

Estudo da Reatividade Vascular em Portadores de HIV com e sem Uso de Inibidor de Protease

Study of Vascular Reactivity in HIV Patients whether or not Receiving Protease Inhibitor

Hamilton Nenrod Pereira Teixeira, Evandro Tinoco Mesquita, Mário Luiz Ribeiro, Anna Ricordi Bazin, Cláudio Tinoco Mesquita, Manuel Pereira Teixeira, Rafael da Cunha Pellegrini, Antonio Claudio Lucas da Nóbrega

Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ - Brasil

Resumo

Fundamento: Considerando o alto número de pacientes infectados por HIV em uso de antirretrovirais, evoluindo com alteração da função endotelial e aterotrombose, levando ao alto custo médico social, é importante identificar mecanismos fisiopatológicos envolvidos com a função endotelial em portadores de HIV, para que, precocemente, possamos intervir e evitar a progressão da doença.

Objetivo: Avaliar a função endotelial pela vasodilatação endotélio dependente e independente em pacientes HIV positivo e em grupo controle.

Métodos: O estudo avaliou 27 pacientes HIV positivo e 16 do grupo controle. A avaliação da função endotelial foi realizada por meio da vasodilatação da artéria braquial endotélio dependente (hiperemia reativa) e independente (nitroglicerina SL).

Resultados: Pacientes HIV positivo em uso de inibidor de protease (IP) apresentaram vasodilatação endotélio independente significativamente menor que os subgrupos HIV negativo ($p = 0,020$) e HIV positivo sem uso de IP ($p = 0,034$). A variação do diâmetro da artéria braquial durante hiperemia reativa não apresentou significância estatística em qualquer subgrupo. A análise de regressão linear múltipla mostrou que apenas o IP estava associado ao delta relativo da reatividade braquial pelo vasodilatador, nos pacientes HIV positivo, aos 60 e 90 segundos.

Conclusão: Os pacientes HIV positivo em uso de IP apresentam disfunção endotélio independente quando comparados a pacientes HIV positivo que não fazem uso de IP e a um grupo controle. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(4) : 367-373)

Palavras-chave: Endotélio vascular/fisiopatologia, HIV, inibidores de proteases.

Summary

Background: A great number of HIV-infected patients using antiretroviral drugs develop endothelial dysfunction and atherothrombosis, which lead to a high medical and social burden. Thus, it is important to identify pathophysiological mechanisms involved with the endothelial function in these patients, so that early intervention can be made to avoid disease progression.

Objective: To evaluate endothelial function using endothelium-dependent and independent vasodilation in HIV-positive patients and in a control group.

Methods: A total of 27 HIV-positive patients and 16 controls were evaluated. Endothelium-dependent (reactive hyperemia) and independent (SL nitroglycerine) vasodilation of the brachial artery was used to evaluate the endothelial function.

Results: HIV-positive patients receiving protease inhibitors (PI) showed significantly lower endothelium-independent vasodilation than the HIV-negative ($p=0.020$) and HIV-positive without PI ($p=0.034$) subgroups. The change in brachial artery diameter during active hyperemia was not statistically significant in any subgroup. Multiple linear regression analysis showed that only PI was associated with the relative delta of brachial reactivity to vasodilator in HIV-positive patients at 60s and 90s.

Conclusion: HIV-positive patients receiving PI presented endothelium-independent dysfunction when compared to HIV-positive patients not receiving PI and to the control group. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(4) : 340-346)

Key words: Endothelium, vascular/physiopathology; HIV; protease inhibitors.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Hamilton Nenrod Pereira Teixeira •

Rua dos Rouxinóis, 7 / Q 8 / 404, Ed. Gramado Renascença II, 65.075-630, São Luiz do Maranhão, MA - Brasil
E-mail: hnpteixeira@yahoo.com.br

Artigo recebido em 10/08/2008; revisado recebido em 09/11/2008; aceito em 09/12/2008.

Introdução

Ao final da década de 80, os pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência humana (HIV) tinham pequena sobrevida¹. Em contraste, no início do século XXI, há melhora da expectativa de vida desses pacientes, devido ao impacto da terapia com novas drogas antirretrovirais (do inglês, *Highly Active Anti-retroviral Therapy* – HAART)^{2,3}. A HAART melhora o prognóstico dos pacientes infectados pelo vírus HIV, diminuindo a incidência de infecções oportunistas, hospitalização e mortalidade⁴.

Vários fatores contribuem para o aumento do risco de doença cardiovascular nos portadores de HIV, tais como a inflamação crônica devido à infecção pelo vírus, a ação dos IPs e a interação com fatores de risco tradicionais⁵. Portanto, a predisposição à aterosclerose resulta da exposição cumulativa ao vírus e de alterações metabólicas secundárias ao uso de IP, determinando um perfil metabólico desfavorável, caracterizado por hipertrigliceridemia, HDL-c baixo e resistência insulínica que ocorre em 25% a 60% dos pacientes⁶.

Os IPs são atualmente considerados fator de risco cardiovascular independente e estão associados ao aumento de 26% da taxa de infarto agudo do miocárdio (IAM) por ano de exposição, em pacientes que iniciaram o tratamento há, pelo menos, quatro anos⁷. Em 1998, foram demonstrados os primeiros casos de doença coronariana prematura em dois jovens HIV positivo em uso de IP⁸.

Vários estudos demonstram que a disfunção endotelial ocorre nos estágios iniciais da resistência insulínica presente em pacientes em uso de HAART. A hipoadiponectinemia é um dos responsáveis pela lipodistrofia e pelo distúrbio metabólico nos pacientes HIV positivo em uso de IP^{9,10}. A disfunção endotelial é um evento prematuro no desencadeamento das lesões ateroscleróticas e pode ser facilmente medida de maneira não invasiva pela avaliação de ultrassom do fluxo da artéria braquial¹¹. Os mecanismos que levam à disfunção endotelial nos pacientes HIV positivo em uso de IP ainda não estão totalmente explicados.

O objetivo deste estudo é avaliar a função do endotélio dependente e independente, por método não invasivo da dilatação fluxo mediada da artéria braquial (DILA) por meio da ultrassonografia em pacientes HIV positivo com e sem uso de HAART. Comparamos a DILA em três grupos: HIV infectado sem uso de IP, HIV infectado em uso de IP e controles sem HIV.

Métodos

O estudo avaliou 43 pacientes com idades entre 20 e 55 anos, de ambos os sexos, que foram submetidos à avaliação clínico-laboratorial e ao protocolo de um dia para avaliação não invasiva da função endotelial por meio da ultrassonografia.

O grupo I envolveu 15 pacientes HIV positivo em uso crônico de IP (há dois anos) e o grupo II com 12 pacientes HIV positivo sem uso prévio de IP. Um grupo controle de 16 voluntários de ambos os sexos e HIV negativo também foi avaliado.

Foram usados como critérios de exclusão a presença de

doença arterial coronariana, cerebrovascular ou vascular periférica, o uso de anticoncepcionais, a disfunção ventricular (fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 45% pelo método de Simpson), a creatinina plasmática acima de 1,5 mg e as doenças neoplásicas e da tireóide.

Dados da história clínica do paciente incluíram idade, sexo, peso (kg), índice de massa corporal (IMC), tabagismo e estágio da infecção do HIV, de acordo com o CD4 (linfócitos T Helper).

Estudo da função endotelial – protocolo

A técnica utilizada foi a descrita por Celermajer e cols. e é recomendada pela *International Brachial Artery Reactivity Task Force*¹².

O paciente mantém jejum por, no mínimo, oito horas, devendo evitar a prática de exercícios físicos na véspera do exame e o uso de substâncias que interfiram na vasodilatação arterial, como a cafeína, a vitamina C e o cigarro. Para as mulheres, a avaliação é realizada fora do período menstrual.

O paciente é colocado em posição supina, com o braço confortável apoiado em um suporte apropriado. Então, a imagem da artéria braquial é obtida acima da fossa antecubital em um plano longitudinal. A sala de exame é mantida em uma temperatura de 21 graus e em silêncio.

O exame foi realizado com um aparelho de ecocardiografia (VIVID 3), da GE, equipado com *software* de ultrassom vascular bidimensional, doppler em cores e espectral, transdutor vascular linear de alta frequência (7-12 MHz) e monitor interno de eletrocardiograma, que registra o traçado de ECG em uma derivação.

Para a avaliação da vasodilatação endotélio dependente, no antebraço do paciente, foi colocado um esfigmomanômetro, que é insuflado com ar até 50 mmHg da pressão sistólica encontrada. O manguito é desinsuflado (cinco minutos) após, permitindo que ocorram isquemia e, por consequência, vasodilatação por um mecanismo de autorregulação e hiperemia reativa.

O fluxo da artéria braquial foi registrado pelo doppler em cores, continuamente de 30 s a 90 s após desinsuflar o manguito. Depois do registro por hiperemia reativa, o paciente fica em repouso por um período de dez minutos. Logo em seguida, inicia-se a avaliação pelo mecanismo de vasodilatação endotélio independente.

A avaliação endotélio independente caracteriza-se pela administração de nitroglicerina *spray* (0,4 mg) SL. Aguardamos, então, três minutos, que é o tempo necessário para que ocorra a vasodilatação. Após esse período, o fluxo da artéria braquial é registrado pelo doppler em cores. O uso da nitroglicerina é contraindicado a pacientes hipotensos e bradicárdicos.

O diâmetro da artéria braquial foi medido por imagem longitudinal do vaso, calculando-se a distância entre a íntima proximal e distal na diástole. Devido à grande variabilidade na medida do diâmetro intimal, um único ponto de reparo é selecionado, e são realizadas as medidas em cinco ciclos cardíacos. Essas medidas foram feitas acompanhando o ciclo



Fig. 1 - Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA).

cardíaco e usando o traçado do eletrocardiograma durante a aquisição das imagens. A onda R identifica o fim da diástole, e o pico da onda T, o fim da sístole.

A DILA foi calculada como o percentual de aumento do diâmetro pós oclusão da artéria braquial (DPOAB) em relação aos seus valores basais (DBAB).

Cálculo da DILA: $(DPOAB - DBAB) / DBAB \times 100\%$

DBAB - diâmetro basal da artéria braquial

Valores acima de 10% de variação na dilatação da artéria braquial em relação ao basal foram considerados normais.

Análise estatística

Para a verificação de significância estatística nas variáveis contínuas (numéricas) entre dois subgrupos, foi utilizado o teste t de Student para amostras independentes ou o teste de Mann-Whitney (não paramétrico). Para a comparação

de variáveis categóricas (qualitativas), foi aplicado o teste de qui-quadrado (X^2) ou exato de Fisher.

A análise do comportamento das medidas da reatividade braquial ao longo do tempo (três medidas), separadas por subgrupos, foi realizada pela variância (ANOVA) para medidas repetidas. O teste de comparações múltiplas de Bonferroni (ajustado para medidas repetidas) foi aplicado para identificar quais os momentos que diferem entre si. Para verificar se o comportamento ao longo do tempo é diferente entre os subgrupos, foi realizada a análise de variância para medidas repetidas com um fator.

O coeficiente de correlação de Spearman foi usado para medir o grau de associação entre o delta relativo com o perfil metabólico; e a análise de regressão linear múltipla foi realizada para verificar, simultaneamente, a influência dos dados clínicos e metabólicos sobre o delta relativo da reatividade braquial pelo vasodilatador.

Foram utilizados métodos não paramétricos, uma vez que algumas variáveis (Triglicérides (TG) e deltas relativos) não apresentaram distribuição normal (distribuição Gaussiana) devido à dispersão dos dados ou à falta de simetria da distribuição.

O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelo software SAS 6.04 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).

Ética

A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense. Para a coleta dos dados, os pacientes foram submetidos a um termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados

Foram selecionados 27 pacientes HIV positivo, com idade média de 41,6 anos (+/- 8,5), provenientes do ambulatório de SIDA da disciplina de doenças infecto parasitárias da

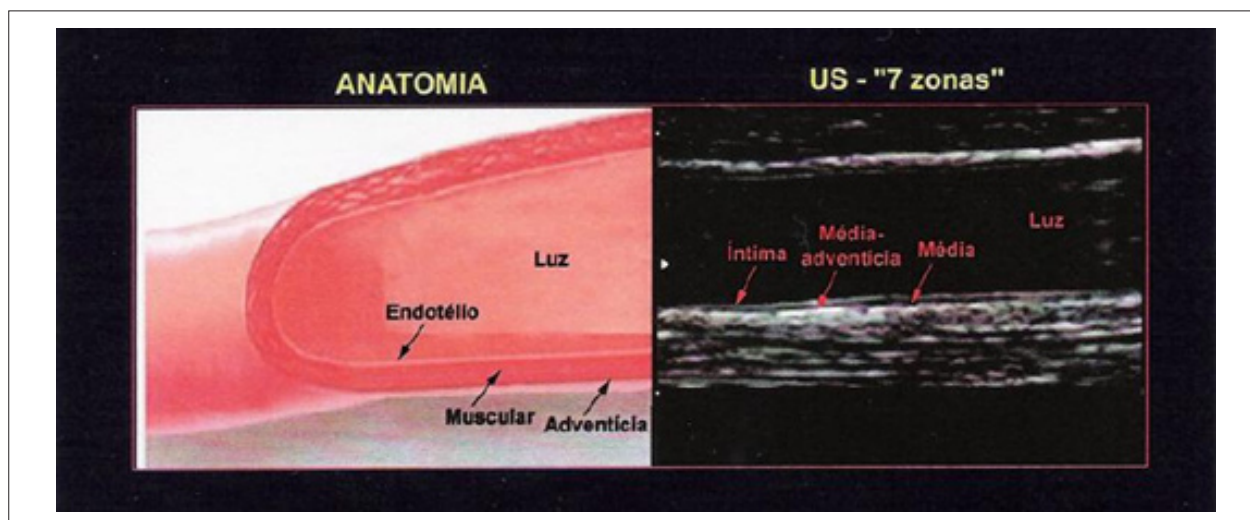


Fig. 2 - Anatomia das camadas do vaso sanguíneo na imagem do ultrassom.

Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense. Desse grupo, 15 pacientes (55,6%) fizeram uso de inibidores da protease.

Um grupo de 16 pacientes (37,2%), com idade média de 43,8 anos (+/- 4,3), formou o grupo controle.

As variáveis demográficas e clínico-laboratoriais são ilustradas nas tabelas 1 e 2.

Não houve diferença significativa em relação à idade e ao sexo nos grupos HIV positivo e negativo ($p = 0,27$).

Variáveis contínuas como cintura abdominal (CA) e HDL-c foram significativamente menores no grupo HIV positivo com $p = 0,010$ e $p = 0,050$, respectivamente.

Os pacientes HIV negativo com HAS (93,8% vs 14,8%; $p < 0,0001$) apresentaram níveis pressóricos mais elevados que os HIV positivo.

O TG foi a variável metabólica predominante no subgrupo de pacientes HIV positivo e em uso de IP, com $p = 0,004$ e $p = 0,009$, em relação aos HIV negativo e sem uso de IP.

A tabela 3 mostra os resultados do estudo de ultrassom da artéria braquial.

Pela análise de variância para medidas repetidas, avaliou-se a reatividade braquial pela hiperemia reativa e vasodilatador em pacientes HIV positivo e negativo em três momentos

(basal, 60 s e 90 s). Observou-se que existe aumento significativo na reatividade braquial pela hiperemia reativa no subgrupo HIV positivo ($p = 0,033$) e negativo ($p = 0,014$) até os 60 s. Não houve significância estatística aos 90 s para os pacientes HIV positivo.

A análise endotélio independente (uso de vasodilatador) apresentou aumento significativo na reatividade braquial em ambos os subgrupos positivo e negativo, com $p = 0,0001$ e $p = 0,0001$, respectivamente.

Baseando-se ainda na análise de variância, comparou-se o subgrupo de pacientes em uso ou não de IP aos 60 s e 90 s da reatividade braquial. Observou-se que existe aumento significativo por hiperemia reativa no subgrupo com uso de IP ($p = 0,038$) apenas aos 60 s, não havendo significância estatística na medida aos 90 s.

Com o uso de nitrato SL, observou-se aumento significativo da reatividade braquial nos subgrupos com e sem IP, com $p = 0,016$ e $p = 0,0001$, respectivamente.

Apesar de observar-se aumento significativo nas medidas da reatividade braquial (hiperemia reativa e vasodilatador), principalmente do basal para 60 s, tanto no subgrupo HIV positivo quanto no em uso de IP, esse aumento é diferenciado. Ou seja, o subgrupo HIV positivo ou com o uso de IP apresentaram aumento pelo vasodilatador significativamente

Tabela 1 - Análise das variáveis demográficas e clínico-laboratoriais segundo o HIV

Variável	HIV		p valor
	Positivo (n = 27)	Negativo (n = 16)	
Idade	41,6 ± 8,5	43,8 ± 4,3	0,27
IMC (kg/m ²)	22,2 ± 2,5	23,4 ± 4,4	0,33
C. abdominal (cm)	86,5 ± 8,5	94,9 ± 12,1	0,010
Glicemia (mg/dl)	89,1 ± 15,1	93,5 ± 14,6	0,35
Colesterol total (mg/dl)	204,9 ± 48,4	196,8 ± 45,0	0,59
HDL-c (mg/dl)	41,0 ± 10,1	47,6 ± 10,8	0,050
LDL-c (mg/dl)	138,8 ^a ± 43,5	129,2 ± 41,4	0,48
TG (mg/dl)	235,4 ± 144,5	139,4 ± 45,0	0,004
Hiperemia reativa (basal)	3,49 ± 0,67	3,30 ± 0,58	0,35
Vasodilatador (basal)	3,62 ^a ± 0,70	3,25 ± 0,60	0,085

Dados expressos em média ± desvio padrão; ^a - perda de dois pacientes.

Tabela 2 - Análise das variáveis demográficas e clínico-laboratoriais segundo o uso de inibidor de protease

Variável	Inibidor de protease		p valor
	Presente (n = 15)	Ausente (n = 12)	
Idade	43,2 ± 8,2	39,6 ± 8,7	0,27
IMC (kg/m ²)	21,7 ± 2,4	22,9 ± 2,5	0,23
C. abdominal (cm)	85,9 ± 8,7	87,3 ± 8,6	0,68
Glicemia (mg/dl)	90,1 ± 16,8	87,9 ± 13,5	0,72
Colesterol total (mg/dl)	206,8 ± 52,6	202,4 ± 44,9	0,82
HDL-c (mg/dl)	38,6 ± 12,0	44,1 ± 6,3	0,13
LDL-c (mg/dl)	139,4 ^a ± 48,0	138,0 ^a ± 39,3	0,94
TG (mg/dl)	265,6 ± 120,6	197,7 ± 167,5	0,009
Hiperemia reativa (basal)	3,65 ± 0,58	3,29 ± 0,73	0,16
Vasodilatador (basal)	3,79 ± 0,64	3,38 ^a ± 0,74	0,15

Dados expressos em média ± desvio padrão; ^a - perda de um paciente; ^b - perda de dois pacientes.

Tabela 3 - Análise longitudinal da reatividade braquial pela hiperemia reativa para os subgrupos do HIV e do inibidor de protease

Subgrupo	Reatividade pela hiperemia reativa			p valor ^a	≠ Significativas ^b
	Basal	60 s	90 s		
HIV positivo (n = 25)	3,48 ± 0,68	3,60 ± 0,68	3,55 ± 0,68	0,033	basal ≠ 60"
HIV negativo (n = 16)	3,30 ± 0,58	3,42 ± 0,61	3,40 ± 0,59	0,014	basal ≠ 60" e 90"
Inibido de protease presente (n = 14)	3,62 ± 0,59	3,78 ± 0,54	3,69 ± 0,61	0,038	basal ≠ 60"
Inibidor de protease ausente (n = 11)	3,29 ± 0,77	3,37 ± 0,80	3,36 ± 0,74	0,54	

Dados expressos em média ± desvio; padrão; ^a - ANOVA para medidas repetidas; ^b - comparações múltiplas de Bonferroni, em nível de 5%.

menor que o subgrupo HIV negativo ou sem IP.

Baseando-se na análise do delta relativo (%) da reatividade braquial segundo o HIV e o IP, observou-se que aos 60 s tanto o grupo HIV positivo quanto o que usou IP apresentaram delta relativo pelo uso do vasodilatador significativamente menor que o grupo HIV negativo e o sem uso de IP, com $p = 0,020$ e $p = 0,034$, respectivamente.

O delta relativo pela hiperemia reativa não apresentou significância estatística em qualquer subgrupo.

As tabelas 4 e 5 mostram a análise do delta relativo da reatividade braquial, segundo o HIV e o inibidor de protease, respectivamente.

Variáveis como sexo, índice de massa corporal (IMC), cintura abdominal (CA), glicemia, colesterol total (CT), HDL-c, LDL-c e TG não mostraram significância estatística em relação à reatividade braquial.

A análise de regressão linear múltipla observou que apenas o IP diminui o delta relativo nos pacientes HIV positivo, pelo vasodilatador aos 60 e 90 segundos, com $p = 0,032$ e $p = 0,010$, respectivamente.

Discussão

Este estudo mostrou que pacientes infectados com HIV em uso de HAART, incluindo IP, há mais de dois anos

apresentaram disfunção endotelial comparado ao grupo sem uso de IP e ao grupo controle não infectado.

A principal contribuição desses resultados em relação aos estudos prévios é a demonstração do comprometimento da resposta vasodilatadora endotélio independente nos pacientes HIV positivo em uso de IP.

Estudos prévios¹² têm avaliado a função endotelial em pacientes com HIV pela técnica da DILA e correlacionado com a probabilidade de desenvolvimento de doença arterial coronariana. A DILA é uma técnica não invasiva, acurada e reprodutível, porém é dependente de características operacionais ligadas à frequência do ultrassom e do treinamento técnico.

A disfunção endotelial por hiperemia reativa (endotélio dependente) e pelo uso de nitroglicerina (endotélio independente) foi analisada pelo estudo da artéria braquial em momentos diferentes de dilatação (60 s e 90 s). Segundo o protocolo validado¹², o pico de liberação do óxido nítrico (NO) e da dilatação da artéria ocorrem nesse período.

Nosso estudo mostrou que, tanto no subgrupo de pacientes HIV positivo quanto daqueles em uso de IP, houve aumento da dilatação da artéria braquial por hiperemia reativa, não havendo diferença em relação ao subgrupo HIV negativo e sem uso de IP.

Nolan e cols.¹³ não encontraram diferença na função endotelial quando compararam o fluxo da artéria braquial

Tabela 4 - Análise do delta relativo (%) da reatividade braquial segundo o HIV

Reatividade braquial	Delta relativo (%)	HIV	n	Média	EP	Mediana	p valor
Hiperemia reativa	60" - basal	Pos.	27	4,8	1,5	3,1	0,68
		Neg.	16	3,6	1,6	2,9	
	90" - basal	Pos.	25	2,6	1,7	3,2	0,53
		Neg.	16	3,3	1,5	3,9	
Vasodilatador	60" - basal	Pos.	25	8,1	2,2	5,2	0,020
		Neg.	16	14,8	2,5	15,1	
	90" - basal	Pos.	24	9,6	2,1	6,3	0,055
		Neg.	16	16,6	3,2	16,9	

EP - erro padrão.

Tabela 5 - Análise do delta relativo (%) da reatividade braquial, segundo o inibidor de protease

Reatividade Braquial	Delta relativo (%)	IP	n	Média	EP	Mediana	p valor
Hiperemia reativa	60" - basal	Pres.	15	5,3	1,9	3,1	0,40
		Aus.	12	4,2	2,7	1,5	
	90" - basal	Pres.	14	2,4	2,2	2,0	0,62
		Aus.	11	3,0	2,8	3,7	
Vasodilatador	60" - basal	Pres.	15	3,8	1,5	4,2	0,034
		Aus.	10	14,5	4,3	13,4	
	90" - basal	Pres.	14	4,8	1,7	5,7	0,012
		Aus.	10	16,4	3,4	18,1	

EP - erro padrão.

em 24 pacientes HIV positivo tratados com IP e 24 pacientes não infectados do grupo controle¹³.

Stein e cols.¹⁴ mostraram diminuição da dilatação da artéria braquial em pacientes HIV positivo em uso de IP comparando com pacientes HIV positivo sem uso de IP¹⁴.

A vasodilatação endotélio independente realizada pelo uso de NO exógeno relaciona-se à função do músculo liso. Em nosso estudo, apenas o IP foi significativo para influenciar o delta relativo pelo vasodilatador aos 60 e 90 segundos.

Um estudo avaliou 800 pacientes assintomáticos sem HIV e com fatores de risco para doença cardiovascular, pelo uso da nitroglicerina exógena. Concluiu-se que a resposta reduzida ao uso de nitroglicerina se correlacionou à idade aumentada, ao aumento do colesterol total, à história de *diabetes mellitus* e ao tabagismo¹⁵.

Takase e cols.¹⁶ analisaram a interação entre HAS e DM na disfunção endotélio independente e separaram quatro grupos, sendo DM tipo 2, HAS, HAS/DM e controle. Os resultados mostraram que a vasodilatação induzida pela nitroglicerina foi reduzida no grupo de pacientes hipertensos e diabéticos comparado com o grupo controle ($p < 0,001$), mostrando que a interação entre DM e HAS pioram o endotélio vascular, bem como o músculo liso responsável pela vasodilatação endotélio independente¹⁶.

O mecanismo de disfunção endotelial é explicado tanto pela ação do vírus quanto pelo uso de HAART. Shankar e cols. demonstraram diminuição da dilatação da artéria braquial em crianças HIV positivas sem uso de antirretrovirais¹⁷. O vírus atua no endotélio por intermédio da glicoproteína 120 (Gp120), levando à produção de moléculas de adesão (ICAM-1), estados protrombóticos, TNF alfa e interleucina 6 (IL-6).

Embora os IPs reduzam a óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS), levando à diminuição da produção de óxido nítrico, as espécies reativas de oxigênio (ROS) contribuem para a disfunção endotelial, levando à inflamação, ao dano celular e à apoptose das células endoteliais. Os IPs induzem a formação de ROS¹⁸. Mondal e cols.¹⁹ demonstraram a presença de ROS nas células endoteliais da artéria aorta de pacientes em uso de Zidovudina e Efavirenz¹⁹.

Os IPs também levam à disfunção do DNA mitocondrial, contribuindo para o aumento do estresse oxidativo. Cote e cols. mostraram o primeiro caso de disfunção mitocondrial

em pacientes HIV positivo em uso de IP e com sintomas de hiperlactatemia²⁰.

Um dos principais mecanismos que explica a disfunção endotelial induzida pelo IP está relacionado à ativação de proteínas kinases (MAPKs) por espécies reativas de oxigênio. Os IPs ativam diferentes tipos de MAPKs em diferentes células²¹.

As ROS também estão presentes nas células do músculo liso, responsável pela vasodilatação endotélio independente, levando à disfunção endotelial pelo uso de NTG em pacientes que usam IP. Chai e cols.^{22,23} demonstraram a presença de anion superóxido nas células endoteliais do músculo liso de pacientes tratados com IP^{22,23}. Kim e cols.²⁴ mostraram que proteínas virais afetam a proliferação das células endoteliais do músculo liso, representando o maior evento na formação da lesão vascular²⁴.

Estudos preliminares mostram que antioxidantes como a Ginsenoside e o Curcumin poderão reverter a disfunção endotelial causada pelos IPs, diminuindo as ROS²⁵.

A principal limitação de nosso estudo foi a presença de hipertensão arterial no grupo de voluntários, porém não impediu a confirmação dos nossos achados em relação à disfunção vascular endotélio independente.

Conclusão

Os pacientes HIV positivo em uso de IP apresentam disfunção endotélio independente quando comparados a pacientes HIV positivo que não fazem uso de IPs e a um grupo controle.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela CAPES.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Mestrado de Hamilton Nenrod Pereira Teixeira pela Universidade Federal Fluminense.

Referências

1. Barbaro G. Pathogenesis of HIV-associated heart disease. *AIDS*. 2003; 17: S12-20.
2. Prendergast BD. HIV and cardiovascular medicine. *Heart*. 2003; 89: 793-800.
3. Barbaro G. Cardiovascular manifestations of HIV infection. *J R Soc Med*. 2001; 94: 384-90.
4. Murphy EI, Collier AC, Kalish LA. Highly active antiretroviral therapy decrease mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med*. 2001; 135: 17-26.
5. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of Metabolic Syndrome in HIV-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy Using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III Criteria. *Diabetes Care*. 2007; 30: 113-9.
6. Constant J, Pellegrin JI, Peuchant E. Plasma lipids in HIV-infected patients: a prospective study in 95 patients. *Eur J Clin Invest*. 1994; 24: 416-20.
7. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1993-2003.
8. Henry K, Melroe H, Huebsch J, Hermundson J, Levine C, Swensen L. Severe

- premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet*. 1998; 351: 1328.
9. Chaparro J, Reeds D, Wen W, Xueping E, Klein S, Semenkovich C, et al. Alterations in thigh subcutaneous adipose tissue gene expression in protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy. *Metabolism*. 2005; 54: 561-7.
 10. Xu A, Yin S, Wong L, Chan KW. Adiponectin ameliorates dyslipidemia induced by the human immunodeficiency virus protease inhibitor ritonavir in mice. *Endocrinology*. 2004; 145: 487-94.
 11. Blanco JJ, Garcia IS, Cerezo JG, Rivera JM, Anaya PM, Raya PG, et al. Endothelial function in HIV-infected patients with low or mild cardiovascular risk. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 58: 133-9.
 12. 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: 257-65.
 13. Nolan D, Watts GF, Herrmann SE, French MA, Jonh M, Mallal S. Endothelial function in HIV infected patients receiving protease inhibitor therapy: does immune competence affect cardiovascular risk? *QJM*. 2003; 96: 825-32.
 14. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, McBride PE, Wiebe DA, Otvos JD, et al. Use of human immunodeficiency virus – 1 protease inhibitors in associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2001; 104: 257-62.
 15. Ma L, Zhao S, Li J, Zhou Q, Gao M. Interaction of hypertension and diabetes on impairment of endothelial function. *Chin Med J (Engl)*. 2001; 114 (6): 563-7.
 16. Takase B, Uehata A, Akima T, Nagai T, Nishioka T, Hamabe A, et al. Endothelium-dependent flow mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 1535-9.
 17. Shankar SS, Dube MP. Clinical aspects of endothelial dysfunction associated with human immunodeficiency virus infection and antiretroviral agents. *Cardiovasc Toxicol*. 2004; 4: 261-9.
 18. Rush JW, Denniss SG, Graham DA. Vascular nitric oxide and oxidative stress: determinants of endothelial adaptations to cardiovascular disease and to physical activity. *Can J Appl Physiol*. 2005; 30 : 442-74.
 19. Mondal D, Pradhan L, Ali M, Agrawal KC. HAART drugs induce oxidative stress in human endothelial cells and increase endothelial recruitment of mononuclear cells. *Cardiovasc Toxicol*. 2004; 4: 287-302.
 20. Côté H, Brumme ZL, Craib K, Alexander CS, Wynhoven B, Wong H, et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002; 346: 811-20.
 21. Wang X, Chai H, Yao Q, Chen C. Molecular mechanisms of HIV protease inhibitor-induced endothelial dysfunction. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 44: 493-9.
 22. Chai H, Zhou W, Lin P, Lumsden A, Yao Q, Chen C. Ginsenosides block HIV protease inhibitor ritonavir-induced vascular dysfunction of porcine coronary arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 288: H2965 – H2971.
 23. Chai H, Yan S, Peter L, Alan BL, Yao Q, Chen C. Curcumin blocks HIV protease inhibitor ritonavir-induced vascular dysfunction in porcine coronary arteries. *J Am Coll Surg*. 2005; 200: 820-30.
 24. Kim J, Ruff M, Karwatowska-Prokopczuk E, Hunt L, Ji H, Pert CB, et al. HIV envelope protein gp120 induces neuro peptide y receptor-mediated proliferation of vascular smooth muscle cells: relevance to AIDS cardiovascular pathogenesis. *Regul Pept*. 1998; 75-76: 201-5.
 25. Center for Disease Control and Prevention (CDC). *Pneumocystis pneumonia*, Los Angeles. 1981. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996; 45 (34): 729-33.