólica > 140 mmHg.
- Presença de evidência clínica e/ou laboratorial de processo inflamatório por ocasião do exame.
- Paciente tabagista.
- História familiar de doença coronariana prematura.
- Índice de massa corpórea ≥ 30 Kg/m²

4.5. Técnica de Amostragem

Os pacientes do grupo HIV foram encaminhados pelos ambulatórios HIV/AIDS de forma aleatória, independente do conhecimento prévio dos examinadores quanto ao

uso de terapia antiretroviral; estes foram todavia pré-selecionados por critérios de exclusão por investigadores independentes do estudo durante o agendamento ambulatorial na entidade específica.

Os componentes do grupo-controle foram selecionados da população geral, pareados de acordo com a idade (\pm 5 anos), com o grupo HIV.

Do total de 150 indivíduos pré-selecionados, 69 participaram do estudo discriminado no capítulo que descreve a população estudada.

4.6. Métodos

4.6.1. Coleta de Dados

4.6.1.1.- Avaliação Clínica

Os indivíduos selecionados foram submetidos a um protocolo de avaliação clínica, contido no anexo I, passando por, questionário clínico e exame físico geral.

4.6.1.2. Avaliação Complementar

A avaliação complementar constou de:

- Avaliação laboratorial – Hemograma, dosagem de linfócito T CD4, Carga Viral, Colesterol total, HDL-Colesterol, LDL-Colesterol, Triglicérides, Glicemia, Ácido Úrico, Transaminase Glutâmica Oxalacética, Transaminase Glutâmica Pirúvica, Uréia, Creatinina.
- Avaliação Eletrocardiográfica.

- Estudo Ecodopplercardiográfico.
- Estudo Duplex scan da artéria braquial com teste de vasodilatação mediada por fluxo.

4.6.2 . Equipamento / Técnica de Obtenção dos Exames

4.6.2.1. Eletrocardiografia

Obtido através de software para eletrocardiografia de 12 derivações.

4.6.2.2. Ecodopplercardiografia -

Utilizou-se aparelho Ecocardiográfico modelo GE VIVID 3, com transdutores Access de 2,5-7,5 MHz. A avaliação constituiu-se do estudo modo M e bidimensional (avaliação morfológica, estrutural e funcional), Doppler (avaliação qualitativa e quantitativa dos parâmetros funcionais e hemodinâmicos) e análise do fluxo em cores (visibilização direta da dinâmica do fluxo sanguíneo). A velocidade de inscrição do Doppler foi de 50 mm/s com 4000 Hz de filtro.

O exame Ecodopplercardiográfico foi realizado com o paciente em decúbito lateral esquerdo (30 a 60 graus), sendo recomendado manter padrão respiratório regular e, quando necessário, apnéia expiratória para evitar erros de avaliação secundários aos movimentos cardíacos produzidos pelo ato respiratório. As projeções e medições Ecocardiográficas foram efetuadas simultaneamente com a derivação II do Eletrocardiograma (ECG) de acordo com as recomendações da American Society of Echocardiography (A.S.E.). Somente foram admitidos os pacientes que apresentaram qualidade de imagens ecográficas tecnicamente adequadas (319;320).

4.6.2.2.1 . Parâmetros Ecocardiográficos avaliados

- Fração de Ejeção
- Índice de massa/superfície corpórea;
- Relação Volume/Massa do Ventrículo Esquerdo.
- Análise do Fluxo da Valva Mitral pelo Ecodoppler
- Contratilidade segmentar e global
- Avaliação do miocárdio, endocárdio e pericárdio.

3.6.2.3. Duplex Scan da Artéria Braquial

Foi utilizado aparelho Sistema de Ultra-som GE VIVID 3 equipado com software vascular para imagem bidimensional (2B), Doppler espectral e colorido, monitorização eletrocardiográfica (ECG) e transdutor vascular de alta frequência, (Transdutor linear com frequência de 7 - 12MHz). O momento de cada imagem foi orientado pelo ECG em relação ao ciclo cardíaco.

4.6.2.3.1 - Preparo dos Participantes

O estudo foi realizado observando as seguintes condições para o estudo da artéria braquial:

- ambiente tranqüilo com temperatura controlada (22°C).
- medicações vasoativas suspensas por pelo menos quatro meias-vidas.
- Orientação de não realizar exercícios físicos 24 h prévias ao estudo.

- não-ingestão de substância que afete a VMF, como cafeína, alimentos ricos em gordura, vitamina C por, pelo menos, quatro a seis horas antes do estudo (321-323).

4.6.2.3.2 Aquisição de Imagem

O paciente foi colocado em posição supina, com o braço confortavelmente posicionado para aquisição da imagem da artéria braquial, a qual foi avaliada acima da fossa antecubital, no plano longitudinal. Um segmento nítido da interface da anterior e posterior da íntima do lúmen do vaso foi selecionado pelo modo 2B na escala de imagem cinza, mantendo a mesma imagem da artéria durante o estudo.

Após 30 min de repouso, o paciente foi posicionado em decúbito dorsal, com o membro superior em posição supina durante 10 min. Foi acoplado eletrodo de eletrocardiograma (ECG). A base de cálculos e medidas foi obtida em determinada etapa do ciclo cardíaco (324-327).

3.6.2.3.3. Medidas durante o Ciclo Cardíaco

As medidas dos diâmetros ocorreram na mesma fase do ciclo cardíaco obtido utilizando o ECG durante a aquisição de imagem. O início da onda R foi usado para identificar o final da diástole, e o pico da onda T identifica o final da sístole.

Realizou-se o scan da artéria braquial direita, em corte longitudinal, na altura entre dois a cinco cm acima do cotovelo, identificando-se o lúmen do vaso para adequada mensuração. As medidas foram realizadas ponto-a-ponto por pelo menos três medidas em um mesmo quadro de imagem para se obter uma média de múltiplos diâmetros ao longo deste segmento do vaso. O diâmetro da artéria braquial foi medido entre as faces anterior e posterior da parede vascular, em mesmo momento do ciclo cardíaco, guiado pela

marcação com o ECG; como referência, a transição entre a camada média e a adventícia (linha M) e calculados da média de cinco ciclos cardíacos. As imagens obtidas foram relacionadas ao ECG e analisadas por técnicos em ultra-som podendo ser analisado o verdadeiro pico e calculada a VMF (328-332).

O fluxo da artéria braquial foi obtido pelo produto integral da velocidade do Doppler pulsado pela frequência cardíaca e o quadrado do raio da circunferência da artéria braquial. (333-338)

4.6.2.3.4. Etapas Sequenciais de Exame:

a) Etapa I- Avaliação Endotélio – Dependente:

Medidas da fase Basal I (BI):

- Diâmetro da artéria braquial - tempo de gravação: 60 segundos. Figura II.
- Velocidade de fluxo arterial – através do color Doppler pulsado em angulação de 60 graus – gravado 10-15 complexos. Figura III.

Hiperemia Reativa (HR):

Para criar um estímulo de fluxo na artéria braquial, um esfigmomanômetro foi colocado acima da fossa anticubital. Adquiriu-se imagem basal em repouso, e o fluxo sanguíneo foi estimado através do sinal de velocidade do Doppler pulsado obtido da amostra de volume no meio da artéria. A oclusão arterial foi obtida inflando o manguito de pressão por pelo menos 50 mmHg acima da pressão sistólica para oclusão do fluxo

arterial por cinco minutos. Este fato promove isquemia e conseqüente dilatação por redução da resistência do vaso, devido à vasodilatação induzida, via mecanismo de auto-regulação. A subsequente deflação induz a breve aumento de fluxo através da artéria braquial – Hiperemia reativa – para adequar o volume de sangue do vaso dilatado.

Imagem longitudinal da artéria foi obtida dois minutos após a deflação do manguito de pressão. O sinal Doppler pulsado foi obtido imediatamente após a deflação do manguito de pressão para se obter a velocidade na fase de hiperemia (339-344).

As medidas foram tomadas na seguinte seqüência:

A) Medida da velocidade de fluxo dos cinco primeiros complexos.

B) Após 60 segundos da deflação do manguito – medida dos diâmetros da artéria

braquial. Figura IV.

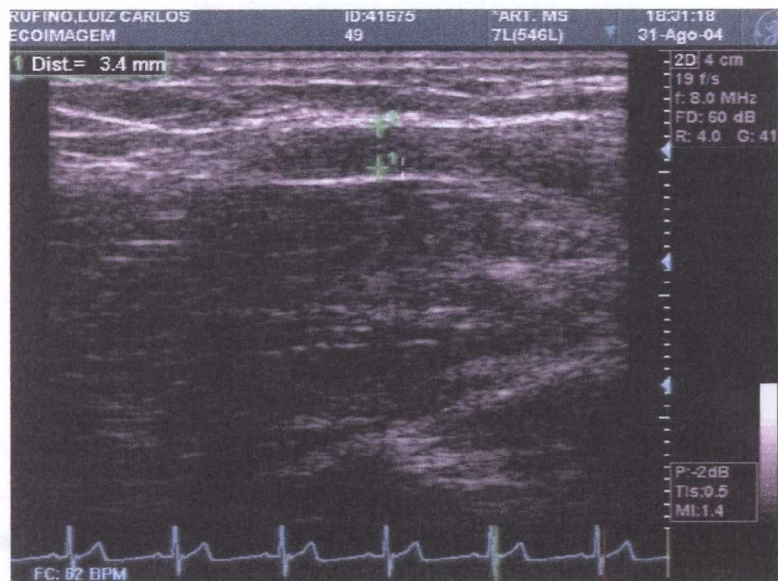


Figura II. Imagem ultrassonográfica da medida do diâmetro da artéria braquial na fase basal do estudo ecográfico de paciente estudado.

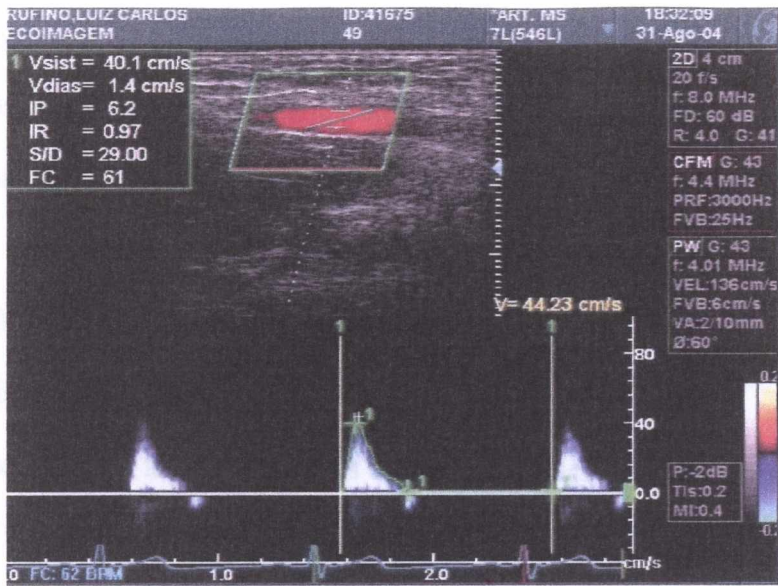


Figura III. Imagem ultrassonográfica do fluxo da artéria braquial na fase basal do estudo ecográfico de paciente estudado.

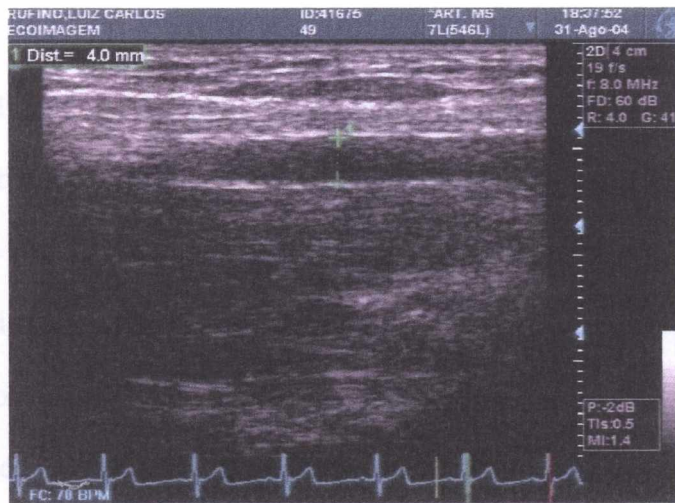


Figura IV. Imagem ultrassonográfica da medida do diâmetro da artéria braquial na fase de vasodilatação mediada por fluxo do estudo ecográfico de paciente estudado.

b) Etapa II - Vasodilatação Endotélio -Independente com Dinitrato de Isossorbida (DI) sublingual

Após VMF, foram necessários cerca de dez minutos para restabelecimento das condições basais.

Basal II (BII) - Foram realizados as seguintes medidas:

- Diâmetro da artéria braquial.
- Velocidade de fluxo arterial -- através do color Doppler pulsado em angulação de 60 graus.

Posteriormente, foi administrado dinitrato de isossorbida (DI) sub-lingual para obter-se a resposta de vasodilatação, a qual foi utilizada como medida de vasodilatação endotélio-independente, refletindo a função da musculatura lisa arterial. A vasodilatação máxima ocorre em dois a quatro minutos após a droga. As imagens foram obtidas continuamente durante este período.

Observaram-se previamente os níveis pressóricos, estando-se atento à possibilidade de indivíduos com importante hipotensão e bradicardia.

Em seguida, foram realizadas as medidas da fase DI:

- Medida da velocidade de fluxo dos cinco primeiros complexos.
- Após 60 segundos da deflação do manguito -- medida dos diâmetros da artéria braquial.

Análise do estudo de Ultra-som Vascular

Os exames foram gravados em CD -ROM e fotografados e posteriormente analisados em software medware previamente desenvolvido para melhorar a acurácia

técnica. Os exames foram realizados de forma independente por um observador que foi cego quanto à condição dos pacientes.

Alteração na resposta vascular – Disfunção Endotelial: A VMF foi expressa por uma mudança no diâmetro pós-estímulo, como porcentagem do diâmetro basal (345-350).

Foram analisadas as mudanças percentuais das medidas nas fases: B, hiperemia reativa (HR) e DI. Em resumo, avaliaram-se:

- Mudanças percentuais das medidas da fase BI e HR.
- Mudanças percentuais das medidas da fase BII e DI.

4.6.3. Variáveis Clínico-Demográficas

As variáveis antropométricas consistiram de: idade, sexo, peso, altura, Índice de Massa Corpórea.

Variáveis laboratoriais e exames complementares: contagem de linfócito T CD4, Carga Viral, Hemograma, Colesterol Total, HDL- Colesterol, LDL- Colesterol, Triglicérides, Glicemia, Uréia, Creatinina, Transaminases, Ácido Úrico, ECG, Ecocardiografia.

4.6.4. Variável de Preditora

A variável dependente foi a VMF, utilizada para avaliar a presença de disfunção endotelial.

4.6.5. Variáveis Independentes

A utilização de terapia ARV, seu período de tempo de utilização e dados laboratoriais foram utilizados como fatores de influência nas análises de VMF. O grupo-controle serviu de base para a comparação da análise da capacidade de vasodilatação mediada por fluxo uma vez que não existe um valor pré-definido de normalidade.

4.7. Análise Estatística

4.7.1 Estatística Descritiva

Os dados obtidos foram apresentados em forma de tabelas, mostrando as características de distribuição dos valores observados. Em relação às variáveis contínuas, utilizaram-se três parâmetros: 1- medida de tendência central (média e mediana); 2- valores mínimos e máximos; 3- variabilidade (desvio padrão). As variáveis categóricas (gênero, uso de antiretroviral, portadores do HIV, Ecocardiografia alterado, ECG alterado) foram expressas em termos percentuais.

As variáveis antropométricas e laboratoriais foram expressas em médias e seus respectivos desvios-padrão. A média do percentual de dilatação para cada paciente foi obtida pela diferença entre a média das medidas de dilatação basal e dilatação pós-estímulo de hiperemia reativa, realizadas por ocasião do exame ultrasonográfico. Os resultados foram expressos em médias \pm desvios padrão.

A análise estatística foi realizada utilizando o software Statistical Package Social Sciences (SPSS), versão 11.5.

4.7.2. Hipótese

A hipótese nula consistiu em não haver diferença entre os indivíduos portadores do HIV, sob terapia ARV ou não, em relação à função endotelial ($H_0: RR=1$).

A hipótese deste estudo consistiu em demonstrar haver diferença entre os indivíduos portadores do HIV, sob terapia ARV ou não, em relação a função endotelial.

4.7.3. Tamanho da Amostra

A estimativa do número de pacientes necessário para o estudo foi calculado levando-se em consideração informações da literatura. O cálculo do tamanho amostral foi realizado utilizando-se o programa Epiinfo versão 6.04 para medir diferença entre os grupos-controles - onde a proporção estimada de resposta vascular periférica foi $< 5\%$ - e no grupo HIV/ARV - com frequência esperada de alteração de 40% . Para um nível de significância de $0,05$ (alfa) e poder de 80% , o número requerido de pacientes para o estudo foi: 54 pacientes incluindo os controles (27 indivíduos em cada grupo).

4.7.4. Análise Univariada

A análise das diferenças observadas foi baseada em relação à resposta de vasodilatação mediada por fluxo entre os grupos estudados.

As diferenças das médias entre os grupos foram testadas utilizando-se o teste t de Student . As comparações entre proporções, pelo teste qui-quadrado (χ^2).

O teste t de student foi utilizado para estabelecer a significância estatística da diferença entre as médias dos grupos com relação à análise observada, sendo substituído pelo teste não paramétrico (Teste Mann Whitney) quando a distribuição não apresentou uma curva normal. O teste do qui-quadrado foi utilizado para estabelecer a significância estatística da comparação e, quando adequado, utilizou-se o teste exato de Fisher.

O intervalo de confiança de 95% foi calculado para representar a faixa dentro da qual a magnitude da associação estatística efetivamente ocorre, além de indicar a variabilidade inerente à estimativa e seu efeito como função amostral.

A variável dependente principal neste estudo foi o percentual de VMF. Uma análise de subgrupo foi realizada, utilizando-se o uso de terapia antiretroviral em portadores do vírus HIV como variável dependente.

Os dados laboratoriais, eletrocardiograma, ecocardiograma, tempo de uso de antiretroviral foram considerados variáveis independentes ou exploratórias. Para realizar comparação entre as diferentes categorias da mesma variável, foi aplicado o teste de log-rank. Nessa análise, as variáveis foram comparadas individualmente, sendo a vasodilatação mediada por fluxo de variáveis dependentes.

ANOVA e o método de Bonferroni, corrigido para cálculo de 95% do intervalo de confiança, foram utilizados para comparações múltiplas, visando a avaliar mudanças no

diâmetro arterial, dados laboratoriais, eletrocardiografia e ecocardiografia. A dilatação mediada por fluxo foi analisada por ANOVA e, quando significativo, por teste post-hoc.

4.7.5. Análise de Regressão Linear

Modelo de regressão logística foi utilizado para avaliar a capacidade de predição de cada variável independente na ocorrência do desfecho esperado (percentual de vasodilatação mediada por fluxo), com inclusão de todas as variáveis marginalmente significativas ($p < 0,10$) na análise univariada. Para a análise de regressão logística, foi utilizada a técnica de inclusão de cada variável de maneira seqüencial e isoladamente.

Para determinar a ordem de entrada no modelo de regressão, observou-se a seqüência de significância estatística obtida na análise univariada. Entraram no modelo todas as variáveis com possibilidade de interferência (de potencial de influência nos resultados). A sua retirada se dava quando a variável perdia a significância estatística. Foi utilizada a análise de correlação de Spearman.

Análise de regressão logística foi realizada para controlar os fatores de confusão, utilizando a VMF como variável dependente, sendo empregados, como variáveis independentes, o Colesterol total, LDL - Colesterol, HDL - Colesterol, Triglicérides, Hematócrito, Hemoglobina, Leucograma, Creatinina, CD4, carga viral, transaminases, ácido úrico e tempo de uso da droga.

4.7.6. Precisão Técnica

Validação das medidas do diâmetro da artéria braquial: a aquisição de imagem e análise das medidas da resposta vasodilatadora foi cega na sua seqüência. Uma proporção dos exames foi refeita para se realizar a análise de correlação entre as medidas de um

mesmo exame quando re-analisadas, de forma cega, pelo mesmo observador. Foi realizado teste de correlação de Spearman para medidas de diâmetro basal. Foram avaliados a média da variação das medidas do diâmetro da arterial braquial em momentos diferentes (351;352).

4.7.7. Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (Anexo II). Para contato e convocação, dos pacientes, utilizaram-se consultas, telefonemas e cartas. Aqueles que não se enquadravam nos critérios de inclusão foram considerados como perdas. Todos os indivíduos incluídos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

5. RESULTADOS

5.1 Amostra do Estudo

Preliminarmente foram selecionados, de forma aleatória, 150 indivíduos portadores do HIV. Destes, 35 foram excluídos por se enquadrarem nos critérios de exclusão (8 apresentavam hipertensão arterial sistêmica; 3 apresentavam Diabetes Mellitus; 6 eram tabagistas; 3 estavam em curso de algum processo inflamatório e 15 tinham história familiar de DAC). Trinta indivíduos se negaram a participar dos testes e 41 não tiveram disponibilidade ou não compareceram para as avaliações previstas no protocolo. Vinte e cinco indivíduos sadios compuseram o grupo controle.

Participaram do estudo, portanto, 69 indivíduos, sendo que 44 (63,8%) eram portadores do HIV (Grupo HIV); destes 33 (75%) pacientes infectados com o HIV em uso de ARV (Grupo HIVARV) e 11 (25%) eram portadores do HIV sem tratamento (Grupo HIVnARV). O grupo-controle foi composto por 25 (36,2%) indivíduos-controle sadios (Grupo-controle).

5.2 Características da População Estudada

A média de idade da população total estudada (69 indivíduos) foi de $39,3 \pm 10,2$, mediana de 42 anos e variação de 20 – 56 anos.

- Grupo Controle: Constituiu-se de 25 indivíduos, sendo 8 (32%) do sexo feminino, com idade média de $41,7 \pm 12,3$ anos, variação de 20 a 56 anos. Tabela II.

- Grupo indivíduos HIV Positivo (Grupo HIV): composto de 44 pacientes portadores do vírus HIV, com idade média de 37,9 ($\pm 8,3$) - variação de 21 a 56 anos. O sexo masculino representou 56,8% (25) dos pacientes. Tabela II.

- Grupo HIV Positivo Virgem de Tratamento Antiretroviral (Grupo HIVnARV):

Grupo constituído de 11 pacientes. A idade média foi de $33,8 \pm 6,4$, com variação de 21 a 43 anos, sendo 3 (27,3%) do sexo masculino. Tabela II.

- Grupo HIV Positivo em uso de Tratamento Antiretroviral (Grupo HIVARV):

Composto de 33 participantes, com idade média de $39,2 \pm 8,5$ anos, variação de 27 – 56 anos. A distribuição quanto ao sexo masculino foi de 22 (66,7%) pacientes.

5.3. Comparação entre os Diferentes Grupos Estudados

Comparando-se a média de idade entre os três grupos da população estudada, verificou-se a distribuição de idade em grupos HIVARV, HIVnARV e indivíduos-Controle ($39,2 \pm 8,5$ versus $33,8 \pm 6,4$ versus $41,7 \pm 12,3$ respectivamente; uma diferença marginal foi verificada quanto aos indivíduos HIVnARV mais jovens ($p=0,054$) Na comparação da variável gênero, houve diferença estatisticamente significativa na distribuição de sexos entre os três grupos sendo que, no Grupo HIVARV, o sexo masculino foi mais freqüente que nos outros dois (HIVnARV e Controle (66,7%; 27,3%; 32,0% respectivamente; $p = 0,01$) tabela II.

A distribuição dos dados de peso, altura, pressão arterial, índice de massa corpórea da população estudada mostrou uniformidade em relação aos parâmetros avaliados entre os três grupos ($p > 0,05$) (Tabela II).

Tabela II. Características antropométricas e clínicas: grupo HIVARV, grupo HIVnARV e grupo controle – Salvador/Bahia - 2004

Exames Complementar	PACIENTES HIV				Indivíduos		p
	Terapia ARV				Controle		
	Sim		Não				
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
Idade (anos)	39,2	8,5	33,8	6,4	41,7	12,3	0,054
Peso (Kg)	63,5	13,5	60,3	9,3	62,5*	9,4	0,87
Altura (cm)	166,6	9,0	161,4	6,5	163,4	7,4	0,14
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	115,8	11,4	112,3	7,5	118,0	8,4	0,22
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	76,5	8,9	78,2	9,8	75,2	7,4	0,58
Índice de massa Corpórea (kg/m ²)	22,1	2,4	23,0	2,4	23,3	3,0	1,86
Sexo (M:F)	22:11		3:8		8:17		0,01
LINFÓCITO T CD4 cel/ μ L	382,5	219,3	487,6	151,6			0,095
CARGA VIRAL log	2,4	2,2	3,4	2,3			0,207

* Média do Rank (Teste de Kruskal-Wallis)

DP- desvio-padrão.

M: masculino; F: Feminino.

5.4. Análise dos Dados dos Exames Complementares

5.4.1. Exames Laboratoriais

Os dados da bioquímica laboratorial estão contidos na Tabela IV. A média dos resultados do colesterol total, triglicérides, ácido úrico e a transaminase glutâmica pirúvica foi significativamente maior no grupo dos indivíduos HIVARV quando comparado aos indivíduos-controle. Também foi significante a comparação do colesterol, triglicérides e transaminase com os grupos HIVARV e HIVnAR. Os demais exames tiveram resultados semelhantes nos três grupos estudados.

Os valores do colesterol total e de suas frações HDL e LDL mantiveram-se dentro do desejável com média do colesterol total de $194,1 \pm 32$ mg/dL significativamente mais elevada ($p=0,028$). Quanto ao triglicérides, mostrou leve aumento significativo no grupo HIVARV ($154,6 \pm 101,6$ mg/dL), $p=0,023$. Tabela III.

Tabela III. Comparação dos parâmetros laboratoriais: grupo HIVARV, grupo HIVnARV e grupo-controle - Salvador/Bahia – 2004

Exames Complementar	Paciente HIV				Indivíduos Controle		P
	Terapia ARV						
	Sim		Não		Média	DP	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
HEMATÓCRITO %	38,8	4,5	39,1	4,4	40,3	3,5	0,498
HEMOGLOBINA g%	13,1	1,6	12,9	1,8	13,4	1,4	0,573
LEUCOGRAMA mm ³	5,4	1,8	5,1	2,0	5,9	1,6	0,179
COLESTEROL mg/dL	194,1	32,0	173,9	22,4	172,1	24,8	0,028
COLESTEROL – HDL mg/dL	47,8	13,0	53,3	44,9	53,9	19,8	0,190
COLESTEROL- LDL mg/dL	117,8	25,7	108,5	26,8	100,5	26,7	0,157
TRIGLICÉRIDES mg/dL	154,6	101,6	131,0	123,4	93,7	44,4	0,023
GLICEMIA mg/dL	89,5	9,8	90,3	11,6	85,4	9,1	0,321
UREIA mg/dL	36,7	3,9	36,2	6,1	35,0	4,2	0,355
CREATININA mg/dL	1,0	0,3	1,0	0,3	0,9	0,2	0,262
ÁCIDO ÚRICO mg/dL	5,4	1,4	5,8	1,2	4,6	1,1	0,022
TGO U/L	32,6	23,8	24,0	5,8	24,3	5,6	0,572
TGP U/L	39,9	26,5	23,5	6,4	24,7	5,6	0,004

Teste de Kruskal Wallis (média do rank);

TGO: transaminase glutâmica oxalacética;

TGP: transaminase glutâmica pirúvica

5.4.2. Eletrocardiografia

O eletrocardiograma do grupo HIV (44 indivíduos) revelou-se normal em 90,6%. Houve alteração inespecífica da repolarização ventricular ocorreu em 9,4% dos pacientes. No grupo-controle (Sadios), todos os indivíduos apresentaram eletrocardiograma normal, não se observando diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados para alteração eletrocardiográfica.

5.4.3. Ecodopplercardiografia

A avaliação dos parâmetros ecodopplercardiográficos dos grupos HIV/ARV, HIVnARV e grupo-controle não apresentou diferença estatisticamente significativa. A análise do Fluxo da Valva Mitral pelo Doppler, contratilidade segmentar e global, avaliação do miocárdio, endocárdio e pericárdio também não apresentaram quaisquer alterações (Tabela IV).

Tabela IV. Comparação dos parâmetros ecocardiográficos do grupo HIV/ARV, grupo HIVnARV e grupo controle - Salvador – BA 2004

Exame Ecocardiográfico	Pacientes HIV				Indivíduos Controle		p
	Terapia ARV						
	Sim		Não		Média	DP	
Média	DP	Média	DP	Média	DP		
FE %	70,0	6,3	69,5	3,3	70,2	6,2	0,79
M/SC g/m ²	107,7	28,8	119,6	24,5	115,9	31,9	0,65
VOL/M L/g	0,60	0,12	0,67	0,14	0,65	0,11	0,13

Teste de Kruskal Wallis (média do rank)

DP- desvio-padrão; FE- fração de ejeção; M/SC- massa miocárdica/superfície corpórea; Vol/M- volume/massa miocárdica.

5.5. Duplex Scan da Artéria Braquial:

5.5.1. Análise da Dilatação Mediada por Fluxo

Quando se comparou o percentual de dilatação mediada por fluxo do estudo da artéria braquial entre grupo-controle e grupos portadores do HIV (44 pacientes),

independente do uso da terapia ARV, observou-se diferença estatisticamente significativa (p=0,001). Tabela V, Figura II.

Tabela V. Comparação dos percentuais de vasodilatação mediada por fluxo da artéria braquial do grupo HIV positivo e grupo-controle - Salvador 2004.

Dilatação mediada por fluxo do estudo da artéria braquial	Infecção pelo HIV		p
	Não N=25	Sim N=44	
Média do percentual de dilatação %	23,3 ± 6,1	10,9 ± 7,5	0,00

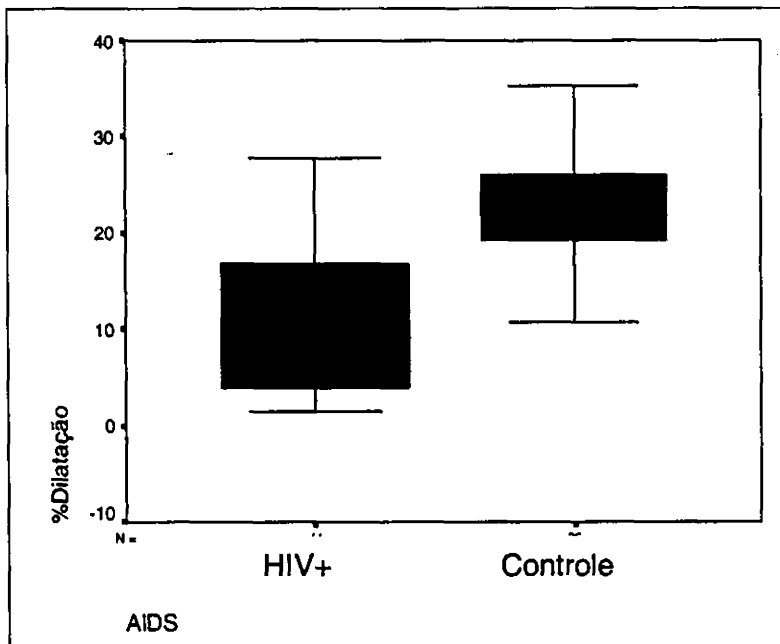


Figura V - Comparação dos percentuais de vasodilatação mediada por fluxo da artéria braquial do grupo HIV positivo e grupo-controle - Salvador 2004.

%- percentual de dilatação; Grupo portadores do HIV (N=44); Grupo controle (N=25); P=0,000.

A média do percentual de dilatação foi diferente entre os grupos avaliados. No grupo de pacientes com HIVARV, houve menor dilatação que no dos pacientes HIVnARV e no de indivíduos-controle (respectivamente: $8,2\% \pm 6,0$ versus $19,3\% \pm 4,8$ X $23,3\% \pm 6,1$; $p < 0,001$) (Tabela VI, Figura III).

Tabela VI. Comparação dos percentuais da vasodilatação mediada por fluxo do grupo HIVARV, grupo HIVnARV, e grupo-controle - Salvador 2004.

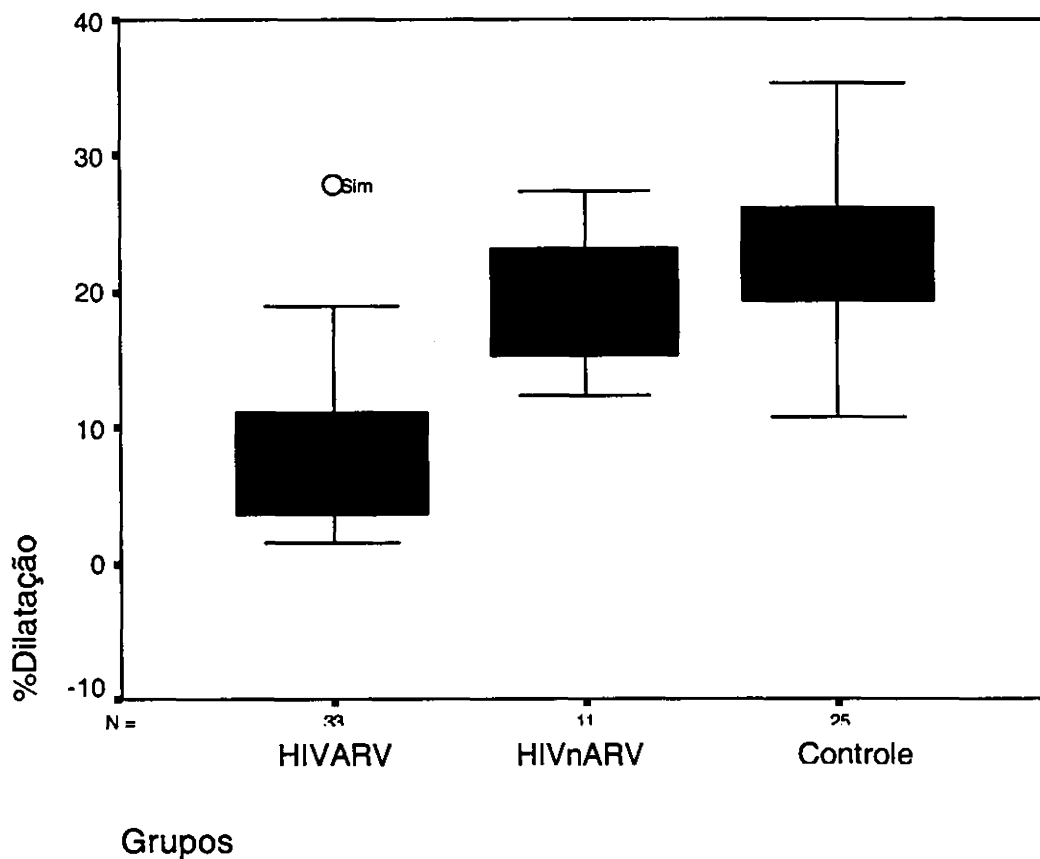
Vasodilatação mediada por fluxo da artéria braquial(%)	Pacientes HIV				Indivíduos		P
	Terapia ARV				Controle		
	Sim		Não				
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
% Dilatação	8,2	6,0	19,3*	4,8	23,3*	6,1	0,000

Teste de Kruskal Wallis (média do rank)

* e ** = $p > 0,05$

DP- desvio-padrão.

A figura VI. mostra essas comparações:



FiguraVI. Comparação dos percentuais de vasodilatação mediada por fluxo do grupo HIVARV, grupo HIVnARV, e grupo Controle - Salvador 2004.

%Dilatação - percentual de dilatação; Grupo HIVARV = pacientes em terapia ARV N= 33; Grupo HIVnARV= pacientes virgens de terapia ARVN= 11; Grupo controle N= 25 p=0,000.

Na análise do percentual de dilatação mediada por fluxo do estudo da artéria braquial entre os dois grupos de indivíduos portadores do HIV (grupo HIVARV e grupo HIVnARV), observou-se diferença significativa ($8,18\% \pm 6,0$ e $19,26\% \pm 4,8$, respectivamente), $p=0,000$.

Quando se analisou a dilatação mediada por fluxo do estudo da artéria braquial entre o grupo controle e indivíduos portadores do HIV que não fazem uso de terapêutica antiretroviral (HIVnARV), observou-se valor próximo ao nível de significância para o percentual de dilatação ($p=0,06$).

5.5.2. Tempo de Uso da Terapia Antiretroviral

Entre os indivíduos portadores do vírus HIV, o tempo médio de utilização da terapia ARV foi de $35,3 \pm 30,2$ meses, mediana 25 meses com variação de 2 a 144 meses. Considerando tempo 0 (zero) de terapia ARV para os pacientes virgens de terapia ARV e para os pacientes em uso de terapia ARV a duração de tratamento dividida em período de 6 – 12 meses e > 12 meses, quando comparada ao intervalo de tempo de terapia ARV mostrou diferença significativa do percentual de VMF, respectivamente $19,26 \% \pm 4,8$; $11,9 \% \pm 7,2$ e $7,2 \% \pm 9,2$ com $p= 0,000$.

5.5.3. Uso de Inibidores da Protease e Função Endotelial

A presença de IP no esquema terapêutico antiretroviral não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação à VMF quando comparada à terapia ARV sem a presença dos inibidores das proteases ($p=0,610$). Tabela VII.

Tabela VII. Avaliação da presença de inibidores da protease no esquema terapêutico antiretroviral e vasodilatação mediada por fluxo.

Vasodilatação mediada por fluxo do estudo da artéria braquial	Antiretroviral: presença de IP		P
	Com IP N=20	Sem IP N=13	
Média do percentual de dilatação %	7,7 ± 5,3	9,0 ± 7,3	0,610

5.5.4. Análise do Estudo da Função Endotelial - fase Endotélio Independente

A análise do estudo da função endotelial - fase endotélio independente - dos pacientes portadores do HIV com relação ao uso de ARV não apresentou diferença estatisticamente significativa quanto à dilatação ($p=0,73$) Tabela VIII e Figura V.

Tabela VIII. Comparação dos percentuais de vasodilatação arterial – Endotélio Independente - entre indivíduos portadores do HIV.

Função endotelial – endotélio independente	Infecção pelo HIV		p
	Sem uso de ARV N= 11	Com uso de ARV N=33	
Média do percentual de dilatação da artéria braquial %	13,4 ± 6,3	13,0 ± 6,9	0,86

ARV – antiretroviral.

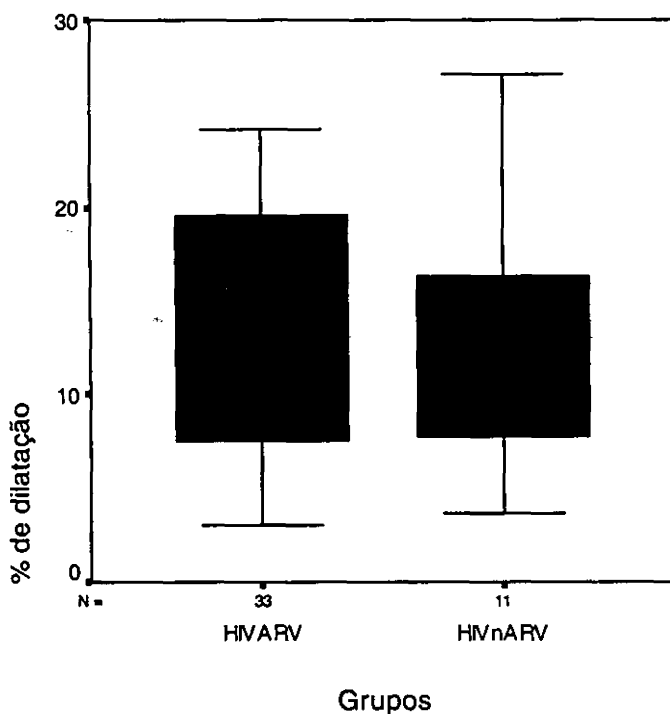


Figura VII. Comparação do percentual de dilatação da artéria braquial - endotélio independente - entre indivíduos portadores do HIV.

% percentual de dilatação; $p=0,86$

5.5.4. Análise de Regressão Linear

Para a análise de regressão, utilizou-se como variável dependente o percentual de dilatação em relação às variáveis preditoras: uso de terapia antiretroviral, Colesterol total, Triglicérides, Transaminase Glutâmico Pirúvica, Ácido úrico, Tempo de Terapia ARV. Foi observado que o único fator preditor de interferência na análise associado à VMF foi a utilização de terapia antiretroviral ($p=0,04$). Os demais associados à VMF na análise univariada não tiveram uma influência importante quando testados na análise multivariada ($p > 0,05$ para cada fator testado em conjunto) Tabela IX.

Tabela IX. Modelo de regressão Multilinear da VMF, incorporando variáveis com associação na análise univariada.

Variáveis	B	SE B	Beta	t	p					
Constante	6,45	12,23	-	0,53	0,60	ARV	4,67	2,23	0,46	2,10
Ácido Úrico	0,67	0,75	0,09	0,89	0,38					
TGP	0,05	0,05	0,11	1,09	0,28					
TGO	0,00	0,01	-0,03	-0,30	0,76					
Colesterol	-0,01	0,03	-0,04	-0,41	0,68					
Tempo de terapia	-3,86	2,37	-0,37	-1,63	0,11					
IP	0,52	3,03	0,02	0,17	0,87					

ARV: antiretroviral; TGP: transaminase glutâmico Pirúvica; TGO: triglicérides; IP: inibidores da protease.

Precisão Técnica

Foi realizado teste de correlação de Spearman para 16 medidas de diâmetro basal, em momentos diferentes, após análise cega pelo mesmo observador. A média da variação das medidas do diâmetro da arterial braquial foi de 0,04 mm com desvio padrão de 0,04 mm e variação de 0,02 a 0,06 mm com Intervalo de Confiança de 95%. Obteve-se correlação de 99% ($r = 0,99$ e $p = 0,000$) entre as medidas realizadas.

6. DISCUSSÃO

6.1 Avaliação dos Resultados

Neste estudo, analisou-se a contribuição da avaliação da reatividade vascular de pacientes indivíduos portadores do HIV, com ou sem o uso de terapia antiretroviral, comparados com controles sadios; obedeceu-se a critérios rigorosos de seleção dos participantes para evitar viés na análise dos resultados devido a fatores intrínsecos e extrínsecos conhecidos de promoção de aterogênese.

No que se refere à dislipidemia, embora a média de colesterol total nos três grupos tenha sido inferior a 200 mg%, como preconizado nas III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemia (353), a avaliação laboratorial demonstrou níveis mais elevados do colesterol total e triglicérides no grupo dos indivíduos infectados pelo HIV em uso de ARV, comparado aos dois outros grupos não se observou, porém, diferença entre o grupo de indivíduos infectados pelo HIV sem terapia antiretroviral e o grupo de indivíduos-controle. Presença de níveis mais elevados de colesterol total e triglicérides no grupo HIV/ARV está de acordo com dados da literatura, em que se tem verificado elevação até superior a 200% nos níveis plasmáticos de triglicérides, acompanhada de aumento de 30-40% dos níveis de colesterol total detectados após a introdução da terapia ARV em indivíduos infectados pelo HIV (234;354-358). A população selecionada se constituiu de indivíduos com média de idade de $39 \pm 10,2$ anos, sem fatores de risco para DAC precoce, nos critérios de seleção, o que justifica os resultados percebidos.

Na análise de regressão multivariada, quando se utilizou a variável dependente percentual de dilatação em relação às variáveis preditoras, a saber: uso de terapia

antiretroviral, Colesterol total, Triglicérides, Transaminase Glutâmico Pirúvica, Ácido Úrico observou-se que a utilização de terapia antiretroviral foi o fator preditor independente da VMF, ($p=0,000$).

A patogênese da dislipidemia associada ao ARV é bastante complexa e envolve uma série de anormalidades no metabolismo lipídico, induzidas pela droga, em combinação com amplo espectro de alterações hormonais e imunológicas associadas à predisposição genética. *Stein J.H.*, (359) em revisão sobre dislipidemia na era dos IP, constatou que, embora as anormalidades presentes sejam consideradas fatores de risco para desenvolvimento de doença cardiovascular, os resultados dos trabalhos da literatura são controversos, e o seguimento evolutivo dos pacientes por período de tempo suficiente para verificação das conseqüências clínicas dessas anormalidades faz-se necessário. Alguns estudos revelam aumento na incidência de doença coronariana prematura, infarto agudo do miocárdio em indivíduos jovens infectados pelo HIV e tratados com ARV, ao lado de aterosclerose periférica. Os estudos, porém, apresentam pacientes bastante heterogêneos e geralmente portadores de outros elementos que podem colaborar para esses resultados, tornando difícil uma análise que leve em conta apenas a relação entre essas patologias e a terapia utilizada (234;360-374).

No grupo de indivíduos que fazem uso de terapia ARV, foi constatada a significativa elevação dos níveis séricos da transaminase Glutâmica Pirúvica em relação aos demais grupos. Tais alterações têm sido descritas como provavelmente secundárias à toxicidade mitocondrial, reações de hipersensibilidade e reconstituição imunitária nos pacientes sob ARV, com aumento da atividade citolítica contra os hepatócitos infectados com vírus hepatotrópicos (213;375-380).

A homogeneidade da amostra deste estudo, do ponto de vista de ausência de complicações cardiovasculares prévias, foi também demonstrada pelos parâmetros eletrocardiográficos e ecodopplercardiográficos analisados que não revelaram distinção entre os grupos estudados permitindo, assim, a análise da função endotelial mais adequada e com pouca interferência.

No presente estudo, a análise da vasodilatação arterial, dependente da resposta endotelial, avaliada através da VMF, mostrou que entre pacientes infectados pelo HIV e o grupo-controle sadio, existe uma redução de vasodilatação significativa. Além disso, quando comparados dentro do grupo de indivíduos infectados pelo HIV, tratados e não tratados, os primeiros apresentaram resposta significativamente reduzida. Apesar do pequeno número de pacientes do grupo de infectados virgens de terapia, o grau de significância da resposta de VMF torna pouco provável que o resultado tenha decorrido de um erro de amostragem. Esses dados revelam haver comprometimento da resposta de vasodilatação ao estímulo isquêmico transitório mediado pela presença de óxido nítrico e outros fatores estimulantes da dilatação no grupo de indivíduos infectados pelo HIV e em relação ao uso de terapia antiretroviral. Evidência contundente dessa associação entre disfunção endotelial e o uso de antiretroviral foi apresentada na última, 13th Conference on retroviruses and Opportunist infections, a qual atestou que o uso de antiretroviral (Lopinavir/Ritonavir) em voluntários sadios produziu uma significativa redução da vasodilatação endotélio dependente em seis indivíduos com idade média de 25 anos (381).

Os resultados do referido estudo diferem daqueles publicados por Nolan e colaboradores (382), que não encontraram diferença entre a resposta da função endotelial de pacientes portadores do HIV em uso de ARV e a de controles. Algumas limitações, contudo, foram observadas em sua metodologia. Chama a atenção o fato de ter-se utilizado tamanho da amostra com apenas 24 pacientes; presença de fatores de risco em grupos, tais como dislipidemia, marcadamente presente nos indivíduos; portadores do HIV, a não exclusão dos controles de fatores de risco, como história familiar pregressa de doença cardiovascular nos critérios de seleção, além do importante viés da utilização de grupo-controle de comparação em que constavam: 6 : 24 indivíduos do grupo-controle e 10 : 24 pacientes Indivíduos portadores do HIV tabagistas. Por outro lado, os resultados em apreço aqui são semelhantes àqueles relatados por Stein e colaboradores, (383) que avaliaram a função endotelial e o uso de inibidores da protease (IP) em estudo de corte transversal de 37 pacientes portadores do HIV, 22 pacientes portadores do HIV em uso de IP e 17 portadores do HIV que utilizavam terapia ARV sem uso de IP. A VMF foi mais baixa em pacientes HIV com IP ($p = 0.005$), e nos pacientes em uso de IPs, a VMF correlacionou-se com dislipidemia, o que não ocorreu no presente estudo.

Alguns aspectos devem ser destacados no presente estudo, como por exemplo: a utilização de faixa etária mais precoce, que se deveu à preocupação de observar indivíduos com menor possibilidade da presença de fator de risco cardiovascular, como idade avançada, que permitisse o mínimo de interferência da avaliação da função endotelial através da resposta de vasodilatação mediada por fluxo (384). Vale ressaltar que tanto o grupo de indivíduos infectados pelo HIV como o de indivíduos-controle

apresentaram idade média inferior a 45 anos ($37,9 \pm 8,3$ anos, e $41,7 \pm 12,3$ anos, respectivamente).

Lekakis j. (219) observou que evidências de disfunção endotelial dependente do endotélio dizem respeito a um fenômeno precoce de aterogênese detectado anteriormente às evidências anatômicas de arteriosclerose, resultando em resposta anormal da parede do vaso, plaquetas; facilitando a adesão de monócito à superfície endotelial; promovendo a proliferação das células da musculatura lisa vascular e contribuindo para a gênese da arteriosclerose. Os dados observados em estudos com VMF refletem, portanto, um estágio precoce da gênese da aterosclerose em grandes vasos.

Também Stein e colaboradores (385) revisaram o risco cardiovascular em pacientes portadores do HIV e atribuíram à terapia antiretroviral, incluindo os IP, o fator de disfunção endotelial nos pacientes portadores do HIV que fazem uso deste esquema terapêutico. Vale ressaltar que outros estudos também sugerem que a terapia ARV esteja associada com tais alterações na função endotelial (386-390).

O estudo da resposta de vasodilatação endotélio independente foi realizado nos indivíduos infectados com o HIV, como avaliação da resposta de vasodilatação arterial secundária à de ação do estímulo farmacológico na musculatura lisa. Isso a fim de documentar os resultados obtidos no estudo, relacionado-os ao endotélio. Quando se utilizou essa avaliação endotélio independente, obteve-se resposta de vasodilatação arterial semelhante em comparação aos pacientes infectados pelo HIV com e sem uso de ARV ($p=0,704$). O fato de ter-se observado semelhança da dilatação vascular arterial, mediada pelo estímulo farmacológico em relação à túnica média da vasculatura arterial, não dependendo, portanto, da integridade da resposta endotelial, reforça estar-se tratando

de achados que incluem alteração da resposta endotelial nesses pacientes, com destaque para integridade daqueles que, além de infectados, estão em uso de antiretrovirais.

A capacidade do vaso sanguíneo de responder ao estímulo físico ou químico lhe confere a habilidade de regular o tônus e ajustar o fluxo sanguíneo através da VMF que tem seu principal mediador, o ON, derivado do endotélio. Produtos que promovam denudação endotelial ou tratamento com inibidores da síntese de óxido nítrico anulam a VMF no vaso arterial (270;391). Neste estudo, a avaliação da presença de inibidores da protease no esquema terapêutico antiretroviral não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação à VMF quanto à terapia antiretroviral sem a presença dos inibidores das proteases ($p=0,610$). Estes resultados sofrem avaliação crítica por não se aterem à proposta deste estudo uma vez que a separação em subgrupos com pequeno tamanho amostral pode diminuir o poder da inferência estatística. *Stein J.H.*(41), em revisão sobre dislipidemia na era dos IP, constatou que dislipidemia ocorreu 1.7 a 2.3 vezes mais em indivíduos em uso de ARV contendo IP. Vários estudos realizados ainda são controversos quanto às alterações morfológicas e metabólicas associadas apenas ao uso de ARV contendo IP no esquema terapêutico ARV (157; 158).

Sobre o tempo de uso dos ARV, em análise dicotômica, houve diferença de VMF em relação ao tempo mais prolongado de terapia ARV, embora na análise de regressão multivariada esse fator não se tenha mostrados como variável independente de interferência nos resultados obtidos. Estes estão de acordo com o observado na literatura que se tem demonstrado alteração endotelial progressiva com o maior tempo de terapia ARV e entre as drogas ARV os IP têm causado maior promoção de distúrbio metabólico,

embora a terapia ARV, de qualquer classe, possa apresentar envolvimento metabólico como para-efeito ao seu uso continuado. O papel do tempo da terapia antiretroviral no risco cardiovascular também foi avaliado por Friis-Moller e colaboradores (392), que demonstraram maior incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) em relação ao maior tempo de exposição à combinação de ARV, a qual foi fator independentemente associado a 26% do Risco Relativo de IAM por ano de exposição durante os primeiros seis anos de uso. Este estudo multicêntrico de coordenação na Dinamarca avaliou a correlação da exposição às drogas ARV em relação ao risco de infarto agudo do miocárdio (IAM). Nomeado de DAD STUDY GROUP, com desenho prospectivo envolvendo 23468 pacientes em 11 coortes preestabelecidas, entre dezembro 1999 – abril 2001, acompanhou 36,199 pessoas / ano e encontrou 126 pacientes que tiveram IAM. A incidência de IAM aumentou com o maior tempo de exposição aos ARV (risco relativo ajustado – 1,26 (95% IC) 1,12- 1,41; $p < 0,001$). A idade, sexo masculino, tabagismo, doença cardiovascular prévia foram significativamente associados a IAM. História familiar de doença arterial coronariana não apresentou significância. Os dados da bioquímica laboratorial com valores mais altos de Colesterol, Triglicérides e maior frequência de Diabetes Mellitus se associaram a infarto agudo do miocárdio.

Vale salientar que os dados da literatura ainda são controversos. *Bozzete e colaboradores*, (393) em estudo retrospectivo, avaliaram o risco de doença cardiovascular (CV) e cerebrovascular (CBV) em 36.766 portadores do vírus HIV, tendo como desfecho primário evento cardiovascular e cerebrovascular em pacientes tratados para o HIV. O percentual de indivíduos que utilizaram ARV e a média de tempo de uso da terapêutica ARV foram respectivamente 70,2% e 17 meses para Nucleosídeos; 41,6 %

e 16 meses para IP; 25,6 % e 9 meses para os não-nucleosídeos. Dentre os participantes, 1000 utilizaram IP por 48 meses e 1000 utilizaram NNRT por 24 meses. A admissão por evento CBV e CV decresceu respectivamente de 1,7 para 0,9 por 100 pacientes / ano; mortalidade por outras causas, de 21,3 para 5,0 por 100 pacientes /ano. A análise de regressão indicou não haver relação entre o tratamento e eventos cardiovascular e cerebrovascular. Os autores concluíram que o uso de terapia ARV associou-se a grande benefício em termos da morbidade, porém não se observou qualquer incremento em ocorrências e mortalidade cardiovascular e cerebrovascular. Período de tempo mais prolongado será necessário para observação. O risco de infarto agudo do miocárdio, apesar de ser relativamente baixo, sugerido pelo recente estudo apresentado na 12TH Conference on Retroviruses and Opportunistic infections, continua elevando-se com o passar dos anos de uso contínuo da terapia antiretroviral. No seguimento do estudo apresentado por El-Sadr e colaboradores, o risco de IAM elevou-se de 1,94 vezes nos dois primeiros anos de uso de terapia antiretroviral para 3,04 vezes após 3-4 anos e 4,60 depois de 6 anos de uso (394).

6.2 Limitações e Perspectivas

O endotélio vascular se constitui em extenso órgão parácrino que secreta numerosos fatores reguladores do tônus vascular, células do crescimento, interações leucocitárias, plaquetárias e trombogênese. A disfunção endotelial é importante fator no desenvolvimento de aterosclerose, hipertensão e falência cardíaca. Técnicas têm sido desenvolvidas para avaliar o papel endotélio dependente através da vasodilatação mediada por fluxo na artéria braquial. Esse estímulo promove a liberação pelo endotélio

do ON que provoca vasodilatação passível de ser quantificada como índice de função vasomotora. Esse estudo avaliou, de forma indireta, a função endotelial. Apesar de constituir de técnica não invasiva e permitir reprodutibilidade, existem algumas limitações técnicas. Cerca de 70% da dilatação após liberação do manguito de pressão são atribuídos a ON sintetase. A VMF, contudo, que é um resultado da mudança do tônus basal e não do efeito direto da intervenção na função endotelial (395-398) Outro aspecto a ser considerado foi a rigorosa seleção dos pacientes, evitando a presença de outros fatores de interferência para doença vascular, tais como tabagismo, hipertensão, lipodistrofia, fator de risco familiar para DAC entre outros. Essa conduta tornou os participantes desse estudo bem selecionados dentro da população de soropositivos o que, de certa forma, pode comprometer sua validade externa. Apesar, porém, da amostra relativamente pequena, o estudo possibilitou a avaliação da função endotelial de portador do vírus HIV, com especial atenção à variável uso da terapia antiretroviral.

Houve predominância do sexo feminino nos grupos HIV virgem de terapia e no grupo-controle. Para avaliar a interferência do gênero nos resultados, foi realizada uma avaliação post hoc entre os componentes do sexo feminino, tendo-se percebido comportamento semelhante em relação ao observado na população-alvo do estudo. Devido ao pequeno número dos componentes de cada grupo, a inferência estatística fica comprometida, havendo necessidade de avaliação específica mais adequada.

Aspectos metodológicos relacionados à técnica de avaliação do VMF também têm sido discutidos por outros pesquisadores. *Sejeda e colaboradores*, (399), consideram o estudo não invasivo, utilizando a técnica de imagem de ultra-som da artéria braquial para acessar a imagem de vasodilatação mediada por fluxo, largamente utilizada, a

possibilidade de resultados de interpretação que pode não ser consistente. Os autores sugerem haver variabilidade inter-avaliadores quando realizadas medidas do mesmo indivíduo e em igual dia por técnicos diferentes. Consideram suficiente a reprodutibilidade do exame se realizado por apenas um examinador. Outra possibilidade em relação à variação entre observadores seria o exato local e angulação utilizada, o que limitaria a liberdade de atuação do examinador durante a melhor posição de corte para determinada variação individual de localização anatômica da artéria braquial. É importante ressaltar que se trata de método não invasivo, não radioativo, com custo-benefício aceitável. Pode ser utilizado como rastreamento de predisposição para doença arterial coronariana e, à medida que se torne mais sedimentado através de grandes estudos prospectivos randomizados, poderá servir como algoritmo de avaliação de pacientes suspeitos de doença arterial coronariana. Rigorosa atenção no seguimento do protocolo de realização do exame, além de experiência e treinamento, são criticamente *necessários para a reprodutibilidade dos dados (400)*. Nesse estudo, a análise da função endotelial foi realizada com base em protocolos validados em outros exames, além da variação intra-observador testada, obtendo-se boa correlação ($r=0,99$).

O trabalho de DOSHI e colaboradores (208), avalia a oclusão da artéria braquial em relação ao local da posição do garroteamento mais distal (punho) e mais proximal (braço e antebraço). Observaram eles que a dilatação obteve valores maiores quando medida na posição mais proximal. Os autores consideram a posição distal relacionada mais com a resposta ao óxido nítrico enquanto na posição proximal estariam envolvidos fatores outros relacionados à isquemia local. Concluem sugerindo ser a posição distal mais adequada para avaliação da função endotelial. No estudo, a posição de oclusão da

associadas apenas ao uso de ARV. Outros fatores de risco, tais como idade, sexo, tabagismo, estado nutricional, sedentarismo entre outros também podem estar envolvidos no processo, o que mantém o assunto controverso. É importante frisar que alterações no metabolismo lipídico têm sido descritas durante o curso da infecção pelo HIV muito antes da introdução dos novos regimes antiretrovirais. Essas alterações são semelhantes às observadas nas infecções crônicas em geral, o que sustenta a hipótese de que existem outros mecanismos envolvidos no processo que ainda não foram elucidados (404-407).

Este estudo trata de corte transversal, o que não permite correlação casual direta, contudo foi possível observar uma condição de comportamento de vasorreatividade diferente entre os grupos estudados.

Faz-se necessário um maior número de estudos com um acompanhamento prolongado dos pacientes para verificar as reais implicações de tais anormalidades no sistema cardiovascular. Em alguns casos, necessita-se intervenções farmacológicas para reduzir os níveis lipídicos, sendo que mudanças no regime antiretroviral e no estilo de vida, isoladamente, nem sempre são o bastante para minimizar os efeitos. O tratamento de dislipidemia é recomendado para os pacientes com HIV, porém quando se faz necessário o uso de drogas, a escolha terapêutica é polêmica isso é devido à interação medicamentosa, toxicidade, intolerância e dificuldade de aderência do paciente ao tratamento pelo uso de múltiplas drogas (408-412). As opiniões à respeito da incidência de síndromes coronarianas agudas (angina instável e infarto do miocárdio) são contrastantes. Estudos sobre o risco de doença cardíaca coronariana em pacientes com HIV em uso de ARV não têm mostrado associação consistente até o presente momento. (413)

artéria braquial ocorreu na posição em torno de 10 cm acima da prega anticubital, razão que justifica os valores encontrados de resposta de dilatação mais altos. Tais dados não interferem na informação em relação à resposta de VMF quando se realiza a comparação entre dois grupos.

Também Leeson e colaboradores (401) analisaram o efeito do estímulo endotélio dependente e endotélio independente da dilatação da artéria braquial na avaliação da função endotelial em indivíduos saudáveis adultos jovens. Esses autores observaram que medidas da função endotelial variam de acordo com o tempo de duração da oclusão do fluxo sanguíneo e da dose utilizada de dinitrato de isossorbida sublingual. A resposta máxima obtida nos indivíduos analisados foi de 4-5 minutos de oclusão do fluxo arterial ou na dose de 200 microgramas de dinitrato de isossorbida. Concluíram que tais variáveis possuem consistente reprodutibilidade na avaliação da função endotelial.

A incidência de anormalidades no metabolismo lipídico tem aumentado entre as pessoas infectadas pelo HIV desde a introdução dos ARV. Hiperlipidemia tem se tornado mais comum e mais severa (402;403). O grau de severidade e prevalência da dislipidemia está correlacionado a vários fatores, tais como a característica da associação de ARV utilizada, estado nutricional do paciente, estágio da doença, presença concomitante de lipodistrofia, resistência insulínica e predisposição genética, dentre outros. Anormalidades nos níveis plasmáticos de lipídios passaram a ser uma condição prevalente entre pacientes que recebem regime antiretroviral, principalmente os que utilizam os inibidores da protease. Com o advento desta terapia, a incidência e severidade dessas alterações aumentaram de modo significativo. Apesar dos vários estudos realizados, não foi se confirmou se as alterações morfológicas e metabólicas estão

6.3 Diretrizes Futuras

Ainda permanece o questionamento se a avaliação da função endotelial irá interferir na evolução destes indivíduos e quanto essa técnica poderá orientar uma intervenção terapêutica baseada na resposta individual em relação ao fator de risco. Mercié P. e colaboradores (414), avaliaram os fatores de risco cardiovascular em pacientes infectados pelo vírus HIV-1 utilizando a medida da espessura da camada íntima e média da carótida. Os autores analisaram 423 pacientes portadores do vírus HIV em estudo prospectivo multicêntrico e os fatores de risco cardiovascular convencionais, lipodistrofia e uso de terapia ARV. Na análise multivariada, somente os fatores de risco convencionais estiveram independentemente associados à maior espessura da camada íntima /média da carótida.

Estudos ainda serão necessários para determinar se a metodologia é suficientemente reprodutível e se as variabilidades biológicas são pequenas o suficiente para que a VMF possa responder como medida de risco cardiovascular em indivíduo ou em grupo populacional. Esta metodologia surge como mais uma oportunidade de se identificar precocemente indivíduos com maior risco cardiovascular. Estudos longitudinais são necessários para examinar essa associação entre disfunção endotelial e alterações na dilatação modulada por fluxo (415).

Enquanto esses estudos não estão concluídos, o seguimento clínico deve sempre incluir a identificação dos fatores de risco para doença coronariana, visando a atitudes terapêuticas e preventivas, como intervenção dietética e controle dos fatores de risco para DAC, considerados modificáveis. O tratamento farmacológico para dislipidemia deve ser

utilizado com parcimônia devido ao potencial de interação medicamentosa com as drogas ARV.

As evidências dos achados colaboram para que a utilização terapêutica ARV seja utilizada com cautela. A responsabilidade aumenta à medida que os usuários vivem mais, isso aliado à evidência de que a doença cardiovascular se desenvolver com o passar dos anos, até o momento, não é possível detectar o impacto total dessas alterações metabólicas e endoteliais com o avançar da idade dos pacientes. A preocupação com os já definidos clássicos fatores de risco para doença coronariana, seleção criteriosa de escolha de ARV, exercícios físicos, nutrição adequada e estudos que possam contribuir para respostas mais conclusivas, avanço no desenvolvimento de terapia com menores para-efeitos debruçam-se sobre uma meta fundamental: o alcance de solução definitiva para a população que percorre um percurso de experiência psíquica, física e social que desafiam a ciência, seja através de vacina definitiva, ou por terapêutica de cura.

7. CONCLUSÕES

- 1- Indivíduos com HIV apresentaram menor resposta de VMF em relação aos indivíduos controle.
- 2- Pacientes HIV em uso de ARV apresentaram menor resposta de VMF que os pacientes HIV sem o uso desta terapia.
- 3- Pacientes HIV sem o uso de terapia apresentaram resposta de VMF com valor próximo ao nível de significância em relação aos indivíduos-controle.
- 4- Houve menor resposta de VMF tanto nos pacientes em uso de terapia ARV como nos pacientes virgens de terapia ARV, sugerido haver algum comprometimento endotelial tanto pela patologia básica como pela agressão secundária ao uso da terapia ARV.
- 5- O uso da terapia ARV foi preditor independente de maior disfunção endotelial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Reference List

- (1) *Pneumocystis pneumonia* - Los Angeles.
Rep 1981;30:250-2. morb.mortal.wkly.rep. 30, 250-252. 1981. Center for Disease Control.
Ref Type: Generic
- (2) 3. Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis pneumonia* among homosexual men
- New York City and California.
. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 30, 305-308. 1981.
Ref Type: Generic
- (3) Leads from the MMWR. Prevention of acquired immune deficiency syndrome (AIDS): Report
of inter-agency recommendations. JAMA 1983; 249(12):1544-1545.
- (4) Huminer D, Rosenfeld JB, Pitlik SD. AIDS in the pre-AIDS era. Rev Infect Dis 1987;
9(6):1102-1108.
- (5) Fauci AS. HIV and AIDS: 20 years of science. Nat Med 2003; 9(7):839-843.
- (6) Fauci AS. Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. Nature 1996;
384(6609):529-534.
- (7) Pantaleo G, Fauci AS. Immunopathogenesis of HIV infection. Annu Rev Microbiol 1996;
50:825-854.
- (8) Bongertz V, Bou-Habib DC, Brigido LF et al. HIV-1 diversity in Brazil: genetic, biologic, and
immunologic characterization of HIV-1 strains in three potential HIV vaccine evaluation sites.
Brazilian Network for HIV Isolation and Characterization. J Acquir Immune Defic Syndr 2000;
23(2):184-193.
- (9) Esparza J, Osmanov S. HIV vaccines: a global perspective. Curr Mol Med 2003; 3(3):183-193.
- (10) Osmanov S, Pattou C, Walker N, Schwardlander B, Esparza J. Estimated global distribution and
regional spread of HIV-1 genetic subtypes in the year 2000. J Acquir Immune Defic Syndr
2002; 29(2):184-190.
- (11) Dalglish AG, Beverley PC, Clapham PR, Crawford DH, Greaves MF, Weiss RA. The CD4
(T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. Nature 1984;
312(5996):763-767.
- (12) Caruso M, Klatzmann D. Selective killing of CD4+ cells harboring a human immunodeficiency
virus-inducible suicide gene prevents viral spread in an infected cell population. Proc Natl Acad
Sci U S A 1992; 89(1):182-186.
- (13) Klatzmann DR, McDougal JS, Maddon PJ. The CD4 molecule and HIV infection. Immunodeficy
Rev 1990; 2(1):43-66.
- (14) Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic
markers of HIV-1 infection. Ann Intern Med 1997; 126(12):946-954.
- (15) Ho DD. HIV and lymphocyte dynamics. Vaccine 2002; 20(15):1933.

- (16) Perelson AS, Essunger P, Ho DD. Dynamics of HIV-1 and CD4+ lymphocytes in vivo. *AIDS* 1997; 11 Suppl A:S17-S24.
- (17) Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 124(7):654-663.
- (18) Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338(13):853-860.
- (19) Palella FJ, Jr., Riba-Knoll M, Chmiel JS et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med* 2003; 138(8):620-626.
- (20) HIV epidemic continues to make major inroads in sub-Saharan Africa. AIDS deaths estimated at 2.4 million. *AIDS Alert* 2006; 21(1):suppl-3.
- (21) Andrews G, Skinner D, Zuma K. Epidemiology of health and vulnerability among children orphaned and made vulnerable by HIV/AIDS in sub-Saharan Africa. *AIDS Care* 2006; 18(3):269-276.
- (22) Gottlieb MS. AIDS--past and future. *N Engl J Med* 2001; 344(23):1788-1791.
- (23) HIV epidemic continues to make major inroads in sub-Saharan Africa. AIDS deaths estimated at 2.4 million. *AIDS Alert* 2006; 21(1):suppl-3.
- (24) Andrews G, Skinner D, Zuma K. Epidemiology of health and vulnerability among children orphaned and made vulnerable by HIV/AIDS in sub-Saharan Africa. *AIDS Care* 2006; 18(3):269-276.
- (25) Fauci AS. HIV and AIDS: 20 years of science. *Nat Med* 2003; 9(7):839-843.
- (26) Pantaleo G, Fauci AS. Apoptosis in HIV infection. *Nat Med* 1995; 1(2):118-120.
- (27) Sepkowitz KA. AIDS--the first 20 years. *N Engl J Med* 2001; 344(23):1764-1772.
- (28) Stekler J, Collier AC. Primary HIV Infection. *Curr HIV/AIDS Rep* 2004; 1(2):68-73.
- (29) Colebunders R, Karita E, Taelman H, Mugenyi P. Antiretroviral treatment in Africa. *AIDS* 1997; 11 Suppl B:S107-13.:S107-S113.
- (30) Kassaye SG, Katzenstein D. HIV/AIDS care and treatment in sub-Saharan Africa. *AIDS Rev* 2003; 5(4):195-204.
- (31) Kress KD. HIV update: emerging clinical evidence and a review of recommendations for the use of highly active antiretroviral therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61 Suppl 3:S3-14; quiz S15-6.:S3-14.
- (32) McConnell MS, Byers RH, Frederick T et al. Trends in antiretroviral therapy use and survival rates for a large cohort of HIV-infected children and adolescents in the United States, 1989-2001. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(4):488-494.
- (33) van LF, Huisamen CB, Badaro R et al. Plasma HIV-1 RNA decline within the first two weeks of treatment is comparable for nevirapine, efavirenz, or both drugs combined and is not predictive of long-term virologic efficacy: A 2NN substudy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(3):296-300.

- (34) Alexander CS, Asselin JJ, Ting LS et al. Antiretroviral concentrations in untimed plasma samples predict therapy outcome in a population with advanced disease. *J Infect Dis* 2003; 188(4):541-548.
- (35) Duong M, Golzi A, Peytavin G et al. Usefulness of therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in routine clinical practice. *HIV Clin Trials* 2004; 5(4):216-223.
- (36) Gathe J, Jr., Badaro R, Grimwood A et al. Antiviral activity of enteric-coated didanosine, stavudine, and nelfinavir versus zidovudine plus lamivudine and nelfinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31(4):399-403.
- (37) Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: 2004. *Top HIV Med* 2004; 12(4):119-124.
- (38) Liechty CA, Alexander CS, Harrigan PR et al. Are untimed antiretroviral drug levels useful predictors of adherence behavior? *AIDS* 2004; 18(1):127-129.
- (39) McConnell MS, Byers RH, Frederick T et al. Trends in antiretroviral therapy use and survival rates for a large cohort of HIV-infected children and adolescents in the United States, 1989-2001. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(4):488-494.
- (40) Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338(13):853-860.
- (41) Waters L, Mandalia S, Asboe D. Successful use of genotypic resistance testing in HIV-1-infected individuals with detectable viraemia between 50 and 1000 copies/ml. *AIDS* 2006; 20(5):778-779.
- (42) Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001; 15(11):1369-1377.
- (43) Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356(9239):1423-1430.
- (44) Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30 Suppl 2:S171-S176.
- (45) Stein JH. Dyslipidemia in the era of HIV protease inhibitors. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45(4):293-304.
- (46) Authier FJ, Chariot P, Gherardi RK. Skeletal muscle involvement in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Muscle Nerve* 2005; 32(3):247-260.
- (47) Barbaro G. Metabolic and cardiovascular complications of highly active antiretroviral therapy for HIV infection
1. *Curr HIV Res* 2006; 4(1):79-85.
- (48) Brevetti G, Oliva G, Silvestro A, Scopacasa F, Chiariello M. Prevalence, risk factors and cardiovascular comorbidity of symptomatic peripheral arterial disease in Italy. *Atherosclerosis* 2004; 175(1):131-138.

- (49) Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Hyperlipidaemia in patients with HIV-1 infection receiving highly active antiretroviral therapy: epidemiology, pathogenesis, clinical course and management. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22(2):89-99.
- (50) Calza L, Manfredi R, Chiodo F. [Lipodystrophy and lipid metabolism alterations in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy (HAART)]. *Recenti Prog Med* 2004; 95(5):265-275.
- (51) Cheseaux JJ, Jotterand 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):288-293.
- (52) Fontas E, van LF, Sabin CA et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *J Infect Dis* 2004; 189(6):1056-1074.
- (53) Manfredi R, Calza L, Cocchi D, Chiodo F. Antiretroviral treatment and advanced age: epidemiologic, laboratory, and clinical features in the elderly. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33(1):112-114.
- (54) Stein JH. Dyslipidemia in the era of HIV protease inhibitors. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45(4):293-304.
- (55) 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):456-462.
- (56) Fantoni M, Del BC, Autore C. Evaluation and management of metabolic and coagulative disorders in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17 Suppl 1:S162-S169.
- (57) Barbaro G. HIV-associated cardiomyopathy etiopathogenesis and clinical aspects. *Herz* 2005; 30(6):486-492.
- (58) Bonnet D, Aggoun Y, Szezepanski I, Bellal N, Blanche S. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. *AIDS* 2004; 18(7):1037-1041.
- (59) Law M, Friis-Moller 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):1-10.
- (60) Nolan D, Watts GF, Herrmann SE, French MA, John M, Mallal S. Endothelial function in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy: does immune competence affect cardiovascular risk? *QJM* 2003; 96(11):825-832.
- (61) Lavigne JE, Shearer WT, Thompson B et al. Cardiovascular outcomes of pediatric seroreverters perinatally exposed to HAART: design of a longitudinal clinical study. *Cardiovasc Toxicol* 2004; 4(2):187-197.
- (62) Nanavati KA, Fisher SD, Miller TL, Lipshultz SE. HIV-related cardiovascular disease and drug interactions. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4(5):315-324.
- (63) Friis-Moller N, Weber R, Reiss P et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003; 17(8):1179-1193.

- (64) Cardoso JS. Cardiac involvement in human immunodeficiency virus infection. *Rev Port Cardiol* 1999; 18(2):217-220.
- (65) Roy VP, Prabhakar S, Pulvirenti J, Mathew J. Frequency and factors associated with cardiomyopathy in patients with human immunodeficiency virus infection in an inner-city hospital. *J Natl Med Assoc* 1999; 91(9):502-504.
- (66) Thanyasiri P, Celermajer DS, Adams MR. Endothelial dysfunction occurs in peripheral circulation patients with acute and stable coronary artery disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289(2):H513-H517.
- (67) Tousoulis D, Charakida M, Stefanadis C. Endothelial function and inflammation in coronary artery disease. *Heart* 2005.
- (68) Bonnet D, Aggoun Y, Szezepanski I, Bellal N, Blanche S. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. *AIDS* 2004; 18(7):1037-1041.
- (69) Brendle DC, Joseph LJ, Corretti MC, Gardner AW, Katzell LI. Effects of exercise rehabilitation on endothelial reactivity in older patients with peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2001; 87(3):324-329.
- (70) Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(6):1468-1474.
- (71) Tousoulis D, Antoniadis C, Stefanadis C. Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and non-invasive techniques. *Heart* 2005; 91(4):553-558.
- (72) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2):257-265.
- (73) Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220(4599):865-867.
- (74) Marchant D, Neil SJ, McKnight A. Human immunodeficiency virus types 1 and 2 have different replication kinetics in human primary macrophage culture. *J Gen Virol* 2006; 87(Pt 2):411-418.
- (75) Fauci AS. HIV and AIDS: 20 years of science. *Nat Med* 2003; 9(7):839-843.
- (76) - Special report: the aging AIDS epidemic. New face of HIV/AIDS presents challenges and new comorbidities. Experts discuss the future of the epidemic.
- (77) Leads from the MMWR. Prevention of acquired immune deficiency syndrome (AIDS): Report of inter-agency recommendations. *JAMA* 1983; 249(12):1544-1545.
- (78) HIV epidemic continues to make major inroads in sub-Saharan Africa. AIDS deaths estimated at 2.4 million. *AIDS Alert* 2006; 21(1):suppl-3.
- (79) Marchant D, Neil SJ, McKnight A. Human immunodeficiency virus types 1 and 2 have different replication kinetics in human primary macrophage culture. *J Gen Virol* 2006; 87(Pt 2):411-418.
- (80) Fauci AS. HIV and AIDS: 20 years of science. *Nat Med* 2003; 9(7):839-843.

- (81) Battegay M, Hatz C, Stoeckle M, Tanner M. [The 3' by 5' WHO/UNAIDS initiative--can 3 million people obtain HIV therapies by the end of 2005]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2005; 94(48):1887-1889.
- (82) Brazil leads from the front on AIDS. *Lancet* 2005; 365(9472):1664.
- (83) Szwarcwald CL, de Carvalho MF, Barbosa JA, Barreira D, Speranza FA, de Castilho EA. Temporal trends of HIV-related risk behavior among Brazilian military conscripts, 1997-2002. *Clinics* 2005; 60(5):367-374.
- (84) Barreto CC, Nishyia A, Araujo LV, Ferreira JE, Busch MP, Sabino EC. Trends in Antiretroviral Drug Resistance and Clade Distributions Among HIV-1--Infected Blood Donors in Sao Paulo, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41(3):388-341.
- (85) Pechansky F, Kessler F, Von DL, Inciardi JA, Surratt H. [Substance use, risk situations, and HIV seroprevalence among individuals seeking free HIV testing in Porto Alegre, Brazil]. *Rev Panam Salud Publica* 2005; 18(4-5):249-255.
- (86) Leukefeld CG, Pechansky F, Martin SS et al. Tailoring an HIV-prevention intervention for cocaine injectors and crack users in Porto Alegre, Brazil. *AIDS Care* 2005; 17 Suppl 1:S77-87.:S77-S87.
- (87) Bastos FI, Bongertz V, Teixeira SL, Morgado MG, Hacker MA. Is human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome decreasing among Brazilian injection drug users? Recent findings and how to interpret them. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100(1):91-96.
- (88) Battegay M, Hatz C, Stoeckle M, Tanner M. [The 3' by 5' WHO/UNAIDS initiative--can 3 million people obtain HIV therapies by the end of 2005]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2005; 94(48):1887-1889.
- (89) Brito AM, Castilho EA, Szwarcwald CL. Regional patterns of the temporal evolution of the AIDS epidemic in Brazil following the introduction of antiretroviral therapy. *Braz J Infect Dis* 2005; 9(1):9-19.
- (90) Fauci AS. AIDS: newer concepts in the immunopathogenic mechanisms of human immunodeficiency virus disease. *Proc Assoc Am Physicians* 1995; 107(1):1-7.
- (91) Dalgleish AG, Beverley PC, Clapham PR, Crawford DH, Greaves MF, Weiss RA. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 1984; 312(5996):763-767.
- (92) Pantaleo G, Fauci AS. Apoptosis in HIV infection. *Nat Med* 1995; 1(2):118-120.
- (93) Worthington MG, Ross JJ. Aseptic meningitis and acute HIV syndrome after interruption of antiretroviral therapy: implications for structured treatment interruptions. *AIDS* 2003; 17(14):2145-2146.
- (94) Aggarwal M, Rein J. Acute human immunodeficiency virus syndrome in an adolescent. *Pediatrics* 2003; 112(4):e323.
- (95) Krueger GR, Koch B, Weldner JD et al. Dynamics of active progressive infection with HIV1: data acquisition for computer modeling. *In Vivo* 2001; 15(6):513-518.
- (96) Pantaleo G, Fauci AS. Apoptosis in HIV infection. *Nat Med* 1995; 1(2):118-120.

- (97) Perlmutter BL, Glaser JB, Oyugi SO. How to recognize and treat acute HIV syndrome. *Am Fam Physician* 1999; 60(2):535-536.
- (98) Krueger GR, Koch B, Weldner JD et al. Dynamics of active progressive infection with HIV1: data acquisition for computer modeling. *In Vivo* 2001; 15(6):513-518.
- (99) Cossarizza A, Ortolani C, Mussini C et al. Massive activation of immune cells with an intact T cell repertoire in acute human immunodeficiency virus syndrome. *J Infect Dis* 1995; 172(1):105-112.
- (100) Krueger GR, Koch B, Weldner JD et al. Dynamics of active progressive infection with HIV1: data acquisition for computer modeling. *In Vivo* 2001; 15(6):513-518.
- (101) Ho DD. HIV and lymphocyte dynamics. *Vaccine* 2002; 20(15):1933.
- (102) Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 124(7):654-663.
- (103) Fauci AS. HIV and AIDS: 20 years of science. *Nat Med* 2003; 9(7):839-843.
- (104) Gottlieb MS. AIDS--past and future. *N Engl J Med* 2001; 344(23):1788-1791.
- (105) Sepkowitz KA. AIDS--the first 20 years. *N Engl J Med* 2001; 344(23):1764-1772.
- (106) Fauci AS. HIV and AIDS: 20 years of science. *Nat Med* 2003; 9(7):839-843.
- (107) Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: 2004. *Top HIV Med* 2004; 12(4):119-124.
- (108) Plein D, Van CG, Cosyns B, Alimenti A, Levy J, Vandenbossche JL. Cardiac and autonomic evaluation in a pediatric population with human immunodeficiency virus. *Clin Cardiol* 1999; 22(1):33-36.
- (109) Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ et al. Cardiac dysfunction and mortality in HIV-infected children: The Prospective P2C2 HIV Multicenter Study. Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2 HIV) Study Group. *Circulation* 2000; 102(13):1542-1548.
- (110) Barbaro G, Di LG, Grisorio B, Barbarini G. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter clinical-pathological study. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei pazienti affetti da AIDS Investigators. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 14(12):1071-1077.
- (111) Milei J, Grana D, Fernandez AG, Maturri L. Cardiac involvement in acquired immunodeficiency syndrome--a review to push action. The Committee for the Study of Cardiac Involvement in AIDS. *Clin Cardiol* 1998; 21(7):465-472.
- (112) Cardoso JS. Cardiac involvement in human immunodeficiency virus infection. *Rev Port Cardiol* 1999; 18(2):217-220.
- (113) Yunis NA, Stone VE. Cardiac manifestations of HIV/AIDS: a review of disease spectrum and clinical management. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18(2):145-154.
- (114) Prendergast BD. HIV and cardiovascular medicine. *Heart* 2003; 89(7):793-800.

- (115) Niakara A, Drabo YJ, Kambire Y, Nebie LV, Kabore NJ, Simon F. [Cardiovascular diseases and HIV infection: study of 79 cases at the National Hospital of Ouagadougou (Burkina Faso)]. *Bull Soc Pathol Exot* 2002; 95(1):23-26.
- (116) Leidig GA, Jr. Clinical, echocardiographic, and electrocardiographic resolution of HIV-related cardiomyopathy. *Mil Med* 1991; 156(5):260-261.
- (117) Gouello JP, Chenebault JM, Loison J, Causeret H, Pezard P, Achard J. [Primary pulmonary arterial hypertension associated with acquired immunodeficiency virus infection]. *Presse Med* 1992; 21(13):632-633.
- (118) De CS, D'Amati G, Gallo P et al. Frequency of development of acute global left ventricular dysfunction in human immunodeficiency virus infection. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(4):1018-1024.
- (119) Almenar L, Sotillo J, Osa A et al. [Doppler echocardiography assessment of cardiac abnormalities in parenteral drug addicts]. *Rev Esp Cardiol* 1992; 45(9):554-559.
- (120) Coudray N, de ZD, Force G et al. Left ventricular diastolic function in asymptomatic and symptomatic human immunodeficiency virus carriers: an echocardiographic study. *Eur Heart J* 1995; 16(1):61-67.
- (121) Leidig GA, Jr. Clinical, echocardiographic, and electrocardiographic resolution of HIV-related cardiomyopathy. *Mil Med* 1991; 156(5):260-261.
- (122) Coudray N, de ZD, Force G et al. Left ventricular diastolic function in asymptomatic and symptomatic human immunodeficiency virus carriers: an echocardiographic study. *Eur Heart J* 1995; 16(1):61-67.
- (123) Cardoso JS, Moura B, Martins L, Mota-Miranda A, Rocha GF, Lecour H. Left ventricular dysfunction in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients. *Int J Cardiol* 1998; 63(1):37-45.
- (124) Barbaro G, Di LG, Grisorio B, Barbarini G. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. *Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei Pazienti Affetti da AIDS. N Engl J Med* 1998; 339(16):1093-1099.
- (125) Longo-Mbenza B, Seghers KV, Phuati M, Bikangi FN, Mubagwa K. Heart involvement and HIV infection in African patients: determinants of survival. *Int J Cardiol* 1998; 64(1):63-73.
- (126) Cardoso JS, Moura B, Martins L, Mota-Miranda A, Rocha GF, Lecour H. Left ventricular dysfunction in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients. *Int J Cardiol* 1998; 63(1):37-45.
- (127) Milei J, Grana D, Fernandez AG, Matturri L. Cardiac involvement in acquired immunodeficiency syndrome--a review to push action. The Committee for the Study of Cardiac Involvement in AIDS. *Clin Cardiol* 1998; 21(7):465-472.
- (128) Plein D, Van CG, Cosyns B, Alimenti A, Levy J, Vandebossche JL. Cardiac and autonomic evaluation in a pediatric population with human immunodeficiency virus. *Clin Cardiol* 1999; 22(1):33-36.
- (129) Trautner BW, Darouiche RO. Tuberculous pericarditis: optimal diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 2001; 33(7):954-961.

- (130) Munoz ML, Troncoso GE, Martinez Perez MA, Hernandez QJ. [Pericarditis from *Mycobacterium avium-intracellulare*]. *Rev Clin Esp* 2001; 201(5):296-297.
- (131) Eckstein FS, Bohlmann MK, Balmer MC, Carrel TP. Constrictive tuberculous pericarditis in a HIV-positive patient. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19(6):940-942.
- (132) Pintado V, Fortun J, Casado JL, Gomez-Mampaso E. *Mycobacterium kansasii* pericarditis as a presentation of AIDS. *Infection* 2001; 29(1):48-50.
- (133) Wragg A, Strang JI. Tuberculous pericarditis and HIV infection. *Heart* 2000; 84(2):127-128.
- (134) Gouny P, Lancelin C, Girard PM, Hocquet-Cheynel C, Rozenbaum W, Nussaume O. Pericardial effusion and AIDS: benefits of surgical drainage. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13(2):165-169.
- (135) Mastroianni A, Coronado O, Chiodo F. Tuberculous pericarditis and AIDS: case reports and review. *Eur J Epidemiol* 1997; 13(7):755-759.
- (136) Eckstein FS, Bohlmann MK, Balmer MC, Carrel TP. Constrictive tuberculous pericarditis in a HIV-positive patient. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19(6):940-942.
- (137) Ramanathan P, Rahimi AR. *Nocardia asteroides* pericarditis in association with HIV. *AIDS Patient Care STDS* 2000; 14(12):621-625.
- (138) Silva-Cardoso J, Moura B, Martins L, Mota-Miranda A, Rocha-Goncalves F, Lecour H. Pericardial involvement in human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1999; 115(2):418-422.
- (139) Gouny P, Lancelin C, Girard PM, Hocquet-Cheynel C, Rozenbaum W, Nussaume O. Pericardial effusion and AIDS: benefits of surgical drainage. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13(2):165-169.
- (140) Lanjewar DN, Katdare GA, Jain PP, Hira SK. Pathology of the heart in acquired immunodeficiency syndrome. *Indian Heart J* 1998; 50(3):321-325.
- (141) Lanjewar DN, Katdare GA, Jain PP, Hira SK. Pathology of the heart in acquired immunodeficiency syndrome. *Indian Heart J* 1998; 50(3):321-325.
- (142) Dacso CC. Pericarditis in AIDS. *Cardiol Clin* 1990; 8(4):697-699.
- (143) Nyamathi A. AIDS-related heart disease: a review of the literature. *J Cardiovasc Nurs* 1989; 3(4):65-76.
- (144) Chariot P, Gherardi R. Myopathy and HIV infection. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7(6):497-502.
- (145) Chariot P, Perchet H, Monnet I. Dilated cardiomyopathy in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 1999; 340(9):732-735.
- (146) Roy VP, Prabhakar S, Pulvirenti J, Mathew J. Frequency and factors associated with cardiomyopathy in patients with human immunodeficiency virus infection in an inner-city hospital. *J Natl Med Assoc* 1999; 91(9):502-504.
- (147) Barbarinia G, Barbaro G. Incidence of the involvement of the cardiovascular system in HIV infection. *AIDS* 2003; 17 Suppl 1:S46-50.:S46-S50.
- (148) Fisher SD, Lipshultz SE. Epidemiology of cardiovascular involvement in HIV disease and AIDS. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 946:13-22.:13-22.

- (149) Lewis W. Cardiomyopathy in AIDS: a pathophysiological perspective. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 43(2):151-170.
- (150) Chariot P, Perchet H, Monnet I. Dilated cardiomyopathy in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 1999; 340(9):732-735.
- (151) Chen Y, Brennessel D, Johnson M, Rosner F. Pericardial effusion in acquired immunodeficiency disease. *Arch Intern Med* 2000; 160(15):2397-2398.
- (152) Werneck GL, Mesquita ET, Romeo Filho LJ, Ribeiro ML. Doppler echocardiographic evaluation of HIV-positive patients in different stages of the disease. *Arq Bras Cardiol* 1999; 73(2):157-168.
- (153) Barbarinia G, Barbaro G. Incidence of the involvement of the cardiovascular system in HIV infection. *AIDS* 2003; 17 Suppl 1:S46-50.:S46-S50.
- (154) Fisher SD, Lipshultz SE. Epidemiology of cardiovascular involvement in HIV disease and AIDS. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 946:13-22.:13-22.
- (155) Calza L, Manfredi R, Chiodo F. [Lipodystrophy and lipid metabolism alterations in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy (HAART)]. *Recenti Prog Med* 2004; 95(5):265-275.
- (156) Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53(1):10-14.
- (157) Cheseaux JJ, Jotterand 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):288-293.
- (158) Stein JH. Dyslipidemia in the era of HIV protease inhibitors. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45(4):293-304.
- (159) Neumann T, Kondratieva J, Eggebrecht H et al. [Coronary heart disease associated with the use of highly active antiretroviral therapy (HAART). A case report and review]. *Herz* 2005; 30(6):504-509.
- (160) Boccara F, Ederhy S, Janower S, Benyounes N, Odi G, Cohen A. Clinical characteristics and mid-term prognosis of acute coronary syndrome in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *HIV Med* 2005; 6(4):240-244.
- (161) New concerns about myocardial infarction risk. *AIDS Patient Care STDS* 2005; 19(4):274.
- (162) De GF, Abbate A, Capelli A, Arena V. Spontaneous rupture of coronary artery in human immunodeficiency virus-positive patient treated with highly active anti-retroviral therapy (HAART). *Am J Forensic Med Pathol* 2005; 26(2):197.
- (163) Saporito F, Micari A, Raffa S, Cerrito M, Micari G, Grassi R. Acute myocardial infarction and rescue percutaneous transluminal coronary angioplasty in a young HIV-infected patient. *Int J Clin Pract* 2005; 59(3):376-378.
- (164) Quiros-Roldan E, Torti C, Tinelli C et al. Risk factors for myocardial infarction in HIV-positive patients. *Int J STD AIDS* 2005; 16(1):14-18.

- (165) Nolan D, Watts GF, Herrmann SE, French MA, John M, Mallal S. Endothelial function in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy: does immune competence affect cardiovascular risk? *QJM* 2003; 96(11):825-832.
- (166) Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Hyperlipidaemia in patients with HIV-1 infection receiving highly active antiretroviral therapy: epidemiology, pathogenesis, clinical course and management. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22(2):89-99.
- (167) Cheseaux JJ, Jotterand 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):288-293.
- (168) Barbarinia G, Barbaro G. Incidence of the involvement of the cardiovascular system in HIV infection. *AIDS* 2003; 17 Suppl 1:S46-50.:S46-S50.
- (169) Fontas E, van LF, Sabin CA et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *J Infect Dis* 2004; 189(6):1056-1074.
- (170) Barbaro G. Metabolic and cardiovascular complications of highly active antiretroviral therapy for HIV infection
1. *Curr HIV Res* 2006; 4(1):79-85.
- (171) Chauhan A, More RS, Mullins PA, Taylor G, Petch C, Schofield PM. Aging-associated endothelial dysfunction in humans is reversed by L-arginine. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(7):1796-1804.
- (172) Katz SD, Yuen J, Bijou R, LeJemtel TH. Training improves endothelium-dependent vasodilation in resistance vessels of patients with heart failure. *J Appl Physiol* 1997; 82(5):1488-1492.
- (173) Lage SG, Kopel L. Arterial elastic properties: comparison of results and units. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20(4):1046-1047.
- (174) Nolan D, Watts GF, Herrmann SE, French MA, John M, Mallal S. Endothelial function in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy: does immune competence affect cardiovascular risk? *QJM* 2003; 96(11):825-832.
- (175) Young B, Carmichael JK, Johnson D, Mills T. PA update: DHHS guidelines for the treatment of HIV infection. *JAAPA* 2006; Suppl:3-13.:3-13.
- (176) Pastor-Anglada M, Cano-Soldado P, Molina-Arcas M et al. Cell entry and export of nucleoside analogues. *Virus Res* 2005; 107(2):151-164.
- (177) Sommadossi JP. Cellular nucleoside pharmacokinetics and pharmacology: a potentially important determinant of antiretroviral efficacy. *AIDS* 1998; 12 Suppl 3:S1-8.:S1-S8.
- (178) Cossarizza A, Moyle G. Antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues and mitochondria. *AIDS* 2004; 18(2):137-151.
- (179) Barbaro G. Metabolic and cardiovascular complications of highly active antiretroviral therapy for HIV infection
1. *Curr HIV Res* 2006; 4(1):79-85.

- (180) Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356(9239):1423-1430.
- (181) Fantoni M, Del BC, Autore C. Evaluation and management of metabolic and coagulative disorders in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17 Suppl 1:S162-S169.
- (182) Fontas E, van LF, Sabin CA et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *J Infect Dis* 2004; 189(6):1056-1074.
- (183) Manfredi R, Calza L, Cocchi D, Chiodo F. Antiretroviral treatment and advanced age: epidemiologic, laboratory, and clinical features in the elderly. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33(1):112-114.
- (184) Mooser V, Carr A. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidaemia in HIV disease. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12(3):313-319.
- (185) 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):456-462.
- (186) Zareba KM, Lavigne JE, Lipshultz SE. Cardiovascular effects of HAART in infants and children of HIV-infected mothers. *Cardiovasc Toxicol* 2004; 4(3):271-279.
- (187) de CE. New developments in the chemotherapy of lentivirus (human immunodeficiency virus) infections: sensitivity/resistance of HIV-1 to non-nucleoside HIV-1-specific inhibitors. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 724:438-56.:438-456.
- (188) Perez-Elias MJ, Moreno A, Moreno S et al. Higher virological effectiveness of NNRTI-based antiretroviral regimens containing nevirapine or efavirenz compared to a triple NRTI regimen as initial therapy in HIV-1-infected adults. *HIV Clin Trials* 2005; 6(6):312-319.
- (189) Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356(9239):1423-1430.
- (190) Fantoni M, Del BC, Autore C. Evaluation and management of metabolic and coagulative disorders in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17 Suppl 1:S162-S169.
- (191) Mooser V, Carr A. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidaemia in HIV disease. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12(3):313-319.
- (192) Moyle G, Carr A. HIV-associated lipodystrophy, metabolic complications, and antiretroviral toxicities
205. *HIV Clin Trials* 2002; 3(1):89-98.
- (193) 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):456-462.
- (194) Hui DY. Effects of HIV protease inhibitor therapy on lipid metabolism. *Prog Lipid Res* 2003; 42(2):81-92.

- (195) Manfredi R, Calza L, Cocchi D, Chiodo F. Antiretroviral treatment and advanced age: epidemiologic, laboratory, and clinical features in the elderly. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33(1):112-114.
- (196) Fontas E, van LF, Sabin CA et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *J Infect Dis* 2004; 189(6):1056-1074.
- (197) Barbaro G. Metabolic and cardiovascular complications of highly active antiretroviral therapy for HIV infection
1. *Curr HIV Res* 2006; 4(1):79-85.
- (198) Carr A. HIV protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome
291. *Clin Infect Dis* 2000; 30 Suppl 2:S135-S142.
- (199) Fantoni M, Autore C, Del BC. Drugs and cardiotoxicity in HIV and AIDS
11. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 946:179-199.
- (200) Mooser V, Carr A. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidaemia in HIV disease. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12(3):313-319.
- (201) Moyle G, Carr A. HIV-associated lipodystrophy, metabolic complications, and antiretroviral toxicities
205. *HIV Clin Trials* 2002; 3(1):89-98.
- (202) 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):456-462.
- (203) Hui DY. Effects of HIV protease inhibitor therapy on lipid metabolism. *Prog Lipid Res* 2003; 42(2):81-92.
- (204) Manfredi R, Calza L, Cocchi D, Chiodo F. Antiretroviral treatment and advanced age: epidemiologic, laboratory, and clinical features in the elderly. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33(1):112-114.
- (205) Fontas E, van LF, Sabin CA et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *J Infect Dis* 2004; 189(6):1056-1074.
- (206) Barbaro G. Metabolic and cardiovascular complications of highly active antiretroviral therapy for HIV infection
1. *Curr HIV Res* 2006; 4(1):79-85.
- (207) Wynn GH, Zapor MJ, Smith BH et al. Antiretrovirals, part 1: overview, history, and focus on protease inhibitors. *Psychosomatics* 2004; 45(3):262-270.
- (208) 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(7):700-705.
- (209) Kress KD. HIV update: emerging clinical evidence and a review of recommendations for the use of highly active antiretroviral therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61 Suppl 3:S3-14; quiz S15-6.:S3-14.

- (210) Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15(10):1261-1268.
- (211) Barbaro G. Metabolic and cardiovascular complications of highly active antiretroviral therapy for HIV infection
1. *Curr HIV Res* 2006; 4(1):79-85.
- (212) van LF, Huisamen CB, Badaro R et al. Plasma HIV-1 RNA decline within the first two weeks of treatment is comparable for nevirapine, efavirenz, or both drugs combined and is not predictive of long-term virologic efficacy: A 2NN substudy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(3):296-300.
- (213) Lewis W. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors, mitochondrial DNA and AIDS therapy
17. *Antivir Ther* 2005; 10 Suppl 2:M13-M27.
- (214) Barbaro G. Metabolic and cardiovascular complications of highly active antiretroviral therapy for HIV infection
1. *Curr HIV Res* 2006; 4(1):79-85.
- (215) Fontas E, van LF, Sabin CA et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *J Infect Dis* 2004; 189(6):1056-1074.
- (216) Moyle G, Carr A. HIV-associated lipodystrophy, metabolic complications, and antiretroviral toxicities
205. *HIV Clin Trials* 2002; 3(1):89-98.
- (217) Hui DY. Effects of HIV protease inhibitor therapy on lipid metabolism. *Prog Lipid Res* 2003; 42(2):81-92.
- (218) Zareba KM, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiovascular disease and toxicities related to HIV infection and its therapies. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4(6):1017-1025.
- (219) Manfredi R, Calza L, Cocchi D, Chiodo F. Antiretroviral treatment and advanced age: epidemiologic, laboratory, and clinical features in the elderly. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33(1):112-114.
- (220) Mooser V, Carr A. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidaemia in HIV disease. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12(3):313-319.
- (221) 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):456-462.
- (222) Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356(9239):1423-1430.
- (223) Nolan D, Reiss P, Mallal S. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection: a review of selected topics
15. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4(2):201-218.
- (224) Calza L, Manfredi R, Chiodo F. [Lipodystrophy and lipid metabolism alterations in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy (HAART)]. *Recenti Prog Med* 2004; 95(5):265-275.

- (225) Carr A. HIV protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome 291. *Clin Infect Dis* 2000; 30 Suppl 2:S135-S142.
- (226) Nolan D, Mallal S. Antiretroviral-therapy-associated lipodystrophy: current status and future directions
4. *Sex Health* 2005; 2(3):153-163.
- (227) Nolan D, Reiss P, Mallal S. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection: a review of selected topics
15. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4(2):201-218.
- (228) Mooser V, Carr A. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidaemia in HIV disease. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12(3):313-319.
- (229) 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):456-462.
- (230) 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(10):1179-1184.
- (231) Hui DY. Effects of HIV protease inhibitor therapy on lipid metabolism. *Prog Lipid Res* 2003; 42(2):81-92.
- (232) Mallon PW, Cooper DA, Carr A. HIV-associated lipodystrophy 214. *HIV Med* 2001; 2(3):166-173.
- (233) Moyle G, Carr A. HIV-associated lipodystrophy, metabolic complications, and antiretroviral toxicities
205. *HIV Clin Trials* 2002; 3(1):89-98.
- (234) Koutkia P, Grinspoon S. HIV-associated lipodystrophy: pathogenesis, prognosis, treatment, and controversies. *Annu Rev Med* 2004; 55:303-317.
- (235) Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management 127. *AIDS* 2003; 17 Suppl 1:S141-S148.
- (236) Fontas E, van LF, Sabin CA et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *J Infect Dis* 2004; 189(6):1056-1074.
- (237) Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Use of fibrates in the management of hyperlipidemia in HIV-infected patients receiving HAART. *Infection* 2002; 30(1):26-31.
- (238) Behrens GaS, RE. **Lipodystrophy Syndrome 2005**. *HIV in Medicine* 2005, 283-298. 2005. Flying Publisher.
Ref Type: Generic
- (239) Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001; 357(9256):592-598.

- (240) Vigouroux C, Gharakhanian S, Salhi Y et al. Diabetes, insulin resistance and dyslipidaemia in lipodystrophic HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy (HAART). *Diabetes Metab* 1999; 25(3):225-232.
- (241) Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS* 1999; 13(18):2493-2505.
- (242) Depairon M, Chessex S, Sudre P et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals--focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001; 15(3):329-334.
- (243) Stein JH. Dyslipidemia in the era of HIV protease inhibitors. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45(4):293-304.
- (244) Mooser V, Carr A. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidaemia in HIV disease. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12(3):313-319.
- (245) Depairon M, Chessex S, Sudre P et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals--focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001; 15(3):329-334.
- (246) Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349(21):1993-2003.
- (247) Friis-Moller N, Weber R, Reiss P et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003; 17(8):1179-1193.
- (248) Depairon M, Chessex S, Sudre P et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals--focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001; 15(3):329-334.
- (249) Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349(21):1993-2003.
- (250) Friis-Moller N, Weber R, Reiss P et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003; 17(8):1179-1193.
- (251) Stein JH. Dyslipidemia in the era of HIV protease inhibitors. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45(4):293-304.
- (252) Depairon M, Chessex S, Sudre P et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals--focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001; 15(3):329-334.
- (253) Mooser V, Carr A. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidaemia in HIV disease. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12(3):313-319.
- (254) Depairon M, Chessex S, Sudre P et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals--focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001; 15(3):329-334.
- (255) Mallon PW, Cooper DA, Carr A. HIV-associated lipodystrophy 214. *HIV Med* 2001; 2(3):166-173.
- (256) Moyle G, Carr A. HIV-associated lipodystrophy, metabolic complications, and antiretroviral toxicities 205. *HIV Clin Trials* 2002; 3(1):89-98.

- (257) Mooser V, Carr A. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidaemia in HIV disease. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12(3):313-319.
- (258) Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Hyperlipidaemia in patients with HIV-1 infection receiving highly active antiretroviral therapy: epidemiology, pathogenesis, clinical course and management. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22(2):89-99.
- (259) Calza L, Manfredi R, Farneti B, Chiodo F. Incidence of hyperlipidaemia in a cohort of 212 HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-based antiretroviral therapy 50. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22(1):54-59.
- (260) Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Use of fibrates in the management of hyperlipidemia in HIV-infected patients receiving HAART. *Infection* 2002; 30(1):26-31.
- (261) Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Hyperlipidaemia in patients with HIV-1 infection receiving highly active antiretroviral therapy: epidemiology, pathogenesis, clinical course and management. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22(2):89-99.
- (262) Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Hyperlipidaemia in patients with HIV-1 infection receiving highly active antiretroviral therapy: epidemiology, pathogenesis, clinical course and management. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22(2):89-99.
- (263) Calza L, Manfredi R, Chiodo F. [Lipodystrophy and lipid metabolism alterations in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy (HAART)]. *Recenti Prog Med* 2004; 95(5):265-275.
- (264) Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53(1):10-14.
- (265) Barbaro G. HIV infection, highly active antiretroviral therapy and the cardiovascular system 22. *Cardiovasc Res* 2003; 60(1):87-95.
- (266) Friis-Moller N, Weber R, Reiss P et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003; 17(8):1179-1193.
- (267) Barbaro G, Di LG, Grisorio B, Barbarini G. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei Pazienti Affetti da AIDS. *N Engl J Med* 1998; 339(16):1093-1099.
- (268) Friis-Moller N, Weber R, Reiss P et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003; 17(8):1179-1193.
- (269) 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 4. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23(8):625-630.
- (270) Protasio L.L. LFRMCACP. - ., Endotélio e Doenças Cardiovasculares. São Paulo, Editora Atheneu - 1ª edição. 2003.
Ref Type: Generic
- (271) Stein JH. Dyslipidemia in the era of HIV protease inhibitors. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45(4):293-304.

- (272) Furchgott RF. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Biosci Rep* 1999; 19(4):235-251.
- (273) Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288(5789):373-376.
- (274) Furchgott RF. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Biosci Rep* 1999; 19(4):235-251.
- (275) Furchgott RF. The 1989 Ulf von Euler lecture. Studies on endothelium-dependent vasodilation and the endothelium-derived relaxing factor. *Acta Physiol Scand* 1990; 139(2):257-270.
- (276) Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. The effects of age and gender on brachial artery endothelium-dependent vasoactivity are stimulus-dependent. *Clin Cardiol* 1995; 18(8):471-476.
- (277) Tousoulis D, Charakida M, Stefanadis C. Endothelial function and inflammation in coronary artery disease. *Heart* 2005.
- (278) 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):456-462.
- (279) Baliga RS, Chaves AA, Jing L, Ayers LW, Bauer JA. AIDS-related vasculopathy: evidence for oxidative and inflammatory pathways in murine and human AIDS. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289(4):H1373-H1380.
- (280) Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995; 268(4 Pt 2):H1397-H1404.
- (281) Sejda T. [Vascular endothelial dysfunctions, possible detection and treatment]. *Vnitr Lek* 2000; 46(7):403-407.
- (282) Katz SD, Yuen J, Bijou R, LeJemtel TH. Training improves endothelium-dependent vasodilation in resistance vessels of patients with heart failure. *J Appl Physiol* 1997; 82(5):1488-1492.
- (283) Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation* 2003; 108(17):2093-2098.
- (284) Aggeli C, Antoniadou C, Cosma C et al. Endothelial dysfunction and inflammatory process in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia major. *Int J Cardiol* 2005; 105(1):80-84.
- (285) Yataco AR, Corretti MC, Gardner AW, Womack CJ, Katzel LI. Endothelial reactivity and cardiac risk factors in older patients with peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 1999; 83(5):754-758.
- (286) Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation* 2003; 108(17):2093-2098.
- (287) Leeson P, Thorne S, Donald A, Mullen M, Clarkson P, Deanfield J. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. *Heart* 1997; 78(1):22-27.

- (304) Doshi SN, Naka KK, Payne N et al. Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: the contribution of nitric oxide. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101(6):629-635.
- (305) Jadhav UM, Kadam NN. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2001; 53(4):458-462.
- (306) Chauhan A, More RS, Mullins PA, Taylor G, Petch C, Schofield PM. Aging-associated endothelial dysfunction in humans is reversed by L-arginine. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(7):1796-1804.
- (307) Chauhan A, More RS, Mullins PA, Taylor G, Petch C, Schofield PM. Aging-associated endothelial dysfunction in humans is reversed by L-arginine. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(7):1796-1804.
- (308) Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation* 2003; 108(17):2093-2098.
- (309) Agewall S, Henareh L, Kublickiene K. Endothelial function in conduit and resistance arteries in men with coronary disease. *Atherosclerosis* 2006; 184(1):130-136.
- (310) de JS, Lilien MR, Bakker HD, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES. Family history of cardiovascular events and endothelial dysfunction in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002; 163(1):193-197.
- (311) Ladeia AM, Guimaraes AC, Lima JC. [The lipid profile and coronary artery disease]. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63(2):101-106.
- (312) Katz SD, Yuen J, Bijou R, LeJemtel TH. Training improves endothelium-dependent vasodilation in resistance vessels of patients with heart failure. *J Appl Physiol* 1997; 82(5):1488-1492.
- (313) 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):456-462.
- (314) Katz SD, Yuen J, Bijou R, LeJemtel TH. Training improves endothelium-dependent vasodilation in resistance vessels of patients with heart failure. *J Appl Physiol* 1997; 82(5):1488-1492.
- (315) Fisher SD, Lipshultz SE. Epidemiology of cardiovascular involvement in HIV disease and AIDS. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 946:13-22.:13-22.
- (316) Furchgott RF. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Biosci Rep* 1999; 19(4):235-251.
- (317) Nolan D, Watts GF, Herrmann SE, French MA, John M, Mallal S. Endothelial function in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy: does immune competence affect cardiovascular risk? *QJM* 2003; 96(11):825-832.
- (318) Terada LS, Gu Y, Flores SC. AIDS vasculopathy
21. *Am J Med Sci* 2000; 320(6):379-387.

- (319) Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age
87. *Circulation* 1980; 62(5):1054-1061.
- (320) Sahn DJ, Deely WJ, Hagan AD, Friedman WF. Echocardiographic assessment of left ventricular performance in normal newborns. *Circulation* 1974; 49(2):232-236.
- (321) Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995; 268(4 Pt 2):H1397-H1404.
- (322) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2):257-265.
- (323) Frangi AF, Laclaustra M, Lamata P. A registration-based approach to quantify flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery in ultrasound image sequences. *IEEE Trans Med Imaging* 2003; 22(11):1458-1469.
- (324) Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995; 268(4 Pt 2):H1397-H1404.
- (325) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2):257-265.
- (326) Frangi AF, Laclaustra M, Lamata P. A registration-based approach to quantify flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery in ultrasound image sequences. *IEEE Trans Med Imaging* 2003; 22(11):1458-1469.
- (327) Playford DA, Watts GF. Special article: non-invasive measurement of endothelial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25(7-8):640-643.
- (328) Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995; 268(4 Pt 2):H1397-H1404.
- (329) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2):257-265.
- (330) Doshi SN, Naka KK, Payne N et al. Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: the contribution of nitric oxide. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101(6):629-635.
- (331) Frangi AF, Laclaustra M, Lamata P. A registration-based approach to quantify flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery in ultrasound image sequences. *IEEE Trans Med Imaging* 2003; 22(11):1458-1469.
- (332) Playford DA, Watts GF. Special article: non-invasive measurement of endothelial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25(7-8):640-643.
- (333) Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995; 268(4 Pt 2):H1397-H1404.
- (334) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2):257-265.

- (335) Doshi SN, Naka KK, Payne N et al. Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: the contribution of nitric oxide. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101(6):629-635.
- (336) Frangi AF, Laclaustra M, Lamata P. A registration-based approach to quantify flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery in ultrasound image sequences. *IEEE Trans Med Imaging* 2003; 22(11):1458-1469.
- (337) Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet* 2001; 358(9289):1257-1264.
- (338) Playford DA, Watts GF. Special article: non-invasive measurement of endothelial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25(7-8):640-643.
- (339) Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet* 2001; 358(9289):1257-1264.
- (340) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2):257-265.
- (341) Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995; 268(4 Pt 2):H1397-H1404.
- (342) Frangi AF, Laclaustra M, Lamata P. A registration-based approach to quantify flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery in ultrasound image sequences. *IEEE Trans Med Imaging* 2003; 22(11):1458-1469.
- (343) Playford DA, Watts GF. Special article: non-invasive measurement of endothelial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25(7-8):640-643.
- (344) Doshi SN, Naka KK, Payne N et al. Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: the contribution of nitric oxide. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101(6):629-635.
- (345) Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995; 268(4 Pt 2):H1397-H1404.
- (346) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2):257-265.
- (347) Doshi SN, Naka KK, Payne N et al. Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: the contribution of nitric oxide. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101(6):629-635.
- (348) Frangi AF, Laclaustra M, Lamata P. A registration-based approach to quantify flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery in ultrasound image sequences. *IEEE Trans Med Imaging* 2003; 22(11):1458-1469.
- (349) Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet* 2001; 358(9289):1257-1264.
- (350) Playford DA, Watts GF. Special article: non-invasive measurement of endothelial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25(7-8):640-643.
- (351) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2):257-265.

- (352) Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995; 268(4 Pt 2):H1397-H1404.
- (353) Diretrizes Brasileiras para o Tratamento de Dislipidemia. *Arquivos Bras. Cardiol.* 77 supl.3. 2001.
Ref Type: Generic
- (354) Stein JH. Dyslipidemia in the era of HIV protease inhibitors. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45(4):293-304.
- (355) Mooser V, Carr A. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidaemia in HIV disease. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12(3):313-319.
- (356) Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349(21):1993-2003.
- (357) Friis-Moller N, Weber R, Reiss P et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003; 17(8):1179-1193.
- (358) Depairon M, Chessex S, Sudre P et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals--focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001; 15(3):329-334.
- (359) Stein JH. Dyslipidemia in the era of HIV protease inhibitors. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45(4):293-304.
- (360) Barbaro G. HIV infection, highly active antiretroviral therapy and the cardiovascular system 22. *Cardiovasc Res* 2003; 60(1):87-95.
- (361) Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 348(8):702-710.
- (362) Calza L, Manfredi R, Farneti B, Chiodo F. Incidence of hyperlipidaemia in a cohort of 212 HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-based antiretroviral therapy 50. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22(1):54-59.
- (363) Carr A, Hudson J, Chuah J et al. HIV protease inhibitor substitution in patients with lipodystrophy: a randomized, controlled, open-label, multicentre study 222. *AIDS* 2001; 15(14):1811-1822.
- (364) Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995; 268(4 Pt 2):H1397-H1404.
- (365) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2):257-265.
- (366) Depairon M, Chessex S, Sudre P et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals--focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001; 15(3):329-334.
- (367) Doshi SN, Naka KK, Payne N et al. Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: the contribution of nitric oxide. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101(6):629-635.

- (368) Frangi AF, Laclaustra M, Lamata P. A registration-based approach to quantify flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery in ultrasound image sequences. *IEEE Trans Med Imaging* 2003; 22(11):1458-1469.
- (369) Friis-Moller N, Weber R, Reiss P et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003; 17(8):1179-1193.
- (370) Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349(21):1993-2003.
- (371) Moyle G, Carr A. HIV-associated lipodystrophy, metabolic complications, and antiretroviral toxicities
205. *HIV Clin Trials* 2002; 3(1):89-98.
- (372) Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet* 2001; 358(9289):1257-1264.
- (373) Playford DA, Watts GF. Special article: non-invasive measurement of endothelial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25(7-8):640-643.
- (374) Stein JH. Dyslipidemia in the era of HIV protease inhibitors. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45(4):293-304.
- (375) Hui DY. Effects of HIV protease inhibitor therapy on lipid metabolism. *Prog Lipid Res* 2003; 42(2):81-92.
- (376) Lewis W. AIDS: cardiac findings from 115 autopsies. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 32(3):207-215.
- (377) Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Gynecomastia, lipodystrophy syndrome, and dyslipidemia occurring or worsening during antiretroviral regimens other than protease inhibitor-based ones. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35(1):99-102.
- (378) Moyle G, Carr A. HIV-associated lipodystrophy, metabolic complications, and antiretroviral toxicities
205. *HIV Clin Trials* 2002; 3(1):89-98.
- (379) Nolan D, Reiss P, Mallal S. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection: a review of selected topics
15. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4(2):201-218.
- (380) van LF, Huisamen CB, Badaro R et al. Plasma HIV-1 RNA decline within the first two weeks of treatment is comparable for nevirapine, efavirenz, or both drugs combined and is not predictive of long-term virologic efficacy: A 2NN substudy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(3):296-300.
- (381) Grubb J, Dejam D, Voell et al. The Effect of Lopinavir-Ritonavir (LPVr) on Endothelial Function in Healthy Volunteers

³. 13TH conference on Retrovirus and opportunistic infections [13], 742. 2006. CROI.
Ref Type: Generic
- (382) Nolan D, Watts GF, Herrmann SE, French MA, John M, Mallal S. Endothelial function in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy: does immune competence affect cardiovascular risk? *QJM* 2003; 96(11):825-832.

- (383) Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 104(3):257-262.
- (384) Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(2):471-476.
- (385) Breuckmann F, Neumann T, Kondratieva J et al. Dilated cardiomyopathy in two adult human immunodeficiency positive (HIV+) patients possibly related to highly active antiretroviral therapy (HAART). *Eur J Med Res* 2005; 10(9):395-399.
- (386) Chauhan A, More RS, Mullins PA, Taylor G, Petch C, Schofield PM. Aging-associated endothelial dysfunction in humans is reversed by L-arginine. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(7):1796-1804.
- (387) Cotter BR, Torriani FJ. Cardiovascular effects of antiretroviral therapy and noninvasive assessments of cardiovascular disease in HIV infection
3. *Cardiovasc Toxicol* 2004; 4(3):281-286.
- (388) Nolan D, Watts GF, Herrmann SE, French MA, John M, Mallal S. Endothelial function in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy: does immune competence affect cardiovascular risk? *QJM* 2003; 96(11):825-832.
- (389) de JS, Lilien MR, Bakker HD, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES. Family history of cardiovascular events and endothelial dysfunction in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002; 163(1):193-197.
- (390) Katz SD, Yuen J, Bijou R, LeJemtel TH. Training improves endothelium-dependent vasodilation in resistance vessels of patients with heart failure. *J Appl Physiol* 1997; 82(5):1488-1492.
- (391) Tousoulis D, Antoniades C, Stefanadis C. Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and non-invasive techniques. *Heart* 2005; 91(4):553-558.
- (392) Friis-Moller N, Weber R, Reiss P et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003; 17(8):1179-1193.
- (393) Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 348(8):702-710.
- (394) .El-Sadr W RPDWS. Relationship between prolonged exposure to combination ART and myocardial infarction: effect of sex, age, and lipid changes. February 22-25, 2005 , abstract 42. 2005. CROI.
Ref Type: Generic
- (395) Frangi AF, Laclaustra M, Lamata P. A registration-based approach to quantify flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery in ultrasound image sequences. *IEEE Trans Med Imaging* 2003; 22(11):1458-1469.
- (396) Lage SG, Kopel L. Arterial elastic properties: comparison of results and units. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20(4):1046-1047.

- (288) Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Smoking correlates with flow-mediated brachial artery vasoactivity but not cold pressor vasoactivity in men with coronary artery disease. *Int J Card Imaging* 1998; 14(1):11-17.
- (289) Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995; 268(4 Pt 2):H1397-H1404.
- (290) Stamatelopoulos KS, Kalpakos D, Protogerou AD et al. The combined effect of augmentation index and carotid intima-media thickness on cardiovascular risk in young and middle-aged men without cardiovascular disease. *J Hum Hypertens* 2006.
- (291) Chauhan A, More RS, Mullins PA, Taylor G, Petch C, Schofield PM. Aging-associated endothelial dysfunction in humans is reversed by L-arginine. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(7):1796-1804.
- (292) Leung HS, Leung FP, Yao X et al. Endothelial mediators of the acetylcholine-induced relaxation of the rat femoral artery. *Vascul Pharmacol* 2006.
- (293) Lage SG, Kopel L. Arterial elastic properties: comparison of results and units. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20(4):1046-1047.
- (294) Lage SG, Polak JF, O'Leary DH, Creager MA. Relationship of arterial compliance to baroreflex function in hypertensive patients. *Am J Physiol* 1993; 265(1 Pt 2):H232-H237.
- (295) Lage SG, Kopel L, Monachini MC et al. Carotid arterial compliance in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 74(7):691-695.
- (296) Chauhan A, More RS, Mullins PA, Taylor G, Petch C, Schofield PM. Aging-associated endothelial dysfunction in humans is reversed by L-arginine. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(7):1796-1804.
- (297) Kopel L, Tarasoutchi F, Medeiros C, Carvalho RT, Grinberg M, Lage SG. Arterial distensibility as a possible compensatory mechanism in chronic aortic insufficiency. *Arq Bras Cardiol* 2001; 77(3):258-265.
- (298) Chauhan A, More RS, Mullins PA, Taylor G, Petch C, Schofield PM. Aging-associated endothelial dysfunction in humans is reversed by L-arginine. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(7):1796-1804.
- (299) Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet* 2001; 358(9289):1257-1264.
- (300) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2):257-265.
- (301) Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995; 268(4 Pt 2):H1397-H1404.
- (302) Frangi AF, Laclustra M, Lamata P. A registration-based approach to quantify flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery in ultrasound image sequences. *IEEE Trans Med Imaging* 2003; 22(11):1458-1469.
- (303) Playford DA, Watts GF. Special article: non-invasive measurement of endothelial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25(7-8):640-643.

- (397) Playford DA, Watts GF. Special article: non-invasive measurement of endothelial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25(7-8):640-643.
- (398) Tousoulis D, Antoniades C, Stefanadis C. Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and non-invasive techniques. *Heart* 2005; 91(4):553-558.
- (399) Sejda T, Pit'ha J, Svandova E, Poledne R. Limitations of non-invasive endothelial function assessment by brachial artery flow-mediated dilatation. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005; 25(1):58-61.
- (400) Playford DA, Watts GF. Special article: non-invasive measurement of endothelial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25(7-8):640-643.
- (401) Leeson P, Thorne S, Donald A, Mullen M, Clarkson P, Deanfield J. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. *Heart* 1997; 78(1):22-27.
- (402) Fantoni M, Autore C, Del BC. Drugs and cardiotoxicity in HIV and AIDS 11. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 946:179-199.
- (403) Fauci AS. HIV and AIDS: 20 years of science. *Nat Med* 2003; 9(7):839-843.
- (404) Calza L, Manfredi R, Chiodo F. [Lipodystrophy and lipid metabolism alterations in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy (HAART)]. *Recenti Prog Med* 2004; 95(5):265-275.
- (405) Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53(1):10-14.
- (406) Hui DY. Effects of HIV protease inhibitor therapy on lipid metabolism. *Prog Lipid Res* 2003; 42(2):81-92.
- (407) Stein JH. Dyslipidemia in the era of HIV protease inhibitors. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45(4):293-304.
- (408) Calza L, Manfredi R, Chiodo F. [Lipodystrophy and lipid metabolism alterations in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy (HAART)]. *Recenti Prog Med* 2004; 95(5):265-275.
- (409) Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53(1):10-14.
- (410) Hui DY. Effects of HIV protease inhibitor therapy on lipid metabolism. *Prog Lipid Res* 2003; 42(2):81-92.
- (411) Stein JH. Dyslipidemia in the era of HIV protease inhibitors. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45(4):293-304.
- (412) Barbaro G. HIV infection, highly active antiretroviral therapy and the cardiovascular system 22. *Cardiovasc Res* 2003; 60(1):87-95.
- (413) Barbaro G. HIV infection, highly active antiretroviral therapy and the cardiovascular system 22. *Cardiovasc Res* 2003; 60(1):87-95.

- (414) Mercie P, Thiebaut R, Lavignolle V et al. Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Ann Med* 2002; 34(1):55-63.
- (415) Depairon M, Chessex S, Sudre P et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals--focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001; 15(3):329-334.

ANEXO A- PUBLICAÇÃO DO ARTIGO I

MEDLINE

Anexo A-I Artigo Publicado

1: Braz J Infect Dis. 2006 Apr;10(2):139-45.

Endothelial function and cardiovascular diseases in HIV infected patient.

- **Andrade AC,**
- **Cotter BR.**

Medical School of Bahia, Salvador, BA, Brazil. anaadrade@terra.com.br

The HIV epidemic has dramatically changed the paradigm for the development of drug therapy in the last 15 years. The goal is now not only to provide an effective reduction of plasma viremia, but also to reconstitute the immune deficiency due to the progression of the disease. Significant problems with the metabolism of sugars and lipids lead to the appearance of well-documented disorders such as insulin resistance, abnormalities in lipid metabolism and lipodystrophy in those patients on prolonged therapy with antiretrovirals. The question of whether or not HAART-associated lipid disorders contribute to the premature development of coronary artery disease is of major importance for the HIV community. Endothelial injury is associated with disease-related biochemical abnormalities that are implicated in HIV pathogenesis. The exploration of endothelial function began in the early 1980s at the start of the epidemic. The study of endothelial function in HIV infection and its modifications by HAART is an exciting new field in clinical research; in this review the available information on cardiovascular diseases associated with HIV infection and its treatment are discussed.

Endothelial Function and Cardiovascular Diseases in HIV Infected Patient

Ana Cristina O. Andrade¹ and Bruno R. Cotter²

¹Medical School of Bahia, Salvador, BA, Brazil; ²University California San Diego, California, USA

The HIV epidemic has dramatically changed the paradigm for the development of drug therapy in the last 15 years. The goal is now not only to provide an effective reduction of plasma viremia, but also to reconstitute the immune deficiency due to the progression of the disease. Significant problems with the metabolism of sugars and lipids lead to the appearance of well-documented disorders such as insulin resistance, abnormalities in lipid metabolism and lipodystrophy in those patients on prolonged therapy with antiretrovirals. The question of whether or not HAART-associated lipid disorders contribute to the premature development of coronary artery disease is of major importance for the HIV community. Endothelial injury is associated with disease-related biochemical abnormalities that are implicated in HIV pathogenesis. The exploration of endothelial function began in the early 1980s at the start of the epidemic. The study of endothelial function in HIV infection and its modifications by HAART is an exciting new field in clinical research; in this review the available information on cardiovascular diseases associated with HIV infection and its treatment are discussed.

Key Words: Human immunodeficiency virus, endothelial dysfunction, endothelial adhesion molecules, antiretroviral therapy, cardiovascular risk factors, atherosclerosis, coronary heart disease.

HIV epidemic has dramatic changed the paradigm for the development of drug therapy in the last 15 years [1]. Goals are not only to provide an efficacious reduction on plasma viremia, but also attempt to reconstitution of the immunodeficiency following the progression of HIV infection [2,3]. Potent enzyme inhibitors of the HIV life's cycle became available in the decade of 90's [4]. Several trials and cohort of patients receiving the combination of such inhibitors had documented a dramatic changed in the natural course of HIV infection [5-8].

Nevertheless, in the early 2000's the anticipated adverse reaction of the antiretroviral following prolonged required continuously and in interrupt of its uses, started to challenge the goals of the, highly active antiretroviral therapy (HAART) [3,9,10].

Serious interaction with the metabolism of sugar and lipids lead to the appearance of well-documented disorders such as insulin resistance, abnormalities in lipid metabolism and lipodystrophy, particularly associated with protease-inhibitors [11-18]. Consequently premature coronary diseases and other cardiovascular disorder have been documented associated to the use of ARV drugs [19-21]. Despite of documentation of myocardial infarct and high rate of atherosclerosis and cardiovascular diseases in HIV infected patients associated with HAART prospective observational study reported the incidence of myocardial infarction increased, relative risk was 1.26 (95% CI 1.12 to 1.41), directly with longer exposure with antiretroviral therapy in HIV-infected patients [22]. However, studies have shown conflicting data regarding myocardial

infarct [23-26]. It is debating the true mechanism of link between HIV, use of ARV and clinical outcome [2,27-29]. One possible mechanism it has been proposed is the cholesteryl ester accumulation in macrophages independent of dyslipidaemia. In murine model protease inhibitors are documented to regulating CD-36 leading to the induction of atherosclerosis [30]. Others proposed mechanism are related to PIs inhibition of human proteins that are involved in lipid metabolism including aspartyl proteases, which have homology to catalytic site of HIV-1 protease, to which all PIs bind. One such protein is the LDL receptor-related protein (LRP), suggests that PI-associated lipid abnormalities may be partly accounted for by reduced clearance of LRP ligands [31,32]. On the other hand, in the mouse, conditional liver-specific disruption of LRP is only associated with hyperlipidaemia after complete disruption of the LDL receptor, suggesting that LDL receptor fully compensates for the lack of LRP in these animals. Moreover, clearance of triglycerides-rich particles does not seem to be impaired in PI-treated mice [33,34].

Also it is possible that, strong activation in the liver of lipogenic genes that are under the control of sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1c also termed as adipocyte determination and differentiation factor 1 [35]. In these particular experiments, the abundance of SREBP protein in the nucleus of liver cells was increased in ritonavir treated animals [36]. This mechanism may also account for retarded degradation of apolipoprotein B-100 within the cells, and may thus indirectly contribute to overproduction of VLDL particles [37,38]. Microorganism are studied for their role in inducing an inflammatory response in endothelial cells (such as *Chlamydia pneumoniae*, cytomegalovirus, herpes simplex virus and Epstein-Barr virus), and recently HIV has been documented to interact with endothelial cells membrane to initiate inflammatory and biochemical intracellular reactions [39]. Atherosclerosis is a consequence of infection-triggered endothelial damage [40].

Received on 07 December 2005; revised 17 March 2006.

Address for correspondence: Dr. Ana Cristina O. Andrade. E-mail: anaandrade@terra.com.br E-mail: bcotter@ucsd.edu

The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2006;10(2):139-145.
© 2006 by The Brazilian Journal of Infectious Diseases and Contexto Publishing. All rights reserved.

The question of whether or not HAART-associated lipid disorders contribute to the premature development of coronary artery disease is of major importance for the HIV community and this concern has been substantiated by a series of reports on PI-treated HIV-infected patients who experienced unexplained cardiovascular events [41-46]. Even though HIV infection and HAART are associated with dyslipidaemia, current data do not indicate that PIs are independently associated with an increased risk for cardiovascular morbidity and mortality [24,47].

Endothelial Cell Function and HIV

It is well established that predisposing to thrombosis, leukocyte adhesion, and smooth muscle cell proliferation plays a pivotal role in the development, progression, and clinical manifestations of atherosclerosis [39,40,48-50]. Endothelium is involved in important homeostatic mechanisms of non-thrombotic vascular surfaces, vascular tone regulation and immunomodulation [39,51]. Several different clinical conditions, such as, hypertension, dyslipidaemia, diabetes mellitus, contribute to endothelial dysfunction thought to be a major link between infection, inflammation and atherosclerosis [39,51-55].

The HIV epidemic introduces a new agent that has been associated with endothelial dysfunction [56,57]. Several observations in pathophysiologic studies in humans and animals led to the formulation of the response-to-injury hypothesis of atherosclerosis, which initially proposed that endothelial denudation was the first step in atherosclerosis [52].

Injured endothelium lead to localized inflammatory response of which the direct consequence is the occurrence of occlusive thrombotic events mediated by leukocyte recruitment, platelet adhesion and aggregation, blood clotting activation and fibrinolysis derangement [40,51]. Endothelial injury is associated with disease-related biochemical abnormalities that are implicated in HIV pathogenesis. For instance, entry of virus into endothelial cells could possibly occur through CD₄ antigen, galactosyl-ceramide receptors [40,51,58-60], or chemokine receptors [61-63]. Endothelial activation may also occur either by cytokines secreted in response to mononuclear or adventitial cell activation by HIV virus or by the effects of gp120 and Tat, both secreted HIV-associated proteins, on endothelium [64,65].

Intercellular adhesion molecule (sICAM-1) and P-selectin are documented factors implicated in myocardial infarction and atherosclerosis [52]. High levels of this adhesion molecules represent early markers of the development of atherosclerosis [66,67]. Of interest, beside soluble adhesion molecules, other factors such as fibrinolytic factors, tissue plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) have also been considered to be markers of endothelial dysfunction [68-70].

Endothelial function begins to be explored in HIV infected patients in the early 1980s since HIV epidemic started [71-73]. Increased levels of soluble adhesion molecules was documented in different stages of HIV [66,67,74,75].

HIV protease inhibitors have been successfully used against HIV infection, many metabolic side effects and premature cardiovascular diseases are often associated with this therapy [13,76-78]. In experimental model human endothelial cells treated with ritonavir showed a significant decrease in cell viability and an increase in cytotoxicity in a time- and dose-dependent fashion. Mitochondrial DNA was also substantially damaged with ritonavir treatment by long polymerase chain reaction analysis. HIV protease inhibitor ritonavir at concentrations near clinical plasma levels is able to directly cause endothelial mitochondrial DNA damage and cell death mainly through necrosis pathways but not through apoptosis [79]. Other observations with protease inhibitors alone on vascular function, was the administration of the protease inhibitor, indinavir, resulting in impaired endothelium function by measure of leg blood flow responses to intra-arterial infusions of methacholine chloride, sodium nitroprusside and N^G-mono-methyl-L-arginine (L-NMMA). After 4 weeks of daily oral indinavir, they found that in the absence of HIV-infection, indinavir causes vascular dysfunction most likely at the level of endothelial nitric oxide production [80], and increased carotid intima thickness or atherosclerotic lesions [81].

Available Methods for Assessment of Endothelial Function

Endothelial function assessment could be performed either invasively or non invasively [82-85]. Non-invasive models include study of biomarkers that are present on the surface of endothelial cells or are expressed in response to several stimuli and have an important role in the process of leukocyte rolling, firm adhesion and transendothelial migration, biomarkers are either present on the surface of endothelial cells or are expressed in response to several stimuli and have an important role in the process of leukocyte rolling, firm adhesion and transendothelial migration [52,66,67]. Soluble CAMs are considered reliable biomarkers of atherosclerosis development and severity and to add to the predictive value of classic risk factors for coronary artery disease in healthy individuals and in patients [86]. Another non-invasive technique is the use of ultrasonography to assess the degree of flow-mediated dilatation (FMD) of the brachial artery following an ischaemic stimulus [25,87]. Endothelial function at the brachial artery provides a surrogate measure of the coronary circulation and a correlate of the severity of coronary artery disease [25,87,88]. Accordingly, abnormal brachial artery endothelial function has been associated with a wide spectrum of cardiovascular risk factors, including dyslipidaemia, smoking, diabetes and hypertension [88-91]. Endothelial dysfunction is considered the key step in the development of atherosclerosis and it is

known to be an early predictor of future cardiovascular events in patients without and with known cardiovascular disease [92-95].

Another approach to study endothelial function is to assess invasively, by studying blood flow responses, either intracoronary or intra-arterial, to infusions of metacholine chloride, sodium nitroprusside and N^o-mono-methyl-L-arginine (L-NMMA) [91].

Clinical Assessment of Endothelium in HIV Infection

Alternatively to the invasive measurement of endothelial function derived from direct infusions of the above mentioned agents into the arteries, one can use a less invasive method of indirect assessment using the technique of post ischemic flow-mediated dilation.

Stein et al. reported a cross sectional study involving 37 HIV infected patients on antiretroviral therapy (22 subjects were on protease inhibitors containing regimen and 15 were on PI-sparing regimen). They found that endothelial function was impaired in HIV infected subjects on PI-containing regimen and HIV infected patients with no ARV use had a normal FMD and they concluded that protease inhibitors are associated with atherogenic lipoprotein changes and with endothelial dysfunction [98]. Two recent studies on the effect of statins on endothelial functions and lipid profile in HIV infected patients receiving protease inhibitors, showed that pravastatin reduced concentrations of atherogenic lipoproteins and that endothelial function tended to increase in patients receiving pravastatin; however, the difference between treatment regimen was not statically significant [98-100].

In order to determine the impact of HIV infection and antiretroviral therapy on markers of early vascular disease in children, Charakida et al. [101] studied 83 HIV-infected children (56 had taken HAART, of whom 31 received a regimen containing protease inhibitors; 27 were never treated and a control group of 59 healthy children). Carotid intima-media thickness (IMT) and endothelial function were measured by brachial artery flow-mediated dilatation (FMD). Children exposed to protease inhibitors had greater IMT compared with both non-PI-treated children and untreated children ($p=0.02$). FMD was also significantly reduced in HIV-infected children compared with control subjects ($p=0.02$). Comparisons of different treatment exposure groups revealed that endothelial function was impaired by a mean of 3.6% (95% CI, 1.8 to 5.3; $p<0.001$) for children exposed to PIs compared with untreated children and by a mean of 1.8% (95% CI, 0.01 to 3.5; $p=0.05$) compared with non-PI-treated patients. This study demonstrates that structural and functional changes of the vasculature are already present during childhood in HIV-infected children and these changes were most pronounced in children receiving protease inhibitors, but were also observed in non-protease inhibitors treated and untreated

children and the findings of the study support a role for both HIV infection itself and ART, particularly protease inhibitors, in the pathogenesis of early vascular disease, likely to be relevant to future clinical atherosclerosis [101]. Stein et al., recently, presented preliminary data from a prospective, randomized, multicenter substudy (A5152s) to evaluate the effects of antiretroviral therapy on endothelial function in treatment-naïve HIV infected individuals. Patients in the parent study, A5142, were randomly assigned to one of three antiretroviral regimens: efavirenz + 2 NRTI (PI sparing regimen); lopinavir/ritonavir + 2 NRTI (NNRTI sparing regimen); and lopinavir/ritonavir + efavirenz (NRTI sparing regimen). Endothelial function determined by flow-mediated vasodilatation was measured at baseline, week 4 and at week 24. Subjects included 82 HIV infected treatment naïve patients with a median age of 34 years. Prior to starting antiretroviral therapy, FMD was impaired. After 4 weeks of treatment, FMD had significantly improved by 1.1% ($p=0.003$) and the improvement was of similar magnitude in each arm. After 24 weeks of treatment, FMD had increased significantly by 1.9% ($p<0.001$) and it was of similar magnitude for each arm. This suggests that the use of three different antiretroviral regimens rapidly improved endothelial function in treatment naïve patients with HIV infections and that the benefits were similar regardless of antiretroviral regimen and they appeared as early as after 4 weeks and persisted at 24 weeks of treatment and they concluded that antiretroviral treatment in treatment-naïve patients improved vascular reactivity and it may decreased short term cardiovascular risks [56].

Conclusions

Endothelial dysfunction is associated with diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, tobacco use and other metabolic disorders and is a predictor of future cardiovascular events. Endothelial dysfunction has also been associated with HIV infection and HIV therapy.

Protease inhibitors, a main component of antiretroviral therapy, induce many deleterious metabolic effects, such as dyslipidemia, insulin resistance and other metabolic disorders and may expose HIV infected patients to an increase risk for coronary artery disease. Antiretroviral therapy may cause endothelial dysfunction by a direct effect on the endothelial cells or by indirect mechanisms, possibly in synergy with the HIV virus on endothelial cells, or through its effects upon the lipid and glucose metabolism. However, there are still conflicting results regarding the effects of HIV infection and its therapy on endothelial dysfunction, as assessed by brachial artery flow mediated vasodilatation, some showing a worsening and others showing improvement of endothelial function (Cotter B. Endothelial dysfunction in HIV infection, In press).

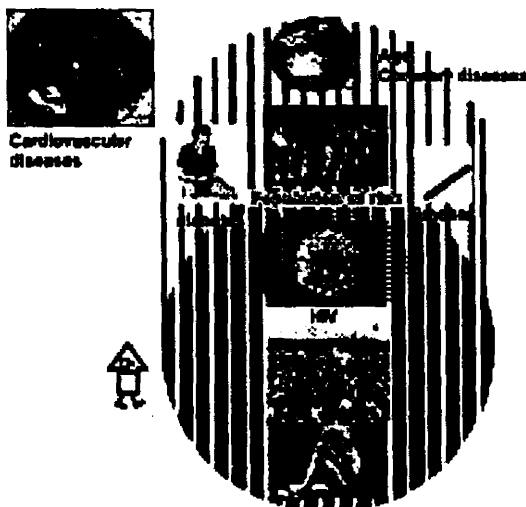
The introduction of highly active antiretroviral therapy has significantly improved the prognosis of HIV infected

patients with a dramatically reduction in both morbidity and mortality, with an improvement in patients' quality of life. However, in recent years, several clinical studies have hinted at an increased risk for cardiovascular disease (CAD), particularly among patients receiving protease inhibitors. Although the DAD Study Group found that the relative risk of cardiovascular disease increases with the duration of antiretroviral therapy, the absolute risk for cardiovascular disease remain low for most patients, except those with multiple traditional risk factors for coronary artery disease, and is far outweighed by the benefits of antiretroviral therapy in terms of reduced risks of AIDS and death in most HIV infected patients.

Traditional cardiovascular risk factors for CAD, including diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, tobacco use, sedentary life style, obesity and family history need to be assessed first in HIV infected patients. In the near future, it may be possible to draw a schematic (Figure 1) showing the distribution among the general population, in levels of being either close to or far from an undesirable cardiovascular event, based on traditional risk factors for CAD; however, at this time there are no conclusive data to support HIV infection and its therapy to be considered as a definite risk factor for coronary artery disease.

Antiretroviral therapies have been considered among the miracle drugs of recent decades with a significant reduction in both mortality and morbidity and improvement in quality of life for HIV infected patients and there must be unequivocal evidence that drastic changes in antiretroviral therapy are warranted. So far, no conclusive data regarding risks for cardiovascular events support drastic changes in antiretroviral therapy. Physicians taking care of HIV infected patients should first emphasize the need for modifications of the traditional risk factors for CAD, such as smoking cessation, diet and exercise and the need to treat hypertension and other metabolic disorders, before considering changes in antiretroviral therapy.

Figure 1. Hypothetical diagram of natural history of cardiovascular diseases



Acknowledgements

I am indebted to Dr. Roberto Badaro and Dr. Francesca Torriani for their critical review and insightful comments.

Reference

1. Fauci A.S. HIV and AIDS: 20 years of science. *Nat Med* 2003;9(7):839-43.
2. Nolan D., John M., Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome, part 2: concepts in aetiopathogenesis. *Antivir Ther* 2001;6(3):145-60.
3. Young B., Carmichael J.K., Johnson D., Mills T. PA update: DHHS guidelines for the treatment of HIV infection. *JAAPA* 2006;Suppl:3-13.:3-13.
4. Wynn G.H., Zapor M.J., Smith B.H., et al. Antiretrovirals, part 1: overview, history, and focus on protease inhibitors. *Psychosomatics* 2004;45(3):262-70.
5. Gottlieb M.S. AIDS - past and future. *N Engl J Med* 2001;344(23):1788-91.
6. Palella F.J., Jr., Delaney K.M., Moorman A.C., et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338(13):853-60.
7. Palella F.J., Jr., Oria-Knoll M., Chmiel J.S., et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD₄⁺ cell strata. *Ann Intern Med* 2003;138(8):620-6.
8. Sepkowitz K.A. AIDS - the first 20 years. *N Engl J Med* 2001;344(23):1764-72.
9. Johnson V.A., Brun-Vezinet F., Clotet B., et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: 2004. *Top HIV Med* 2004;12(4):119-24.
10. Wood E., Hogg R.S., Harrigan P.R., Montaner J.S. When to initiate antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults: a review for clinicians and patients. *Lancet Infect Dis* 2005;5(7):407-14.
11. Bartlett J.A., DeMasi R., Quinn J., et al. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001;15(11):1369-77.
12. Christeff N., Melchior J.C., Perronne C., et al. Lipodystrophy defined by a clinical score in HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy: correlation between dyslipidaemia and steroid hormone alterations. *AIDS* 1999;13(16):2251-60.
13. Hansen B.R., Haugaard S.B., Iversen J., et al. Impact of switching antiretroviral therapy on lipodystrophy and other metabolic complications: a review. *Scand J Infect Dis* 2004;36(4):244-53.
14. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS* 2003;17 Suppl 1:S141-S18.
15. Mallon P.W., Cooper D.A., Carr A. HIV-associated lipodystrophy. *HIV Med* 2001;2(3):166-73.
16. Moyle G., Carr A. HIV-associated lipodystrophy, metabolic complications, and antiretroviral toxicities. *HIV Clin Trials* 2002;3(1):89-98.
17. Martinez E., Blanco J.L., Arnaiz J.A., et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15(10):1261-8.

18. Calza L., Manfredi R., Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(1):10-4.
19. Friedl A.C., Tenhofer Jost C.H., Schalcher C., et al. Acceleration of confirmed coronary artery disease among HIV-infected patients on potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14(17):2790-2.
20. Karmochkine M., Raguin G. Severe coronary artery disease in a young HIV-infected man with no cardiovascular risk factor who was treated with indinavir. *AIDS* 1998;12(18):2499.
21. Passalaris J.D., Sepkowitz K.A., Glesby M.J. Coronary artery disease and human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2000;31(3):787-97.
22. Friis-Moller N., Sabin C.A., Weber R., et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349(21):1993-2003.
23. Mary-Krause M., Cotte L., Simon A., et al. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003;17(17):2479-86.
24. Klein D., Hurley L.B., Quesenberry C.P., Jr., Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30(5):471-7.
25. Currier J.S., Kendall M.A., Zackin R., et al. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS* 2005;19(9):927-33.
26. Bozzette S.A., Ake C.F., Tam H.K., et al. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;348(8):702-10.
27. Holmberg S.D., Moorman A.C., Williamson J.M., et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV. *Lancet* 2002;360(9347):1747-8.
28. Cheseaux J.J., Jotterand 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.
29. Barbaro G. HIV infection, highly active antiretroviral therapy and the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2003;60(1):87-95.
30. Dressman J., Kincer J., Matveev S.V., et al. HIV protease inhibitors promote atherosclerotic lesion formation independent of dyslipidemia by increasing CD36-dependent cholesteryl ester accumulation in macrophages. *J Clin Invest* 2003;111(3):389-97.
31. Liu N.Q., Lossinsky A.S., Popik W., et al. Human immunodeficiency virus type 1 enters brain microvascular endothelia by macropinocytosis dependent on lipid rafts and the mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *J Virol* 2002;76(13):6689-700.
32. Gujuluva C., Burns A.R., Pushkarsky T., et al. HIV-1 penetrates coronary artery endothelial cells by transcytosis. *Mol Med* 2001;7(3):169-76.
33. Rohlmann A., Gotthardt M., Hammer R.E., Herz J. Inducible inactivation of hepatic LRP gene by cre-mediated recombination confirms role of LRP in clearance of chylomicron remnants. *J Clin Invest* 1998;101(3):689-95.
34. Lenhard J.M., Croom D.K., Weiel J.E., Winegar D.A. HIV protease inhibitors stimulate hepatic triglyceride synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(12):2625-9.
35. Nguyen A.T., Gagnon A., Angel J.B., Sorisky A. Ritonavir increases the level of active ADD-1/SREBP-1 protein during adipogenesis. *AIDS* 2000;14(16):2467-73.
36. Andre P., Groettrup M., Klenerman P., et al. An inhibitor of HIV-1 protease modulates proteasome activity, antigen presentation, and T cell responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(22):13120-4.
37. Yamaguchi J., Gamble M.V., Conlon D., et al. The conversion of apoB100 low density lipoprotein/high density lipoprotein particles to apoB100 very low density lipoproteins in response to oleic acid occurs in the endoplasmic reticulum and not in the Golgi in McA RH7777 cells. *J Biol Chem* 2003;278(43):42643-51.
38. Liang J.S., Distler O., Cooper D.A., et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nat Med* 2001;7(12):1327-31.
39. Vallance P., Collier J., Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet* 1997;349(9062):1391-2.
40. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26.
41. Behrens G., Schmidt H., Meyer D., et al. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998;351(9120):1958.
42. Barthelemy O., Escaut L., Vayre F., et al. [Acute coronary syndromes in patients treated with HIV protease inhibitors]. *Presse Med* 2002;31(8):343-8.
43. Monsuez J.J., Gallet B., Escaut L., et al. Clinical outcome after coronary events in patients treated with HIV-protease inhibitors. *Eur Heart J* 2000;21(24):2079-80.
44. Gallet B., Pulik M., Genet P., et al. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998;351(9120):1958-9.
45. Vittecoq D., Escaut L., Merad M., et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *Adv Cardiol* 2003;40:151-62.
46. Vittecoq D., Escaut L., Chironi G., et al. Coronary heart disease in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral treatment era. *AIDS* 2003;17 Suppl 1:S70-S76.
47. Depairon M., Chessex S., Sudre P., et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals—focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001;15(3):329-34.
48. 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(7):700-5.
49. Silvestro A., Scopacasa F., Ruocco A., et al. Inflammatory status and endothelial function in asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2003;8(4):225-32.
50. Lekakis J.P., Papamichael C.M., Vemmos C.N., et al. Peripheral vascular endothelial dysfunction in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(3):541-6.
51. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002;105(5):546-9.

- Blankenberg S., Barbaux S., Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003;170(2):191-203.
- Sondergaard E., Moller J.E., Egstrup K. Relationship between vascular dysfunction in peripheral arteries and ischemic episodes during daily life in patients with ischemic heart disease and hypercholesterolemia 4. *Am Heart J* 2002;144(1):108-14.
- Tousoulis D., Charakida M., Stefanadis C. Endothelial function and inflammation in coronary artery disease. *Heart* 2005.
- Blann A.D., Taberner D.A. A reliable marker of endothelial cell dysfunction: does it exist? *Br J Haematol* 1995;90(2):244-8.
- Nolan D., Watts G.F., Herrmann S.E., et al. Endothelial function in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy: does immune competence affect cardiovascular risk? *QJM* 2003;96(11):825-32.
- Barbaro G., Klatt E.C. HIV infection and the cardiovascular system. *AIDS Rev* 2002;4(2):93-103.
- Cohen O.J., Kinter A., Fauci A.S. Host factors in the pathogenesis of HIV disease. *Immunol Rev* 1997;159:31-48.
- Banks W.A., Kastin A.J. Characterization of lectin-mediated brain uptake of HIV-1 GP120. *J Neurosci Res* 1998;54(4):522-9.
- Banks W.A., Akerstrom V., Kastin A.J. Adsorptive endocytosis mediates the passage of HIV-1 across the blood-brain barrier: evidence for a post-internalization coreceptor. *J Cell Sci* 1998;111(Pt 4):533-40.
1. Cohen O.J., Paolucci S., Bende S.M., et al. CXCR4 and CCR5 genetic polymorphisms in long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection: lack of association with mutations other than CCR5-Delta32. *J Virol* 1998;72(7):6215-7.
2. Moir S., Lapointe R., Malaspina A., et al. CD₄₀-Mediated induction of CD₄ and CXCR4 on B lymphocytes correlates with restricted susceptibility to human immunodeficiency virus type 1 infection: potential role of B lymphocytes as a viral reservoir. *J Virol* 1999;73(10):7972-80.
3. Ostrowski M.A., Justement S.J., Catanzaro A., et al. Expression of chemokine receptors CXCR4 and CCR5 in HIV-1-infected and uninfected individuals. *J Immunol* 1998;161(6):3195-201.
4. Lifson J.D., Reyes G.R., McGrath M.S., et al. AIDS retrovirus induced cytopathology: giant cell formation and involvement of CD₄ antigen. *Science* 1986;232(4754):1123-7.
5. Stefano G.B., Salzet M., Bilfinger T.V. Long-term exposure of human blood vessels to HIV gp120, morphine, and anandamide increases endothelial adhesion of monocytes: uncoupling of nitric oxide release. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31(6):862-8.
6. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J., Tracy R.P., Hennekens C.H. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97(5):425-8.
7. Ridker P.M., Hennekens C.H., Roitman-Johnson B., et al. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998;351(9096):88-92.
8. Ridker P.M., Vaughan D.E., Stampfer M.J., et al. Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet* 1993;341(8854):1165-8.
69. Tornvall P., Hamsten A., Hansson L.O., et al. Plasma C-reactive protein and lipoprotein levels, and progression of coronary artery disease after myocardial infarction treated with thrombolysis. *Cardiology* 2005;104(2):65-71.
70. Wiklund P.G., Nilsson L., Ardnor S.N., et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of stroke: replicated findings in two nested case-control studies based on independent cohorts. *Stroke* 2005;36(8):1661-5.
71. Teitel J.M., Shore A., McBarron J., et al. Endothelial cells modulate both T-cell-dependent and T-cell-independent plaque-forming cell generation *in vitro*. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;91(1):66-73.
72. Teitel J.M., Shore A., Read S.E., Schiavone A. Immune function of vascular endothelial cells is impaired by HIV. *J Infect Dis* 1989;160(3):551-2.
73. Lafeuillade A., Alessi M.C., Poizot-Martin I., et al. Endothelial cell dysfunction in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5(2):127-31.
74. Puppo F., Brenci S., Scudeletti M., et al. Elevated serum levels of circulating intercellular adhesion molecule-1 in HIV infection. *AIDS* 1993;7(4):593-4.
75. Seigneur M., Constans J., Blann A., et al. Soluble adhesion molecules and endothelial cell damage in HIV infected patients. *Thromb Haemost* 1997;77(4):646-9.
76. Stein J.H. Dyslipidemia in the era of HIV protease inhibitors. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45(4):293-304.
77. Fontas E., van L.F., Sabin C.A., et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *J Infect Dis* 2004;189(6):1056-74.
78. Barbaro G. Metabolic and cardiovascular complications of highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Curr HIV Res* 2006;4(1):79-85.
79. Zhong D.S., Lu X.H., Conklin B.S., et al. HIV protease inhibitor ritonavir induces cytotoxicity of human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(10):1560-6.
80. Shankar S.S., Dube M.P., Gorski J.C., et al. Indinavir impairs endothelial function in healthy HIV-negative men. *Am Heart J* 2005;150(5):933.
81. Rhew D.C., Bernal M., Aguilar D., et al. Association between protease inhibitor use and increased cardiovascular risk in patients infected with human immunodeficiency virus: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2003;37(7):959-72.
82. Corretti M.C., Plotnick G.D., Vogel R.A. Correlation of cold pressor and flow-mediated brachial artery diameter responses with the presence of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;75(12):783-7.
83. Corretti M.C., Plotnick G.D., Vogel R.A. The effects of age and gender on brachial artery endothelium-dependent vasoactivity are stimulus-dependent. *Clin Cardiol* 1995;18(8):471-6.
84. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288(5789):373-6.
85. Vanhoutte P.M. Endothelial control of vasomotor function: from health to coronary disease. *Circ J* 2003;67(7):572-5.
86. Davies M.J., Gordon J.L., Gearing A.J., et al. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *J Pathol* 1993;171(3):223-9.

87. Adams M.R., Nakagomi A., Keech A., et al. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation* 1995;92(8):2127-34.
88. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Bull C., et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(6):1468-74.
89. Constans J., Marchand J.M., Conri C., et al. Asymptomatic atherosclerosis in HIV-positive patients: A case-control ultrasound study. *Ann Med* 1995;27(6):683-5.
90. Corretti M.C., Plotnick G.D., Vogel R.A. Smoking correlates with flow-mediated brachial artery vasoactivity but not cold pressor vasoactivity in men with coronary artery disease. *Int J Card Imaging* 1998;14(1):11-7.
91. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J., et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(2):257-65.
92. Gokce N., Keaney J.F., Jr., Hunter L.M., et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(10):1769-75.
93. Neumann T., Kondratieva J., Eggebrecht H., et al. [Coronary heart disease associated with the use of highly active antiretroviral therapy (HAART). A case report and review]. *Herz* 2005;30 (6):504-9.
94. Neunteufl T., Heher S., Kostner K., et al. Contribution of nicotine to acute endothelial dysfunction in long-term smokers. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(2):251-6.
95. Schachinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101(16):1899-906.
96. Faulx M.D., Wright A.T., Hoit B.D. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J* 2003;145(6):943-51.
97. Morgan E.E., Faulx M.D., McElfresh T.A., et al. Validation of echocardiographic methods for assessing left ventricular dysfunction in rats with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287(5):H2049-H53.
98. Stein J.H., Klein M.A., Bellehumeur J.L., et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;104(3):257-62.
99. Hurlimann D., Chenevard R., Ruschitzka F., et al. Effects of statins on endothelial function and lipid profile in HIV infected persons receiving protease inhibitor-containing anti-retroviral combination therapy: a randomised double blind crossover trial. *Heart* 2006;92(1):110-2.
100. Stein J.H., Merwood M.A., Bellehumeur J.L., et al. Effects of pravastatin on lipoproteins and endothelial function in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Am Heart J* 2004;147(4):E18.
101. Charakida M., Donald A.E., Green H., et al. Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children: impact of disease and antiretroviral therapy. *Circulation* 2005;112(1):103-9.

ANEXO B- SUBMISSÃO DO ARTIGO II

Anexo A-II Artigo submetido para Publicação

DR. Roberto Badaro
La Jolla, California
UNITED STATES
E-mail: rbadaro@ucsd.edu
Fax: 858-822-5362

Dear DR. Badaro,

Title: Cross-sectional Study of Endothelial function in HIV-infected patients in Brazil.
Article type: Original paper

Thank you for submitting your paper to AIDS. We recognise the importance of quick publication for all papers in this field and will endeavour to send you the Editors' response regarding the suitability of your paper as soon as possible. All papers accepted for publication in AIDS automatically appear in the next available issue of the journal.

Thank you for giving us this opportunity to review your paper. We will contact you again as soon as a decision has been reached.

Yours sincerely

Ed Burleigh
Editorial Coordinator
AIDS Editorial Office
E-mail: aids@lww.co.uk



DIVISION OF INFECTIOUS DISEASES
DEPARTMENT OF MEDICINE
SCHOOL OF MEDICINE

STEIN CLINICAL RESEARCH BUILDING
UNIVERSITY OF CALIFORNIA, SAN DIEGO
MAILCODE (0711)
9500 GILMAN DRIVE
LA JOLLA, CA 92093-0711
Phone: 858-822-0333
FAX: 858-822-5362

RE: Cross-sectional Study of Endothelial function in HIV-infected patients in Brazil.

**Ana Cristina Andrade¹; Ana Marice Ladeia¹; Eduardo M. Netto²; Amanda Mascarenhas¹; Bruno Cotter³
Constance A. Benson³ and Roberto Badaró^{2,3}**

Word Count: 2,607

Dear Dr. J.P. Phair

On behalf of my co-authors, I am submitting the enclosed material for possible publication in **AIDS**. It has not been submitted for publication nor has it been published in whole or in part elsewhere. I attest to the fact that all authors listed on the title page have read the manuscript, attest to the validity and legitimacy of the data and its interpretation, and agree to its submission to **AIDS**.

Possible conflicts of interest, sources of financial support, corporate involvement, patent holdings, etc. for each author are disclosed on the attached Checklist or in an accompanying letter. Copyright transfer and the signatures of all authors will be requested prior to publication of accepted manuscripts.

Sincerely yours,

A handwritten signature in black ink that reads "Badaró".

Roberto Badaro, MD; PhD
Professor of Infectious Diseases
Federal University of Bahia Brazil
Visiting Research Professor
University of California San Diego
Division of Infectious Diseases
Office phone (858) 822-0378
Fax (858) 822-5362
Cell phone (858) 200-5918

e-mail rbadaro@ucsd.edu

Editorial Manager(tm) for AIDS
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: Cross-sectional Study of Endothelial function In HIV-infected patients in Brazil.

Article Type: Original paper

Section/Category:

Keywords: : HIV; HAART; endothelium function; CAD risk factors

Corresponding Author: DR. Roberto Badaro, MD., PhD

Corresponding Author's Institution: University of California San Diego

First Author: Ana Cristina O Andrade, MD

Order of Authors: Ana Cristina O Andrade, MD; Ana M Ladela, MD; Eduardo M Netto, MD, PhD; Amanda Mascarenhas, Medical Student; Bruno Cotter, MD; Constance A Benson, MD; Roberto Badaro, MD., PhD

Manuscript Region of Origin:

Abstract

Objective: Antiretroviral therapy (ART) in HIV-infected patients has been associated with an increased risk of cardiovascular disease. This study evaluates vascular endothelial dysfunction of the peripheral circulation in Brazilian HIV-infected subjects on ART or naïve to ART compared to a control group matched for age and body mass index (BMI).

Design: We performed a cross-sectional comparative study to measure post-ischemic peak flow-mediated dilatation of the brachial artery (FMD) and the response to glyceryl trinitrate (GNT) in HIV-infected patients and healthy controls in Salvador, Bahia, Brazil.

Methods: Endothelial vasomotor function was evaluated by assessing brachial artery flow -mediated dilation (FMD). Forty-four HIV-infected individuals (33 ARV-treated and 11 ART-naïve) were compared to 25 healthy controls matched for age and BMI.

Results: FMD % was significantly lower for the ART- experienced patients compared to the ART-naïve and was also significantly different from controls (ART-experienced $8.2 \pm 6.0\%$ vs. $19.3 \pm 4.8\%$ vs. $23.3 \pm 6.1\%$), respectively ($P < 0.0001$). The cholesterol, triglyceride, uric acid and ALT levels were significantly higher in the ART group compared to the ART-naïve and controls ($P < 0.028$), however, linear regression analysis revealed an association of the dependent variable endothelial dysfunction only with ARV treatment ($p=0.02$).

Conclusions: Endothelial dysfunction was associated with ARV therapy in HIV – infected patients, but was independent of PI-containing regimen and dyslipidaemia. This dysfunction may contribute to risk for HIV-associated atherosclerosis.

Cross-sectional Study of Endothelial function in HIV-infected patients in Brazil.

Ana Cristina O. Andrade¹; Ana Marice Ladeia¹; Eduardo M. Netto²; Amanda Mascarenhas¹; Bruno Cotter³ Constance A. Benson³ and Roberto Badaró^{2,3}

1 Bahian School of Medicine and Public Health, Bahia - Brazil

2-Federal University of Bahia - Brazil

3-University of California San Diego, California, USA

Running head title: HIV –infected patients' Endothelial function

Correspondence to: **Roberto Badaro, MD;PhD**

e-mail: rbadaro@ucsd.edu

Stein Clinical Research Building

9500, Gilman Drive

La Jolla, California 92093-0711

USA

Work phone: (858) 822-0378

Fax: (858) 822-5362

This work was supported by the Fundação Bahiana para Desenvolvimento e Ciência,

Salvador,Bahia,Brazil.

Introduction

Antiretroviral combination therapy has profoundly altered both the course and prognosis of disease in HIV-infected persons [1]. Whereas the advent of protease inhibitor-containing antiretroviral regimens was associated with a dramatic decrease in morbidity and mortality and with improved quality of life for HIV-infected treated patients, long term adverse reactions have been linked to metabolic changes such as insulin resistance, abnormalities in lipid metabolism, lipodystrophy and increased risk of myocardial infarction and coronary artery calcification [2]. Among the most robust prospective observational cohort studies is the D:A:D cohort, which recently demonstrated an increased incidence of myocardial infarction in HIV-infected persons receiving protease inhibitor or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor based regimens [3]. The mechanisms involved in atherogenesis in HIV-infected populations leading to this finding remain elusive [4-6]. It has been demonstrated in murine and human studies that antiretroviral drugs induce endothelial dysfunction [7, 8]. Several clinical studies found endothelial function to be impaired in HIV-infected persons on protease inhibitor-containing regimens.[9-11]. Also, correlation between CD4+ cell counts , viral load and flow-mediated dilation, supports the notion of infection/inflammation and ARV drugs as factors associated with endothelial dysfunction [12, 13]. A significantly lower percentage of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery measured by high-resolution ultrasound has been shown in HIV infected individuals[14, 15] Also, impaired flow-mediated dilation was already detected in HIV-infected children, independent of antiretroviral therapy [16]. Recently, two studies have documented that

endothelial dysfunction is associated with either high HIV load independent of protease inhibitor -therapy [17] or with ARV treatment even in HIV-infected individuals with low risk for cardiovascular disease based on risk factor analysis [18].

This paper presents a cross-sectional study of endothelial function in HIV-infected patients who were on antiretroviral therapy or were naïve to ARV treatment compared with healthy controls matched for age and body mass index (BMI) in Brazil.

Methods

Study design

We performed a cross-sectional comparative study to measure post-ischemic peak flow-mediated dilatation of the brachial artery (FMD) and the response to glyceryl trinitrate (GNT) in HIV-infected patients and healthy controls in Salvador, Bahia, Brazil.

Study population

A total of 150 HIV-infected individuals were screened to enroll 44 eligible participants in the study (33 ARV-treated and 11 naïve) according to pre-specified inclusion and exclusion criteria; 25 healthy controls matched for age and body mass index were also recruited.

HIV-infected participants were included if they were adult patients with a confirmed diagnosis of HIV; aged 18-56 years old; antiretroviral treatment (ART) naïve or on continuous treatment with highly active antiretroviral therapy (HAART) (defined as at

least 3 antiretroviral [ARV] drugs from at least two ARV classes) for at least 6 months; and a Karnofsky performance status of at least 80 %[19].

Exclusion criteria included at least one of the following conditions: previous history of cardiopathy; hypertensive disease (diastolic pressure > 90 mmHg, systolic >140 mmHg); thyroid dysfunction; use of anovulatory agents; severe liver disease; presence of sustained arrhythmia; chronic pulmonary obstructive diseases; diabetes mellitus; renal failure; major systemic illness; current use of hormone therapy or lipid-lowering drugs; hemoglobin levels ≤ 8.0 g/dL; body mass index ≥ 30 Kg/ m². Also, patients were excluded if they had evidence of any inflammatory condition at the testing was performed, were current smokers or had a family history of premature coronary artery disease. Lastly, patients with low quality FMD testing for which the result was not interpretable or patients unable to comply with the full requirements of testing were excluded from analyses. A control group of 25 healthy individuals with normal lipid levels and matched for age and BMI was also studied. The study was approved by the two institutions participating in the study: the University Hospital Professor Edgard Santos, Salvador, Bahia, Brazil, and the HIV/AIDS Reference Center (CREAIDS) of the state of Bahia, Brazil and was reviewed by the local and National Ethics Research Committee in Brazil. All subjects gave informed consent prior to enrolling into the study.

Laboratory evaluation

Venous blood was obtained after a 10–12 hour fast with the subject resting in the semi-recumbent position. Hemoglobin levels, total serum cholesterol, high density lipoprotein (HDL)-cholesterol and triglyceride levels were measured by an enzyme colorimetric

method. Serum low density lipoprotein (LDL)-cholesterol was a calculated value based on the modified Freidewald formula: $\text{LDL-cholesterol} = \text{total cholesterol} - (0.46 \times \text{triglyceride}) - \text{HDL-cholesterol}$, where all values are in mmol/l. When serum triglyceride exceeded 5.0 mmol/l, direct measurement of LDL-cholesterol was undertaken retrospectively, using an enzymatic colorimetric assay.

Virological and immunological assessments were carried out in the HIV State reference laboratory. These included measurement of plasma HIV RNA levels (Roche Amplicor HIV monitor, version 1.5, Ultrasensitive < 50 copies/ml limit of detection), and T-cell subset analysis by flow cytometry, including absolute and percentage CD4+ and CD8+ cell counts/mm³. Body mass index was calculated according to the nomogram of kg/m².

Vascular measurements

The ultrasonography was carried out with a GE VIVID 3 Expert ultrasound system, and scans were analyzed by a trained operator using high-resolution ultrasound equipped with a 7,5 - 12 MHz linear array transducer and computerized edge-detection software.

Doppler speed was 50mm/s with 4000 Hz filter. Subjects were studied after a 4–6 hour fast, being allowed a light low-fat breakfast and any ARV medication if they were on treatment. During the ultrasound procedure, a high-resolution transducer was placed 5–10 cm proximal to the ante-cubital crease of the right arm. A pneumatic cuff was placed around the subjects left up arm, and after scanning the baseline artery diameter for 2 min, the cuff was inflated to 50 mmHg above systolic pressure for 5 min. Release of the cuff induced reactive hyperemia, and scanning was continued for a further 4–5 min. A second resting scan was obtained at least 10 min after cuff deflation, to ensure that the brachial artery diameter returned to the basal level prior to sublingual administration of glyceryl

trinitrate (GTN) (5 mg) via sublingual. The artery was subsequently scanned for a further 5–6 min. Images were recorded on CD room for retrospective analysis. Projections and echographic measurement was performed simultaneous with EKG II derivation [20, 21].

Analyses of post-ischemic flow-mediated dilatation of the brachial artery (FMD) and the response to glyceryl trinitrate (GTN) were analyzed using high – sensitive software designed by Medware Brazil®. An observer visually determined the section of the artery providing the most consistent image during the period of flow-mediated dilatation, and baseline and measurements were confined to this area. This technique was repeated to allow separate analysis of the endothelium-independent response to GTN. All diameter measurements were R-wave-gated on the electrocardiogram and performed in a blinded fashion. R-wave diameters were continuously recorded throughout the entire study allowing objective determination of peak flow-mediated dilatation. Data are presented as percentage changes in brachial artery diameter from baseline in response to ischemia (FMD) and glyceryl trinitrate (GTN). At the end of the exam, prior to the patient standing up, they were hydrated orally with 500 mls of water and rested in horizontal position for 5-10 minutes

Statistical analysis

Data analysis using the statistical program SPSS version 11.5. All quantitative variables in the text are expressed as mean \pm SD. Univariate analysis of quantitative variables was performed by use of ANOVA or non-parametric tests for comparing demographic, lipid, metabolic, immunological data, protease inhibitor use, and physiological variables among the two patient and control groups. For continuous variables, the normality of data

distribution was assessed using the Student test. For multiple comparisons Bonferroni adjustments were made. If Student test indicated unequal variances, the non-parametric Kruskal-Wallis test was used. The Pearson product moment coefficient of correlation (r) (two-tailed) was computed to identify relationships between variables. Multivariate linear regression analysis was performed with FMD as the outcome incorporating variables associated in the univariate analysis to establish the predictive power of variables associated with FMD and GTN percentage. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Demographic Characteristics of the Study Groups

A total of 150 HIV-infected subjects were randomly selected from two clinic populations in Salvador, Bahia, Brazil to participate in the study. Thirty-five individuals were excluded for the following reasons: (8) had arterial hypertensive disease, (3) had diabetes mellitus, (6) were smokers, (3) at the time of evaluation presented with an acute inflammatory process and (15) had a family history of premature coronary heart disease. Thirty individuals refused participation in the study and 41 did not show up for the laboratory evaluations. The remaining study population was comprised of 69 participants, forty-four HIV – infected individuals and 25 age and BMI matched healthy controls. Among the 44 HIV-infected individuals, 11 (25%) were naïve to ARVs, and 33 (75 %) were on HAART for a total duration of 35.3 ± 30.0 months. There were 25 (57%) males and 19 (43 %) females in the HIV-infected group, with a mean age of 38 ± 8.3 years (range 21 to 56 years), and 8 (32%) males and 17 (68%) females, with a mean age of 41.7

± 12.3 years (range 20 to 56 years), in the control group. **Table 1** summarizes the baseline characteristics of the enrolled individuals. There was a significant difference between the proportion of males and females among HIV-infected individuals who were ARV-naïve versus those who were ARV treated ($p=0.01$).

Vascular Function

Overall mean FMD % for all HIV-infected subjects was 10.9 ± 7.5 (range 1.47 to 35.7), compared to the healthy control group 23.3 ± 6.1 (range 10.77 to 35.37). There were no significant differences between HIV-infected patients and controls in the baseline brachial artery diameter, but FMD % was significantly lower for HIV-infected patients on HAART vs. controls and vs. HIV-infected ARV naïve patients ($P= 0.0001$). **Figure 1** depicts these comparison data. There were no differences in the endothelial independent responses to GTN for patients in the HIV/ARV-treated group vs. the HIV/ARV naïve patients; the FMD % post-stimulus was 13.4 ± 6.3 vs. 13.0 ± 6.9 , respectively ($P=0.86$).

Analyses of Metabolic and Other Laboratory Parameters

Comparisons among the three study groups for demographic, clinical, metabolic, and immunological parameters, and vascular function are presented in **Table 1**. Significantly higher total cholesterol ($P=0.03$) and triglyceride levels ($P=0.02$) were noted in the HIV/ARV-treated group compared to the HIV/ARV-naïve group and controls. Also, uric acid ($p=0.02$) and ALT ($p=0.004$) plasma levels were significantly higher in the HIV-infected patients compared to the controls. Multivariate linear regression analyses were undertaken to assess the association of FMD % variability and the other parameters

studied. Linear regression analyses revealed that no factor other than use of ARV therapy was associated with low FMD % responses post-ischemic stimulus (**Table 2**). Also, analysis of associations between the duration of ARV therapy and FMD % was not statistically significant for those with less than 12 months compared to those on who received HAART for 12 or more months. There was no significant difference in FMD % for those receiving protease inhibitor-containing regimens compared to non-protease inhibitor-containing regimens.

Since there was a statistically significant difference in the proportions of men to women participants among the study groups, an analysis by sex/gender was performed to assess sex influence on the results. **Table 3** shows the comparison of FMD% among male and female participants in the study, and no differences were noted.

Discussion

Endothelial dysfunction is a key event in the initiation and progression of atherosclerotic vascular disease [22]. In this cross-sectional study of endothelial function in low cardiovascular risk HIV-infected patients we demonstrated that vascular reactivity of HIV-infected patients is impaired and more profoundly in those on ARV treatment.

The study of endothelial function in HIV infection and the influence of antiretroviral treatment on endothelial function is an exciting new field in clinical research [9, 11, 16]. Current data suggest that antiretroviral therapy, and protease inhibitors in particular, are independently associated with an increased risk for cardiovascular morbidity and mortality [23-28]. The largest observational experience is reported from the D:A:D prospective multinational cohort study, initiated in 1999 that has enrolled 23,468 subjects, followed prospectively and demonstrated an increased risk of coronary heart disease associated with the use of antiretroviral therapy. The relative risk was 1.26 (95% CI 1.12 to 1.41) per additional year of ARV exposure [23] with the highest risk associated with the use of protease inhibitor-based regimens.

Endothelial dysfunction is characterized by decreased nitric oxide (NO) bioavailability, with further endothelial "activation" leading to a pro-inflammatory proliferative and prothrombotic state of the endothelium [29]. The observed accelerated rate of atherosclerosis could either be caused directly by the virus infection or other infection of the endothelium itself or by a side effect of chronic uses of therapeutic drugs [30, 31].

Experimental studies demonstrate a direct impact of HIV-1 components in the genesis of endothelial dysfunction [32, 33]. This may explain the endothelium dysfunction documented in our patients naïve to ARV with no other known risk factors for cardiovascular disease. A similar association was also reported in a recent large study, [17] which reported a strong association between HIV status, current smoking status and body mass index with endothelial dysfunction. This study used logistic regression analysis to look at the importance of the different cardiovascular risk factors, and their contribution to endothelial dysfunction leading to increased noise in the analysis. Additionally, a large proportion of their HIV-infected patients were current or former intravenous drug users, and this is a known risk factor for endothelial dysfunction. The unique contribution of our study is that we have excluded individuals with any known coronary risk factors as well as those who had a history of intravenous drug use. In this select group of patients, we compared patients on ARV with those that remained untreated and we found a trend towards a lower FMD% in our HIV treatment naïve patients compared to controls. This was similar to a finding by Blanco et al [18] that also observed a significant association of lower FMD% for ARV treated patients compared to controls. These data suggest a direct effect of HIV on endothelial function.

An important clinical question is whether potent ARV treatment with a protease inhibitor or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimen further adds to or has a greater effect on cardiovascular disease risk than the HIV infection itself? In one study of healthy volunteers, indinavir caused impaired endothelial-dependent vasodilatation after 4 weeks[8]. In contrast, another study demonstrated no direct association of low FMD % in healthy volunteers treated with lopinavir -ritonavir during

one consecutive month. In this study, FMD % significantly increased after lopinavir-ritonavir exposure following stimulus with the endothelial dependent stimulator acetylcholine in contrast with low FMD % during specific inhibition of NO synthase by N^G monomethyl-arginine. Based on this work, lopinavir-ritonavir does not appear to directly promote endothelial cell dysfunction [34]. Certainly long term cohort studies are necessary to answer the questions about which are the ARV regimens that will not have deleterious effects, or may even be protective of endothelial function, and as a consequence reduce the risk of cardiovascular disease over time in HIV-infected patients.

Results gained from the investigation of endothelial function as a marker of coronary heart disease risk have served to further characterize potential mechanisms by which HIV influences this risk. Much work is yet to be done. Large clinical trials with long term periodic measurements of endothelial function in HIV infected patients may be warranted, especially for those individuals on ARV therapy.

Acknowledgements

We thanks Dr Luis Pinho for his assistance and for access to his image laboratory (Eco-image Laboratory Salvador, Bahia, Brazil). We are extremely grateful to the medical students and their parents that participated as healthy controls in this study. We are also indebted to Silvia Lage from Incor, Sao Paulo, Brazil for sharing her experience in endothelial function laboratory evaluation.

Reference List

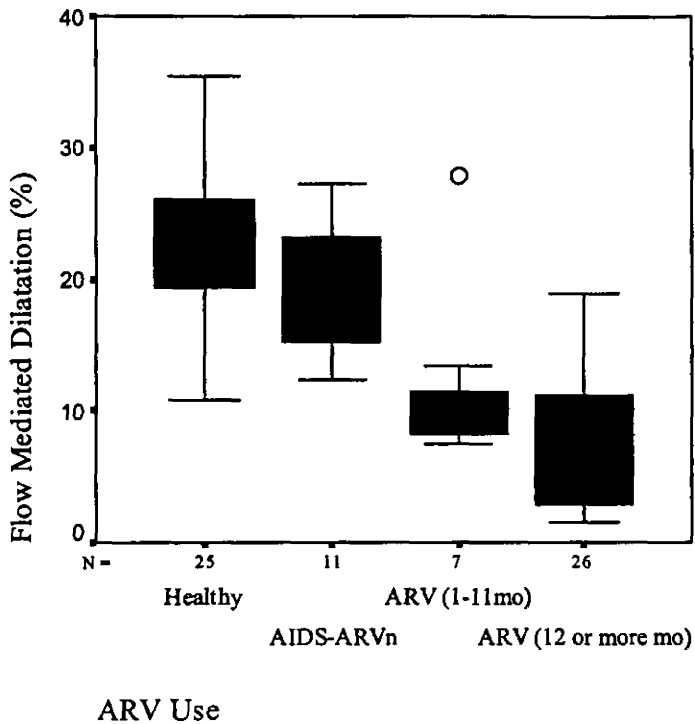
1. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; **338(13)**:853-860.
2. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; **352(1)**:48-62.
3. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio MA, *et al.* Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003; **17(8)**:1179-1193.
4. Andre P, Groettrup M, Klenerman P, de GR, Booth BL, Jr., Cerundolo V, *et al.* An inhibitor of HIV-1 protease modulates proteasome activity, antigen presentation, and T cell responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; **95(22)**:13120-13124.
5. Lenhard JM, Furfine ES, Jain RG, Ittoop O, Orband-Miller LA, Blanchard SG, *et al.* HIV-protease inhibitors block adipogenesis and increase lipolysis in vitro. *Antiviral Res* 2000; **47(2)**:121-129.
6. Nguyen AT, Gagnon A, Angel JB, Sorisky A. Ritonavir increases the level of active ADD-1/SREBP-1 protein during adipogenesis. *AIDS* 2000; **14(16)**:2467-2473.
7. Jiang B, Hebert VY, Zavecz JH, Dugas TR. Antiretrovirals induce direct endothelial dysfunction in vivo. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; **42(4)**:391-395.
8. Shankar SS, Dube MP, Gorski JC, Klaunig JE, Steinberg HO. Indinavir impairs endothelial function in healthy HIV-negative men. *Am Heart J* 2005; **150(5)**:933.
9. Hurlimann D, Chenevard R, Ruschitzka F, Flepp M, Enseleit F, Bechir M, *et al.* Effects of statins on endothelial function and lipid profile in HIV infected persons receiving protease inhibitor-containing anti-retroviral combination therapy: a randomised double blind crossover trial. *Heart* 2006; **92(1)**:110-112.

10. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, McBride PE, Wiebe DA, Otvos JD, *et al.* Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; **104**(3):257-262.
11. Stein JH, Merwood MA, Bellehumeur JL, Aeschlimann SE, Korcarz CE, Underbakke GL, *et al.* Effects of pravastatin on lipoproteins and endothelial function in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Am Heart J* 2004; **147**(4):E18.
12. Nolan D, Watts GF, Herrmann SE, French MA, John M, Mallal S. Endothelial function in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy: does immune competence affect cardiovascular risk? *QJM* 2003; **96**(11):825-832.
13. Shankar SS, Dube MP. Clinical aspects of endothelial dysfunction associated with human immunodeficiency virus infection and antiretroviral agents 2. *Cardiovasc Toxicol* 2004; **4**(3):261-269.
14. Andrade AC, Cotter BR. Endothelial function and cardiovascular diseases in HIV infected patient. *Braz J Infect Dis* 2006; **10**(2):139-145.
15. van Wijk JP, de Koning EJ, Cabezas MC, Joven J, op't RJ, Rabelink TJ, *et al.* Functional and structural markers of atherosclerosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**(6):1117-1123.
16. Charakida M, Donald AE, Green H, Storry C, Clapson M, Caslake M, *et al.* Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children: impact of disease and antiretroviral therapy. *Circulation* 2005; **112**(1):103-109.
17. Solages A, Vita JA, Thornton DJ, Murray J, Heeren T, Craven DE, *et al.* Endothelial function in HIV-infected persons 1. *Clin Infect Dis* 2006; **42**(9):1325-1332.
18. Blanco JJ, Garcia IS, Cerezo JG, de Rivera JM, Anaya PM, Raya PG, *et al.* Endothelial function in HIV-infected patients with low or mild cardiovascular risk 1. *J Antimicrob Chemother* 2006; **58**(1):133-139.
19. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol* 1984; **2**(3):187-193.
20. Tousoulis D, Antoniades C, Stefanadis C. Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and non-invasive techniques. *Heart* 2005; **91**(4):553-558.

21. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, *et al.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**(2):257-265.
22. Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, *et al.* Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**(10):1769-1775.
23. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio MA, El-Sadr WM, Reiss P, *et al.* Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; **349**(21):1993-2003.
24. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; **348**(8):702-710.
25. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, *et al.* Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002; **360**(9347):1747-1748.
26. Currier JS, Kendall MA, Zackin R, Henry WK, Ston-Smith B, Torriani FJ, *et al.* Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS* 2005; **19**(9):927-933.
27. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP, Jr., Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; **30**(5):471-477.
28. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003; **17**(17):2479-2486.
29. Russo G, Leopold JA, Loscalzo J. Vasoactive substances: nitric oxide and endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Vascul Pharmacol* 2002; **38**(5):259-269.
30. Cotter BR. Endothelial dysfunction in HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep* 2006; **3**(3):126-131.
31. Depairon M, Chessex S, Sudre P, Rodondi N, Doser N, Chave JP, *et al.* Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals--focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001; **15**(3):329-334.

32. Gujuluva C, Burns AR, Pushkarsky T, Popik W, Berger O, Bukrinsky M, *et al.* HIV-1 penetrates coronary artery endothelial cells by transcytosis. *Mol Med* 2001; **7(3)**:169-176.
33. Seigneur M, Constans J, Blann A, Renard M, Pellegrin JL, Amiral J, *et al.* Soluble adhesion molecules and endothelial cell damage in HIV infected patients. *Thromb Haemost* 1997; **77(4)**:646-649.
34. Grubb J, Dejam D, Voell, Blackwelder J, Sklar,annon R, *et al.* The Effect of Lopinavir-Ritonavir (LPVr) on Endothelial Function in Healthy Volunteers³. In: CROI; 2006. p. 742.

Figure I Brachial Post-ischaemic flow-mediated (FMD%) of HIV infected individuals with and without ARV therapy experience compared with normal



Legends

AIDS-ARV_n = AIDS patients naïve to ARV therapy

ARV(1-11mo) = AIDS patients on ARV treatment during 1-to 11 month

ARV(12 or more mo)= AIDS patients on ARV treatment during 12 or more month of ARV therapy.

Box plot showing differences among the study groups. The lines in the boxes are the median values; borders of the boxes represent 25% and 75% quartiles. Arrows are the maximum and minimum excluding the outlier (empty circles).

Table 1 - Group comparisons of demographic, metabolic, and immunological parameters, and vascular function

	HIV infected individuals						P
	Antiretroviral therapy				Healthy individuals		
	Yes		No		Mean	SD	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
<i>Demographics</i>							
Age (years old)	39.2	8.5	33.8	6.4	41.7	12.3	0.054
Body mass index (kg/m ²)	22.1	2.4	23.0	2.4	23.3	3.0	0.2
Systolic blood pressure	115.8	11.4	112.3	7.5	118.0	8.4	0.22
Diastolic blood pressure	76.5	8.9	78.2	9.8	75.2	7.4	0.58
<i>Metabolic status</i>							
Total Chol (mmol/l)	5.1	0.8	4.5	0.6	4.5	0.6	0.028
HDL Chol (mmol/l)	1.2	0.3	1.4	1.2	1.4	0.5	0.19
LDL Chol (mmol/l)	3.1	0.7	2.8	0.7	2.6	0.7	0.157
TG(mmol/l)	1.7	1.1	1.4	1.3	1.0	0.5	0.023
Glucose (mmol/l)	4.9	0.5	5.0	0.6	4.7	0.5	0.321
Uric acid mg/dL	5.4	1.4	5.8	1.2	4.6	1.1	0.022
Creatinine (mmol/dL)	0.9	0.3	0.9	0.3	0.8	0.2	0.262
Aminotransferase (AST) U/L	32.6	23.8	24	5.8	24.3	5.6	0.572
Alanine (ALT) U/L	39.9	26.5	23.5	6.4	24.7	5.6	0.004
<i>Immunological status</i>							
CD4 Count (x106/l)	382.5	219.3	487.6	152	ND	ND	0.095
<i>Virological status</i>							
Viral Load (log10)	2.4	2.2	3.4	2.3	ND	ND	0.27
<i>Vascular Function</i>							
Baseline artery diameter (mm)	3.5	0.7	3.38	0.7	3.32	0.75	0.36
FMD (%)	8.2	6.0	19.3	4.8	23.3	6.1	<0.0001
GTN (%)	13.4	6.3	13	6.9	ND	ND	0.86

Total Chol: Total cholesterol; TG: triglyceride; FMD%: flow-mediated dilatation; GTN (%): responses to glyceryl trinitrate mediated dilation;

Table 2 - Multivariate linear regression model of FMD%, incorporating variables associated in the univariate analysis

Variables	B	SE B	Beta	t	p
(Constant)	14.31	5.75		2.49	0.02
HIV Infection	3.42	2.15	0.18	1.59	0.12
Use of ARV	7.33	3.07	0.39	2.38	0.02
Time of ARV over 12 mo.	-4.88	2.79	-0.25	-1.75	0.09
LDL	-0.02	0.03	-0.05	-0.54	0.59
Triglycerides	-0.01	0.01	-0.11	-1.22	0.23
Use of PI	0.56	2.37	0.03	0.24	0.81

$R^2 = 0.648$; Adjusted $R^2 = 0.610$; ARV = Antiretroviral therapy

Multivariate linear regression analyses were undertaken to assess the variables associated with flow mediated dilatation of the brachial artery (FMD) in the univariate analysis. No other variable were significantly associated with the FMD other than the use of the ARV ($p = 0.02$) in the model.

Table 3 - FMD response by sex/gender within the studied groups

Gender	Use of ARV therapy in HIV infected						Healthy controls			Total		
	Yes			No								
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Male	22	8.8	6.9	3	14.3	1.9	8	25.0	7.4	33	13.2	9.6
Female	11	6.9	3.6	8	21.1	4.2	17	22.5	5.3	36	17.4	8.4
Total	33	8.2	6.0	11	19.2	4.8	25	23.3	6.1	69	15.4	9.2
p	0.39			0.03			0.34			0.06		

N = number of patients; SD+ standard deviation ;p = p value

ANEXO C- COLETA DE DADOS - Protocolo de estudo

COLETA DE DADOS

Protocolo de estudo

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ARTERIAL ENDOTELIAL EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV

Doutoranda : Ana Cristina Oliveira Andrade

Orientador: Prof. Dr. Roberto Badaró

Prfa Dra Ana Marice Ladeia

**Fundação para o Desenvolvimento das Ciências
EBMSP**

HUPES

CREAIDS

IDENTIFICAÇÃO**Registro no Estudo:****Registro no ambulatório:****Nome:****Data do Nascimento:****Naturalidade:****Procedência:****Gênero:****Ocupação:****Endereço:**

Telefone:
Data do exame:

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os itens abaixo deverão ser marcados, em caso de resposta negativa, o paciente deverá ser excluído.

- Pacientes HIV/AIDS em uso ou não de drogas antiretrovirais*

- Faixa etária acima de 18 anos*

- Índice de Karnovsky superior a 70%*

- Ser capaz de compreender a natureza do estudo e concordar em participar*

- Com evidencia de resposta satisfatória ao tratamento ARV expresso por pelo menos queda de 1.5 logs na carga viral basal ou indetectáveis*

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Caso alguma das questões abaixo seja observado, o paciente deverá ser excluído

- Qualidade da imagem Ecográfica inadequada*
- Presença de cardiopatias em geral*
- Tabagismo*
- Paciente em uso prévio de estatinas.*
- Portador de doença hepática grave, critério OMS ≥ 3 .*
- Presença de arritmia sustentada.*
- Presença de DPOC grave, critério OMS ≥ 3 .*

- Níveis de hemoglobina $\leq 8.0\%$.*

- Portador de disfunção tireodiana.*

- Tem incapacidade física motora compatível ; índice de Karnofsky inferior a 70%.*

- Portador de hipertensão arterial com diastólica > 90 mmHg, sistólica >140 mmHg.*

- Incapaz de assinar consentimento livre esclarecido de participação no estudo.*

- Presença de evidência clínica e/ou laboratorial de presença de processo inflamatório por ocasião do exame.*
- Uso de contraceptivo*

- História de doença coronariana prematura*

ANAMNESE:

TEMPO DE DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO HIV

TEMPO DE USO DAS MEDICAÇÕES ARV

ESPECIFICAR AS MEDICAÇÕES EM USO

PARA EFEITO DAS MEDICAÇÕES

USO DE DROGAS ALÉM DO ARV

COLETA DE DADOS E AVALIAÇÃO CLÍNICA:

	<i>SIM</i>	<i>NÃO</i>	<i>ACHADOS SIGNIFICATIVOS</i>
<i>Presença de SIDA</i>			
<i>Sintoma Cardiovascular</i>			
<i>Sintoma Respiratório</i>			
<i>Sintoma Digestivo</i>			
<i>Sintoma Vascular</i>			
<i>Tabagismo</i>			
<i>Hipertensão Arterial prévia</i>			
<i>Diabetes Mellitus</i>			
<i>Dislipidemia prévia</i>			
<i>Hipotireoidismo</i>			
<i>Sobrepeso/obesidade</i>			
<i>Tensão Emocional</i>			
<i>Sedentarismo</i>			
<i>Atividade Física 2x sem</i>			
<i>Atividade Fica >2x sem</i>			
<i>Hereditariedade para DAC PREMATURA</i>			

EXAME FÍSICO:**Dados Vitais:****Peso:****Altura:****Pulso radial:****Tensão Arterial:****Frequência Respiratória:****Mucosas:**

Escleróticas:

NS= Achados não significantes S = Achados significantes
NR= Exame não realizado

<i>Avaliação Clínica</i>	<i>NS</i>	<i>S</i>	<i>NR</i>	<i>Especificação dos Achados Significativos</i>
<i>Aparelho Respiratório</i>				
<i>Aparelho Cardiovascular</i>				
<i>Abdomen</i>				
<i>Músculo Esquelético</i>				
<i>Pele</i>				
<i>Sistema Nervoso</i>				
<i>Vascular Periférico</i>				
<i>Outros</i>				

AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR

DATA	EXAME	RESULTADO
	<i>Hematócrito</i>	
	<i>Hemoglobina</i>	
	<i>Leucócitos</i>	
	<i>Leucócitos diferencial</i>	
	<i>Colesterol</i>	
	<i>HDL - colesterol</i>	
	<i>LDL - colesterol</i>	
	<i>Triglicérides</i>	
	<i>Glicemia</i>	
	<i>Glicemia pós prandial</i>	
	<i>Ácido Ürico</i>	
	<i>TSH</i>	
	<i>T4 Livre</i>	
	<i>VHS</i>	
	<i>PCR</i>	
	<i>TGO</i>	
	<i>TGP</i>	

	<i>Sorologia para Chagas</i>	
	<i>Uréia</i>	
	<i>Creatinina</i>	
	<i>Sumário de Urina</i>	
	<i>ECG</i>	
	<i>Radiografia de tórax</i>	
	<i>Outros</i>	

ELETROCARDIOGRAFIA

<i>Rítmo</i>			
<i>Frequência Cardíaca</i>			
<i>Distúrbio de condução elétrica</i>			
<i>Arritmias</i>			
<i>Sobrecarga de câmaras</i>			
<i>Isquemia</i>			
<i>Necrose</i>			
<i>Alteração de repolarização</i>			
<i>Outros</i>			

PARÂMETROS ECODOPPLERCARDIOGRÁFICOS

<i>Dados Ecocardiográficos</i>	<i>Medidas</i>	<i>Achados Especificados</i>
<i>Diâmetro Diastólico VE (mm)</i>		
<i>Diâmetro Sistólico do VE (mm)</i>		
<i>Dimensões do Átrio Esquerdo (mm)</i>		
<i>Dimensões da Aorta (mm)</i>		
<i>Dimensões do Ventrículo Direito (mm)</i>		
<i>Septo (mm)</i>		
<i>Parede Posterior (mm)</i>		
<i>Fração de Ejeção (%)</i>		
<i>Fração de Encurtamento (%)</i>		
<i>Massa Miocárdica (gr)</i>		
<i>Volume / Massa (ml/gr)</i>		
<i>Índice de Massa</i>		
<i>Tempo de relaxamento Isovolumétrico (seg)</i>		
<i>Descenso E / A</i>		

<i>Relação E / A</i>		
<i>Contratilidade</i>		
<i>Aparelhos Valvulares</i>		
<i>Pericárdio</i>		
<i>Regurgitações</i>		
<i>Estenoses</i>		
<i>Massas / Vegetações</i>		
<i>Alterações Congênitas</i>		
<i>Outros achados</i>		

Fundação para o Desenvolvimento da Ciência – Hospital Universitário Professor Edgard Santos - CREAIDS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título: “Avaliação do comprometimento cardiovascular de indivíduos com HIV/AIDS, em uso prolongado da terapia antiretroviral (Haart) através do estudo ultrasonográfico do coração e da avaliação da reatividade da artéria braquial e espessura da camada íntima da carótida

INTRODUÇÃO

Você está sendo convidado para participar deste estudo de pesquisa. Consiste em avaliação destinada a pessoas infectadas com AIDS, sendo conduzida pelos médicos e ambulatório abaixo mencionados:

O trabalho faz parte da Tese de Doutorado da Dra Ana Cristina Oliveira Andrade, pela Fundação para o Desenvolvimento da Ciência. Qualquer outro esclarecimento poderá ser obtido pelo telefone (071) 3589644, na av. ACM, 585, sala 402, Itagira, Salvador – BA.
E seu Orientador Dr Roberto Badaró

Endereço do Investigador: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos e Hosp Central Roberto Santos– Salvador - Bahia
Telefone do Investigador: 235-4901
Fax do Investigador: 247 2756

A pesquisa consiste da avaliação clínica em ambulatório e no exame de Ultrassom do coração e vasos.

Com o advento de potentes drogas antiretroviral para o tratamento da AIDS nos últimos anos tal avanço tem causado redução do número de doença e morte em portadores do vírus HIV. Trabalhos relacionados com os efeitos a longo prazo destas drogas tem importante interesse. Alterações das “gorduras” do sangue tais como colesterol e outras substancias, tem sido descrito como efeito da terapia para o combate do vírus HIV, em particular quando se utiliza os inibidores da protease.

FINALIDADE DO ESTUDO

Será realizada avaliação do comprometimento cardíaco de indivíduos com HIV/AIDS, com ou sem o uso prolongado da terapia antiretroviral através do estudo de ultrassom do coração e dos vasos

Caso seja necessário será realizada mais de uma avaliação. Você será informado e receberá informações sobre os resultados dos exames e o devido encaminhamento que se fizer oportuno. Você poderá desistir de continuar participando deste trabalho a qualquer momento que me convier.

Todos os dados da avaliação são sigilosos restringindo apenas os resultados à comunidade científica.

Seu médico poderá lhe ajudar a definir se você pode se qualificar para este estudo.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

SELEÇÃO

Se concordar em participar deste estudo e assinar o formulário de Consentimento Livre e Esclarecido, os critérios determinados para este estudo serão revisados com você pelo seu médico. Serão determinados sua pressão arterial, batimentos cardíacos, respiratórios e temperatura. Você informará sobre sua saúde geral e será realizado um exame físico.

Será coletado um pouco do seu sangue para determinar a quantidade de HIV no seu sangue (sua carga viral), suas células de combate às infecções (células-T), Hemograma, Colesterol, HDL-Colesterol, LDL-Colesterol, Triglicérides, Glicemia, ácido úrico, imunofluorescência para Chagas.

O estudo será realizado nos Serviços de Ecocardiografia e Serviço de SIDA do Hospital Central Prof. Roberto Santos, HUPES e CREAIDS, centro de referência para pacientes portadores do vírus HIV do Estado da Bahia.

Após a avaliação clínica será realizado ultrasonografia do coração e ultrasonografia vascular para a avaliação da reatividade da artéria braquial e espessura da camada íntima da carótida.

RETIRADA DO ESTUDO

Se por algum motivo você ou seu médico decidirem que você deve ser retirado do estudo, será solicitado que retorne ao seu acompanhamento médico. Na oportunidade você deverá preencher formulário da sua visita final Informando os motivos da retirada do estudo.

RISCOS E DESCONFORTO:

A coleta de sangue pode causar desmaio, mancha arrocheada, dor e infecção no local de entrada da agulha em sua veia.

O estudo de Ultrassom do coração e dos vasos não implica em desconforto. Para a avaliação será administrado 01 comprimido sob a língua de Dinitrato de isossorbida (Isordil) 5 mg com a finalidade de observar se o vaso apresenta boa elasticidade concomitante a realização da ultrasonografia vascular. O uso desta medicação pode ocasionar dor de cabeça e vermelhidão cutânea (passageira), sensação de tontura por eventual queda de pressão, ou queixas digestivas. Tais sintomas, se ocorrerem são passageiros, e será oferecido água para beber.

BENEFÍCIOS:

Você pode ser beneficiado ou não pela participação neste estudo, mas o conhecimento adquirido pode beneficiar outros portadores de Infecção pelo HIV. Não haverá custos para você com médicos e com testes laboratoriais.

SIGILO:

Você tem direito à privacidade. Todas as informações obtidas neste estudo que possam ser identificadas com seu nome permanecerão confidenciais, Seu nome não será revelado em quaisquer relatórios ou publicações resultantes deste tratamento sem seu consentimento expresso. Os indivíduos envolvidos neste estudo e em seus cuidados médicos, monitores qualificados, e outras autoridades sanitárias podem inspecionar e copiar seus registros médicos quando apropriado e necessário. Os resultados deste estudo serão relatados e publicados em revista científicas.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir em não continuar no estudo. Da mesma forma que decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação em qualquer ocasião. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, não será penalizado nem perderá qualquer benefício que lhe foi conferido. Sua retirada do estudo não afetará seus cuidados médicos futuros.

COMPENSAÇÃO:

O pesquisador e a instituição assumem a responsabilidade de dar assistência integral às complicações e danos decorrentes dos riscos previstos.

Se você vier a sofrer uma lesão física relativa ao estudo ou de quaisquer dos procedimentos envolvidos, tendo sido seguidas estritamente as orientações do protocolo do estudo, você receberá todos os cuidados médicos providos pela Instituição na qual o estudo está sendo realizado. Ao participar deste estudo, você concorda em utilizar a cobertura já disponível a você para tratamento médico. Não está prevista nenhuma outra forma de compensação financeira (perdas de dias de trabalho, por exemplo) pela sua participação no estudo. Você não abrirá mão

de seus direitos legais ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido incluindo o direito de procurar obter indenização por danos eventuais.

DIREITOS DO PACIENTE DE PESQUISA:

Se você tem qualquer dúvida sobre seu tratamento ou seus direitos como um paciente da pesquisa durante ou após o estudo, você pode entrar em contato com o Dr. Roberto Badaró ou Dra. Ana Cristina Andrade aos telefones já mencionados.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO:

Eu li este formulário de consentimento. Tive a oportunidade de perguntar todas as dúvidas relativas ao estudo. As questões foram respondidas em linguagem de fácil compreensão. Foram explicados os riscos e benefícios do estudo. **Estou ciente que receberei uma cópia do formulário de consentimento livre e esclarecido após assiná-lo.** Concordo voluntariamente em participar deste estudo.

ASSINATURA DO PACIENTE

DATA

ASSINATURA DO INVESTIGADOR

DATA

ASSINATURA DA TESTEMUNHA

DATA

ANEXO E – Aprovação do Comitê de Ética Médica



Universidade Federal da Bahia
Hospital Universitário Prof. Edgard Santos
Serviço de Infectologia

Rua João das Botas, s/n - Canela 40110-160 Salvador - Bahia - Brasil
Tel.: (55 71) 235-4901/339-6207 FAX: (55 71) 247-2756

Salvador, 23 de maio de 2003.

Ilma. Sra. Prof.^a
Dra. Maria Tereza Pacheco
MD Presidente da Comissão de Ética em Pesquisa da UFBA

Prof.^a Maria Tereza Pacheco,

Encaminho o projeto de pesquisa intitulado "AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ARTERIAL ENDOTELIAL EM PACIENTES COM HIV/AIDS EM USO DE TERAPIA ANTIRETROVIRAL", para APROVAÇÃO da Comissão de Ética em Pesquisa presidida por V.Sa.

Atenciosamente,

Dra. Ana Cristina Oliveira Andrade
Investigador Principal

Comprovante de recebimento pelo Comitê de Ética em Pesquisa

Nome e Assinatura

Data

26.105103



FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS (versão outubro/99)

1. Projeto de Pesquisa: “AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ARTERIAL ENDOTELIAL EM PACIENTES COM HIV/AIDS EM USO DE TERAPIA ANTIRETROVIRAL”			
2. Área de Conhecimento (Ver relação no verso) 4		3. Código: 4.01	4. Nível: (Só áreas do conhecimento 4) 8
5. Área(s) Temática(s) Especial(ais) (Ver fluxograma no verso) Grupo III		6. Código(s): 4	7. Fase: (Só área temática 3) I () II () III () IV (x)
8. Unitermos: (3 opções) HIV, Dislipidemia, Endotélio			
SUJEITOS DA PESQUISA			
9. Número de sujeitos No Centro: 70 Total: 70		10. Grupos Especiais: <18 anos () Portador de Deficiência Mental () Embrião/Feto () Relação de Dependência (Estudantes, Militares, Presidiários, etc) () Outros () Não se aplica (x)	
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
11. Nome: Ana Cristina Oliveira Andrade			
12. Identidade: 10237780	13. CPF.: 130.462.255-04	19. Endereço (Rua, n.º): Rua João Bião Cerqueira, 175, ap. 903, Pituba	
14. Nacionalidade: Brasileira	15. Profissão: Médica	20. CEP: 41830-580	21. Cidade: Salvador
16. Maior Titulação: Doutorado (em curso)	17. Cargo: 	23. Fone: (71)453-0123	22. UF: BA
18. Instituição a que pertence: FIOCRUZ Fundação para o Desenvolvimento das Ciências		24. Fax: (71) 358-9644	
		25. E-mail: anaandrade@terra.com.br	
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Data: 22/05/2003			
Assinatura			
INSTITUIÇÃO ONDE SERÁ REALIZADO			
26. Nome: Hospital Universitário Professor Edgard Santos		29. Endereço (Rua, n.º): Rua João das Botas, s/nº, Canela	
27. Unidade/Orgão: HUPES		30. CEP: 40.110-160	31. Cidade: Salvador
28. Participação Estrangeira: Sim () Não (x)		32. UF: BA	33. Fone: (71)235-4901
		34. Fax: (71)247-2756	35. Projeto Multicêntrico: Sim () Não (x) Nacional (x) Internacional () (Anexar a lista de todos os Centros Participantes no Brasil)
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução. Nome: _____ Cargo: _____ Data: ____/____/____ Prof. Hugo Ribeiro Jr. DIRETOR DO HUPES/UEBA PATROCINADOR Não se aplica (x)			
Assinatura			
36. Nome: Fundação Bahiana de Infectologia		39. Endereço: Rua Waldemar Falcão, 335, 1º andar	
37. Responsável: Dr. José Haroldo Castro Vieira		40. CEP: 40295-000	41. Cidade: Salvador
38. Cargo/Função: Presidente		43. Fone: (71) 334-7003/0330	42. UF: BA
		44. Fax: (71) 334-7003/0330	COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
45. Data de Entrada: 26/05/03	46. Registro no CEP: 071	47. Conclusão: Aprovado (x) Data: 04/08/03	48. Não Aprovado () Data: ____/____/____
49. Relatório(s) do Pesquisador responsável previsto(s) para: _____ Data: ____/____/____			
Encaminhado a CONEP: 50. Os dados acima para registro () 51. O projeto para apreciação 52. Data: ____/____/____		53. Coordenador Nome: Assinatura	
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA - CONEP			
54. N.º Expediente:		56. Data Recebimento:	57. Registro na CONEP:
55. Processo:			
58. Observações:			

CÓDIGO – ÁREAS DO CONHECIMENTO (Folha de Rosto Campos 2 e 3)

1. CIÊNCIAS EXATAS E DA TERRA

- 1.01. MATEMÁTICA
- 1.02. PROBABILIDADE E ESTATÍSTICA
- 1.03. CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO
- 1.04. ASTRONOMIA
- 1.05. FÍSICA
- 1.06. QUÍMICA
- 1.07. GEOCIÊNCIAS
- 1.08. OCEANOGRAFIA

2. CIÊNCIAS BIOLÓGICAS (*)

- 2.01. BIOLOGIA GERAL
- 2.02. GENÉTICA
- 2.03. BOTÂNICA
- 2.04. ZOOLOGIA
- 2.05. ECOLOGIA
- 2.06. MORFOLOGIA
- 2.07. FISILOGIA
- 2.08. BIOQUÍMICA
- 2.09. BIOFÍSICA
- 2.10. FARMACOLOGIA
- 2.11. IMUNOLOGIA
- 2.12. MICROBIOLOGIA
- 2.13. PARASITOLOGIA
- 2.14. TOXICOLOGIA

3. ENGENHARIAS

- 3.01. ENGENHARIA CIVIL
- 3.02. ENGENHARIA DE MINAS
- 3.03. ENGENHARIA DE MATERIAIS E METALÚRGICA
- 3.04. ENGENHARIA ELÉTRICA
- 3.05. ENGENHARIA MECÂNICA
- 3.06. ENGENHARIA QUÍMICA
- 3.07. ENGENHARIA SANITÁRIA
- 3.08. ENGENHARIA DE PRODUÇÃO
- 3.09. ENGENHARIA NUCLEAR
- 3.10. ENGENHARIA DE TRANSPORTES
- 3.11. ENGENHARIA NAVAL E OCEÂNICA
- 3.12. ENGENHARIA AEROSPAIAL

4. CIÊNCIAS DA SAÚDE (*)

- 4.01. MEDICINA
- 4.02. ODONTOLOGIA
- 4.03. FARMÁCIA
- 4.04. ENFERMAGEM
- 4.05. NUTRIÇÃO
- 4.06. SAÚDE COLETIVA
- 4.07. FONOAUDIOLOGIA
- 4.08. FISIOTERAPIA E TERAPIA OCUPACIONAL
- 4.09. EDUCAÇÃO FÍSICA

5. CIÊNCIAS AGRÁRIAS

- 5.01. AGRONOMIA
- 5.02. RECURSOS FLORESTAIS E ENGENHARIA FLORESTAL
- 5.03. ENGENHARIA AGRÍCOLA
- 5.04. ZOOTECNIA
- 5.05. MEDICINA VETERINÁRIA
- 5.06. RECURSOS PESQUEIROS E ENGENHARIA DE PESCA
- 5.07. CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE ALIMENTOS

6. CIÊNCIAS SOCIAIS APLICADAS

- 6.01. DIREITO
- 6.02. ADMINISTRAÇÃO
- 6.03. ECONOMIA
- 6.04. ARQUITETURA E URBANISMO
- 6.05. PLANEJAMENTO URBANO E REGIONAL
- 6.06. DEMOGRAFIA
- 6.07. CIÊNCIA DA INFORMAÇÃO
- 6.08. MUSEOLOGIA
- 6.09. COMUNICAÇÃO
- 6.10. SERVIÇO SOCIAL
- 6.11. ECONOMIA DOMÉSTICA
- 6.12. DESENHO INDUSTRIAL
- 6.13. TURISMO

7. CIÊNCIAS HUMANAS

- 7.01. FILOSOFIA
- 7.02. SOCIOLOGIA
- 7.03. ANTROPOLOGIA
- 7.04. ARQUEOLOGIA
- 7.05. HISTÓRIA
- 7.06. GEOGRAFIA
- 7.07. PSICOLOGIA
- 7.08. EDUCAÇÃO
- 7.09. CIÊNCIA POLÍTICA
- 7.10. TEOLOGIA

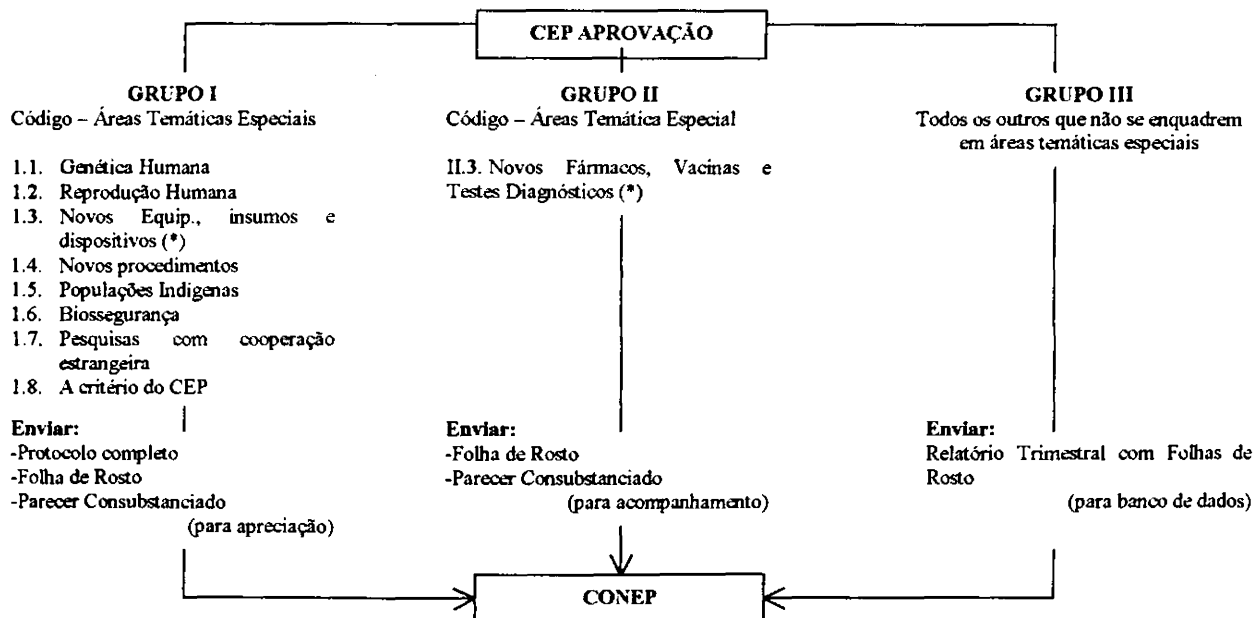
8. LINGÜÍSTICA, LETRAS E ARTES

- 8.01. LINGÜÍSTICA
- 8.02. LETRAS
- 8.03. ARTES

(*) NÍVEL (Folha de Rosto Campo 4)

- (P) Prevenção
(D) Diagnóstico
(T) Terapêutico
(E) Epidemiológico
(N) Não se aplica

FLUXOGRAMA PARA PESQUISAS ENVOLVENDO SERES HUMANOS



(*) obs: -As pesquisas das áreas temáticas 3 e 4 (novos fármacos e novos equipamentos) que dependem de licença de importação da ANVS/MS, devem obedecer ao seguinte fluxo;

-Os projetos da área 3 que se enquadrarem simultaneamente em outras áreas que dependam da aprovação da CONEP, e os da área 4 devem ser enviados à CONEP, e esta os enviará à ANVS/MS com seu parecer;

-Os projetos exclusivos da área 3 aprovados no CEP (Res. CNS 215 – item V.2) deverão ser enviados à ANVS pelo patrocinador ou pesquisador.