

# Tratamento Anti-Retroviral e Hipercolesterolemia em População HIV Positiva

Artigo Original

## Antiretroviral Treatment and Hypercholesterolemia in the HIV- Positive Population

5

Luiz Maurino Abreu, Claudia Caminha Escosteguy, Alessandra Godomiczer, Leila Morais Brito, Fernanda de Oliveira, Louise Schilkowski, Carla Novaretti Sodré, Luiz Fernando Passoni, Jacqueline de Menezes

Hospital dos Servidores do Estado, Universidade Federal do Rio de Janeiro

**Objetivo:** Analisar o impacto do tratamento anti-retroviral (TARV) sobre o colesterol sérico de pacientes HIV+.

**Métodos:** Estudo-piloto observacional retrospectivo de 63 pacientes HIV+, de dois serviços hospitalares, em uso de TARV, entre dezembro de 1995 e janeiro de 2003. Análise evolutiva do colesterol sérico pr  e após 6 e 12 meses do início do TARV, sem ou com inibidor da protease (IP).

**Resultados:** Estudados 45 homens (71,4%) e 18 mulheres (28,6%), entre 30 e 57 anos (44±10 anos). Presença de diabetes em 3,2%, tabagismo em 39,7%, hipertensão arterial em 20,6%, uso de drogas ilícitas em 17,5% e sedentarismo em 100% da amostra analisada. O tempo de uso de esquema TARV sem IP variou de 28 a 2639 dias, com mediana de 454 dias. Colesterol pr -TARV (147,5±29,4mg/dl), aos 6 meses (165±32,4mg/dl com p=0,01) e aos 12 meses (156,6±38,4mg/dl com p NS) de TARV sem IP; e pr -TARV com IP (161,3±36,9mg/dl), aos 6 meses (181,2±43,9mg/dl, com p=0,04) e aos 12 meses (181,5±49,9mg/dl) de TARV com IP (diferença pr -TARV com IP/ 12 meses com p=0,07).

**Conclusões:** Neste estudo-piloto verificou-se um incremento do colesterol médio relacionado ao TARV, reforçando a necessidade de estabelecer-se uma estratégia de acompanhamento e controle não só da doença infecciosa como da dislipidemia. Esses resultados serão usados como parâmetros para o planejamento da amostra de um amplo estudo colaborativo entre os dois hospitais.

**Palavras-chave:** Terapia antiretroviral, Dislipidemia, AIDS

**Objective:** To analyze the impact of the antiretroviral treatment (ARVT) on HIV-positive patients' serum cholesterol.

**Methods:** Retrospective, observational pilot study of 63 HIV-positive patients from two hospitals in use of ARVT from December 1995 to January 2003. Evolutionary analysis of serum cholesterol 6 and 12 months before and after beginning ARVT without protease inhibitor (PI).

**Results:** 45 men (71.4%) and 18 women (28.6%) aged between 30 and 57 years (44±10 years) were studied. Presence of diabetes in 3.2%, tobacco consumption in 39.7%, arterial hypertension in 20.6%, use of illicit drugs in 17.5%, and sedentarism were detected in 100% of analyzed sample. Patient compliance with the ARVT therapy varied from 28 to 2639 days with mean length of 454 days. Pre ARVT cholesterol (147.5±29.4mg/dl) at 6 months (165±32.4mg/dl with p=0.01) and at 12 months (156.6±38.4mg/dl with p NS) on ARVT without PI; and pre-ARVT with PI (161.3±36.9mg/dl), at 6 months (181.2±43.9mg/dl, with p=0.04) and at 12 months (181.5±49.9mg/dl) on ARVT with PI (pre-ARVT difference with PI/12 months with p=0.07).

**Conclusions:** In this pilot study, an increment in the mean cholesterol related to ARVT was observed, which poses the necessity to adopt a strategy not only to follow up and control the infectious disease but also the dyslipidemia. These findings will be used as parameters to build the sample for a broad collaborative study by both hospitals.

**Key words:** Antiretroviral therapy, Dyslipidemia, AIDS

Endere o para correspond ncia: lmaurino@globo.com

Luiz Maurino Abreu | Av. Ataulfo de Paiva, 135 / 1502 | Leblon, Rio de Janeiro - RJ | 22449-900

Recebido em: 2/05/2006 | Aceito em: 17/05/2006

O tratamento anti-retroviral (TARV) revolucionou a história natural da população HIV positiva. Tem por outro lado, face a seus tóxicos efeitos metabólicos, o potencial de somar-se como fator de risco cardiovascular. Isto se acentuou com a evolução do tratamento e o desenvolvimento dos agentes inibidores da protease (IP), mais eficazes no controle da viremia, mas com maior potencial de provocar alterações metabólicas.

## Objetivo

Desenvolver estudo-piloto para analisar o impacto do tratamento anti-retroviral (ARV) sobre o perfil lipídico de pacientes HIV+, em seus diferentes esquemas.

## Metodologia

Estudo-piloto observacional retrospectivo a partir dos prontuários médicos de 63 pacientes infectados pelo HIV (HIV+), atendidos em dois serviços hospitalares de referência para o tratamento desses pacientes: Hospital dos Servidores do Estado – HSE (13 casos) e Hospital Escola São Francisco de Assis – HESFA (50 casos).

Os pacientes foram incluídos no estudo a partir de lista fornecida pelos serviços de atendimento, estando em uso de anti-retrovirais, com data de início do tratamento variando entre dezembro de 1995 e janeiro de 2003. O protocolo habitual de acompanhamento dos serviços incluía a dosagem seqüencial do colesterol sérico, uma vez que já existia a preocupação com possíveis alterações associadas ao tratamento anti-retroviral. O presente estudo foi então delineado como um piloto para posterior planejamento de uma análise do impacto desse tratamento sobre o perfil lipídico de pacientes HIV+, no Rio de Janeiro.

Foi realizada análise evolutiva dos valores de colesterol sérico pré e após 6 e 12 meses do início do tratamento anti-retroviral, considerando-se o tipo de esquema utilizado. Os valores do colesterol são expressos em miligrama por decilitro (mg/dl). Os esquemas terapêuticos foram definidos como tratamento anti-retroviral sem inibidor da protease (TARV sem IP) ou com inibidor da protease (TARV com IP).

O presente estudo envolveu a sistematização da coleta de dados e análise de resultados de protocolos já estabelecidos e incorporados à prática clínica, não havendo, portanto, conflitos éticos.

Realizou-se análise estatística descritiva e análise de variância através do programa Epi Info versão 6.04; foi considerado como estatisticamente significativo um p-valor bicaudal igual a 0,05.

## Resultados

Entre os pacientes estudados, 45 eram homens (71,4%) e 18 mulheres (28,6%), com idade variando de 30 a 57 anos, sendo a média igual a 44±10 anos e a mediana de 41 anos. O tempo mediano entre o diagnóstico de HIV+ e o início do tratamento com anti-retrovirais foi igual a 191 dias. O perfil da população estudada com o levantamento de fatores de risco encontra-se na Tabela 1.

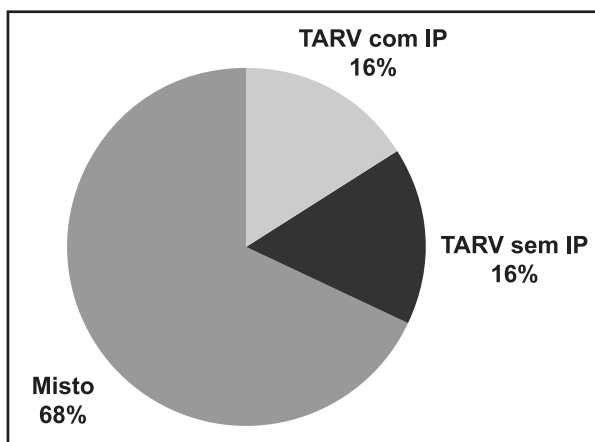
**Tabela 1**  
Prevalência de alguns fatores de risco anterior ao tratamento anti-retroviral

Fator de risco	n	%
Tabagismo	25	39,7%
Hipertensão arterial	13	20,6%
Diabetes mellitus	2	3,2%
Dislipidemia	1	1,6%
História familiar	15	23,8%
Álcool	17	27,0%
Uso de drogas ilícitas	11	17,5%
Sedentarismo	63	100,0%

A análise exploratória do banco de dados mostrou que houve mudanças no esquema anti-retroviral utilizado durante o período de observação em 43 pacientes (68,3%), que iniciaram esquema TARV sem IP e passaram ao TARV com IP na evolução (grupo denominado como “misto”, neste estudo); 10 pacientes (15,9%) usaram apenas esquema TARV sem IP e 10 já iniciaram o tratamento com esquema TARV com IP. A Figura 1 mostra a distribuição dos pacientes segundo o esquema anti-retroviral utilizado durante o período de observação. Entre os 43 pacientes que usaram esquema misto, o tempo de uso de esquema TARV sem IP variou de 28 a 2639 dias, com mediana de 454 dias.

Em 45 pacientes (71,4% do grupo total) foi possível dosar o colesterol sérico antes do início de qualquer esquema anti-retroviral. Entretanto, em 18 (28,6%) pacientes, a primeira medida do colesterol foi realizada já em curso de algum esquema anti-retroviral.

Portanto, a análise realizada envolveu, num primeiro momento, comparações entre o nível médio de colesterol prévio ao uso de qualquer esquema anti-retroviral, aos 6 e 12 meses de uso de

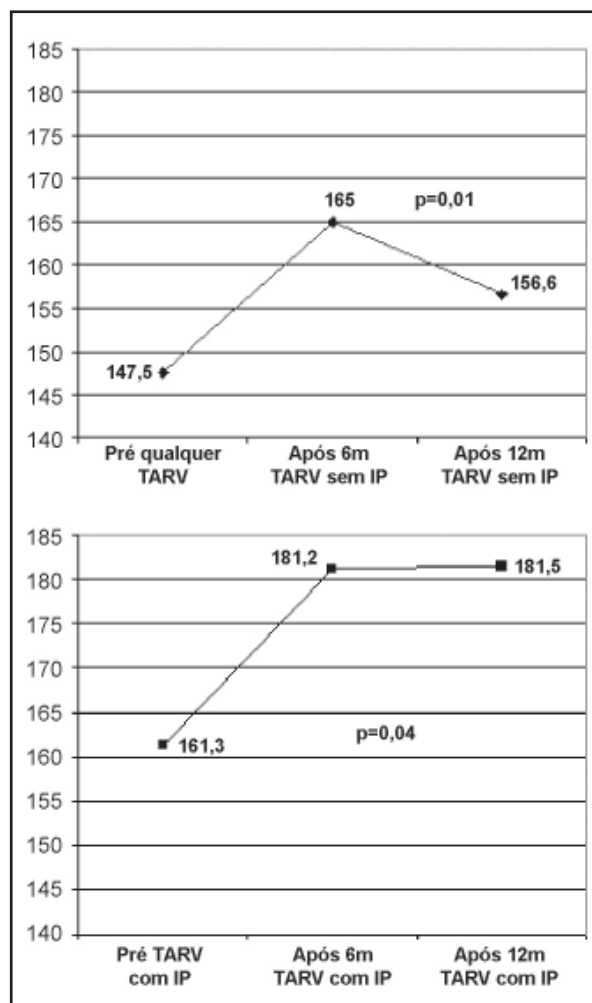


**Figura 1**  
Distribuição dos 63 pacientes estudados segundo o esquema anti-retroviral usado  
TARV=tratamento anti-retroviral; IP=inibidor da protease

esquema TARV sem IP; e num segundo momento, entre o nível médio pré-esquema TARV com IP, aos 6 e 12 meses de esquema TARV com IP. A Tabela 2 resume as médias e desvios-padrão desses subgrupos. Ressalta-se que o valor pré-esquema TARV com IP envolve pacientes sem nenhum esquema e pacientes em uso prévio de esquema TARV sem IP, o que pode ter influenciado o valor médio mais elevado em relação ao grupo virgem de qualquer tratamento anti-retroviral.

A média de colesterol pré-qualquer tratamento anti-retroviral foi 147,5±29,4mg/dl (n=45). Após 6 meses de tratamento TARV sem IP, a média elevou-se para 165±32,4mg/dl (n=38); a diferença foi estatisticamente significativa (p=0,01). Aos 12 meses desse protocolo, a média estava em 156,6±38,4mg/dl (diferença não-significativa em relação às médias anteriores) (Figura 2).

Considerando-se a dosagem de colesterol prévia ao início do esquema TARV com IP, a média foi 161,3±36,9mg/dl (n=32). Com 6 meses de esquema TARV com IP (n=29), a média elevou-se para 181,2±43,9mg/dl, com p=0,04. Aos 12 meses de esquema TARV com IP, a média se



**Figura 2**  
Médias de colesterol sérico (mg/dl) encontradas segundo o momento do tratamento anti-retroviral  
TARV=tratamento anti-retroviral; IP=inibidor da protease

manteve em 181,5±49,9mg/dl (n=31). A diferença entre o valor médio pré-TARV com IP e aos 12 meses alcançou p=0,07. A média de colesterol prévia à introdução do esquema TARV com IP foi maior do que a anterior a qualquer esquema terapêutico, que neste grupo foi igual a 146,7±28,8mg/dl (n=31). Como já apresentado, parte deste grupo foi exposto a diferentes períodos de tratamento

**Tabela 2**  
**Nível de colesterol sérico (mg/dl) segundo o momento do tratamento anti-retroviral**

Estágio do tratamento ARV	n	Média	Desvio-padrão
Pré-qualquer TARV	45	147,5	29,4
Após 6 meses de TARV sem IP *	38	165,0	32,4
Após 12 meses de TARV sem IP	21	156,6	38,4
Pré-esquema TARV com IP	32	161,3	36,9
Após 6 meses de TARV com IP **	29	181,2	43,9
Após 12 meses de TARV com IP	31	181,5	49,9

\*p=0,01 em relação ao pré-TARV; \*\* p=0,04 em relação ao pré-TARV com IP  
TARV=tratamento anti-retroviral; IP=inibidor da protease

TARV sem IP antes da introdução do esquema TARV com IP.

## Discussão

A reviravolta histórica no prognóstico dos portadores do vírus da Síndrome Infecciosa de Depressão Imunológica (SIDA) deveu-se à pesquisa e à utilização dos agentes anti-retrovirais. Empregados inicialmente em monoterapia com resultados promissores, logo foram desenvolvidas classes distintas de agentes com efeitos sinérgicos, mais eficazes no controle da carga viral. Surgiram então os chamados agentes inibidores da HIV protease (IP) que, usados em combinação com outros agentes antivirais, provocam profunda e sustentada supressão da replicação viral<sup>1-3</sup>. Assim, o chamado "Coquetel" torna-se o padrão de tratamento anti-HIV em todo o mundo e, no Brasil, transforma-se em modelo como política de saúde. O tratamento atual permite ao portador vida mais longa, mas carrega uma série de riscos frente a seus efeitos colaterais, com importantes alterações metabólicas reconhecidas como de maior risco para eventos cardiovasculares como dislipidemia, resistência insulínica e até diabetes<sup>4-8</sup>.

Na era pré-TARV já se sabia que os pacientes infectados pelo HIV tinham alterações do metabolismo lipídico. A dislipidemia era mais comum entre aqueles com doença avançada<sup>9</sup>. O padrão típico era de redução dos níveis de colesterol, incluindo os valores de HDL-c e LDL-c, mas com o aumento de triglicérides<sup>10,11</sup>. O achado de baixo HDL-c com hipertrigliceridemia antes do início de TARV parece ser diretamente relacionado à infecção pelo HIV<sup>12</sup>.

Por outro lado, a prevalência de dislipidemia em pacientes HIV positivos recebendo TARV tem sido alvo de estudos. Fris-Moller et al.<sup>13</sup>, em um grande estudo transversal, registrou a presença de hipercolesterolemia ( $\geq 240$ mg/dl) em 27% dos pacientes recebendo esquema, incluindo inibidor da protease; 23% daqueles em uso de inibidor da transcriptase-reversa nucleosídeo, e em 10% dos que isoladamente usavam inibidor da transcriptase-reversa não nucleosídeo, comparados com 8% dos previamente não-tratados. Já para hipertrigliceridemia ( $\geq 200$ mg/dl), os percentuais correspondentes foram 40, 32 e 23% frente a 15% entre os previamente não-tratados.

Assim, de um modo geral, após o início do TARV, há um aumento no colesterol total e no LDL-c. Este aumento supera em regra os valores presentes antes da sero-conversão, sugerindo a participação do

TARV. Quanto ao HDL-c, geralmente permanece baixo, independente do início do TARV<sup>14</sup>.

Na amostra do presente estudo, houve elevação do colesterol total entre as etapas de tratamento. A média de colesterol pré-qualquer tratamento anti-retroviral foi 147,5 $\pm$ 29,4mg/dl (n=45), elevando-se aos seis meses de tratamento TARV sem IP para 165 $\pm$ 32,4mg/dl (n=38 com p=0,01), e no TARV com IP (n=29) para 181,2 $\pm$ 43,9mg/dl, com p=0,04. Aos 12 meses de esquema TARV com IP, a média se manteve em 181,5 $\pm$ 49,9mg/dl (n=31). Como já apresentado, parte deste grupo foi exposto a diferentes períodos de tratamento TARV sem IP antes da introdução do esquema TARV com IP. Ressalte-se que mesmo considerando-se o pequeno número de pacientes, os valores de colesterol estão abaixo dos relatados na literatura para o mesmo perfil.

Além dos seus efeitos sobre o perfil lipêmico, os IP (incluindo indinavir, amprenavir, nelfinavir e ritonavir) induzem resistência insulínica in vitro através da redução da atividade transportadora de glicose para a célula<sup>15-17</sup>. Outros IP, como atazanavir e saquinavir, podem interferir menos com a sensibilidade à insulina<sup>18,19</sup>. Questiona-se também um efeito direto negativo dos IP sobre a secreção de insulina pela célula betapancreática<sup>20</sup>.

Vários estudos recentes procuram relacionar o uso de TARV em pacientes HIV positivos com um aumento de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, quando comparados com população soronegativa para o HIV<sup>21-23</sup>.

Chama a atenção a maior prevalência de fatores de risco nessas populações. Embora se tenha aqui estudado uma amostra pequena neste levantamento inicial, as características de maior risco se assemelham aos da população da grande coorte de 23468 pacientes HIV+ do *The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group*<sup>24</sup>. Comparando com os dados deste estudo, há semelhanças quanto ao número de mulheres (24,1% no DAD versus 28,6%), mediana de idade (39 versus 41 anos), presença de diabetes (2,8 versus 3,2%); mas há diferenças quanto ao tabagismo (56,2% no DAD versus 39,7%) e na bem maior prevalência de hipertensão arterial no presente estudo (7,2% no DAD versus 20,6%). Na amostra estudada, a presença de sedentarismo ocorreu em todos os pacientes, além do uso de drogas ilícitas em 17,5%.

Quanto à evolução cardiovascular, houve entre os 23468 participantes do DAD, um primeiro infarto agudo do miocárdio (IAM) em 126 (0,5%) pacientes,

uma incidência de 3,5 por 100 pessoas/ano, com óbito ocorrendo em 29% deles, representando 6% de todas as mortes do estudo. A incidência de IAM ou de qualquer evento vascular isquêmico aumentou diretamente com o tempo de exposição à TARV com um RR de 1,26 (95% IC, 1,12 a 1,41) por ano adicional de exposição.

Apesar de estes dados apontarem o aumento do risco relativo de doenças cardiovasculares aos usuários de TARV, o risco absoluto permanece baixo para a maioria dos pacientes, tornando-se significativo naqueles com múltiplos outros fatores de risco cardiovascular<sup>25</sup>.

Wall et al. usaram, em recente estudo, o escore de Framingham para o cálculo do risco cardíaco para 111 pacientes HIV positivos, comparados com 25 pacientes-controle. O risco médio em 10 anos para a progressão de doença arterial coronariana foi significativamente maior nos soropositivos, principalmente nos que faziam uso de IP<sup>26</sup>.

Os cardiologistas devem estar atentos à população portadora de HIV, pois são inúmeras as complicações cardiovasculares nesses pacientes. A importância do tema é constatada pela inclusão de capítulo específico nos grandes compêndios de cardiologia, abordando as anormalidades funcionais ventriculares, os processos inflamatórios, trombóticos, autonômicos, relacionados à patologia em si e àquelas decorrentes das drogas utilizadas no tratamento.

Muitos destes agentes competem em sua via metabólica, com vários medicamentos do arsenal terapêutico cardiológico, gerando além das modificações lipídicas aqui descritas, toxicidade à célula miocárdica, podendo levar a miocardites e miocardiopatias; alterações no substrato eletrofisiológico, com as ectopias freqüentes, o prolongamento do espaço QT com as taquicardias ventriculares multifocais (Torsades de pointes) e até mesmo interferindo no sistema de condução, com bloqueios atrioventriculares de grau variado<sup>27</sup>.

Assim deve-se estar sempre alerta aos efeitos da interação medicamentosa com os agentes IP, cuja via metabólica comum, envolvendo o citocromo p450, potencializa os efeitos de muitas drogas. É aconselhável utilizar doses menores das medicações cardiológicas, pois as suas concentrações plasmáticas estarão aumentadas em até 3 vezes, como ocorre com o uso concomitante dos bloqueadores de canal de cálcio, quinidina, betabloqueadores, assim como com as estatinas, antibióticos, antidepressivos, cisaprida, anti-histamínicos e o sildenafil<sup>28</sup>.

Em pacientes em uso de IP, com indicação de estatina, a pravastatina é a mais segura, e a atorvastatina pode ser utilizada com cuidado. A sinvastatina e lovastatina devem ser evitadas<sup>29</sup>. Recente revisão enfatiza a associação com dislipidemia e discute os protocolos de tratamento<sup>30</sup>. O tema é atual e remete à necessidade de, diante de um paciente HIV positivo, o médico ser mais agressivo no controle dos fatores de risco clássicos, sem, entretanto, desencorajar o uso pleno do TARV e IP que apesar de seus descritos efeitos potenciais, tem essencial papel no controle da carga viral.

## Conclusão

Neste estudo-piloto verificou-se um incremento do colesterol médio relacionado ao tratamento anti-retroviral, reforçando a necessidade de estabelecer-se uma estratégia de acompanhamento e controle não só da doença infecciosa como da dislipidemia. Esses resultados serão usados como parâmetros para o planejamento da amostra de um amplo estudo colaborativo entre os dois hospitais.

A análise é limitada pela inclusão de alguns pacientes já em uso de algum esquema anti-retroviral, por perdas de seguimento e pela variação do momento de introdução do esquema TARV com IP, uma vez que se trata de um estudo observacional retrospectivo.

## Referências

1. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Kravcik S, et al. Prolongation of life and prevention of AIDS complications in advanced HIV immunodeficiency with ritonavir: update. Proceedings of the 11th International Conference on AIDS; 1996 July 7-12; Vancouver, B.C. Program and Abstracts:24-25.
2. Salgo MP, Beattie D, Bragman K, et al. Saquinavir (Invirase) vs. HIVID (zalcitabine) vs. combination as treatment for advanced HIV infection in patients discontinuing/unable to take Retrovir (zidovudine). Proceedings of the 11th International Conference on AIDS; 1996 July 7-12; Vancouver, B.C. Program and Abstracts:24.
3. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. N Engl J Med. 1997;337:725-33.
4. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of anti-retroviral therapy. Lancet. 2000;356:1423-430.
5. Walli R, Herfort O, Michl GM, et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. AIDS. 1998;12:F167-F73.

6. Vergis EN, Paterson DL, Wagener MM, et al. Dyslipidaemia in HIV infected patients: association with adherence to potent anti-retroviral therapy. *Int J STD AIDS*. 2001;12:463-68.
7. Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29:21-31.
8. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, et al. Diagnosis, prediction and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*. 1999;353:2093-2099.
9. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, et al. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*. 1989;86:27-31.
10. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, et al. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74:1045-1052.
11. Shor-Posner G, Basit A, Lu Y, et al. Hypocholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus-1 infection. *Am J Med*. 1993;94:515-19.
12. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving anti-retroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trial Group. *Clin Infect Dis*. 2003;37:613-27.
13. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients — association with anti-retroviral therapy: results from the DAD study. *AIDS* 2003;17:1179-93.
14. Riddler SA, Smith E, Cole SR, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA*. 2003;289:2978-982.
15. Hsu A, Granneman GR, Witt G, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of ritonavir in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:898-905.
16. Keruly JC, Chaisson RE, Moore RD. Diabetes and hyperglycemia in patients receiving protease inhibitors. *Proceedings of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 1998 Febr 1-5; Chicago (USA). Program and Abstracts:157.*
17. Dong BJ, Gruta C, Legg J, et al. Diabetes and use of protease inhibitors. *Proceedings of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 1998 Febr 1-5; Chicago (USA). Program and Abstracts:157.*
18. Noor MA, Grasela D, Parker RA, et al. The effect of atazanavir vs lopinavir/ritonavir on insulin-stimulated glucose disposal rate in healthy subjects. *Proceedings of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2004 Febr 8-11; San Francisco (USA). Program and Abstracts: 702.*
19. Kurowski M, Sternfeld T, Sawyer A, et al. Pharmacokinetic and tolerability profile of twice-daily saquinavir hard gelatin capsules and saquinavir soft gelatin capsules boosted with ritonavir in healthy volunteers. *HIV Med*. 2003;4:94-100.
20. Woerle HJ, Mariuz PR, Meyer C, et al. Mechanisms for the deterioration in glucose tolerance associated with HIV protease inhibitor regimens. *Diabetes*. 2003;52:918-25.
21. Friis- Møller N, Sabin CA, Weber R, et al, for the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination anti-retroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:1993-2003.
22. Rickerts V, Brodt H, Staszewski S, et al. Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1999: the Frankfurt HIV-cohort study. *Eur J Med Res*. 2000;5:329-33.
23. Steven Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular Risk and Body-Fat Abnormalities in HIV-Infected Adults. *N Engl J Med*. 2005;352:48-62.
24. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination anti-retroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:1993-2003. [Erratum, *N Engl J Med*. 2004;350:955.]
25. Law MG, D'Arminio Monforte A, Friis-Moller N, et al. Cardio and cerebrovascular events and predicted rates of myocardial infarction in the D:A:D: study. *Proceedings of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2004 Febr 8-11; San Francisco (USA). Program and Abstracts: 737.*
26. Wall JL, David M, Fichtenbaum CJ. The risk of ischemic cardiovascular disease is significant in persons with HIV infection. *Proceedings of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002 Febr 24-28; Seattle, Washington. Program and Abstracts: 695.*
27. Zipes DP (ed). Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7<sup>th</sup>ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005:1719-730.
28. Wood AJJ, Flexner C. HIV-Protease inhibitors. *N Engl J Med*. 1998;338:1281-92.
29. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving anti-retroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trial Group. *Clin Infect Dis*. 2003;37:613-27.
30. Teixeira Jr MG, Issa A, Soares VE. Dislipidemia associada à terapia anti-retroviral em pacientes com AIDS. *Rev SOCERJ*. 2005;18(6):542-46.