

PAOLO RUGGERO ERRANTE

*Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP,
São Paulo, SP, Brasil.*

VINICIUS SANTANA ROCHA

*Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP,
São Paulo, SP, Brasil.*

Recebido em fevereiro de 2021.

Aprovado em maio de 2021.

ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

RESUMO

Introdução: As doenças cardiovasculares em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresentavam um papel pouco relevante na era pré da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), uma vez que a sobrevida dos pacientes estava associada principalmente a presença de infecções oportunistas, desnutrição e neoplasias associadas. A partir da era HAART as doenças cardiovasculares assumiram um maior papel em função do aumento da expectativa de vida e dos fatores de risco comuns a população em geral. **Método:** A revisão foi realizada por base de dados bibliográficos obtidos através da pesquisa em LILACS, MEDLINE e PubMed. **Resultados:** A implantação da HAART trouxe melhora na qualidade e tempo de sobrevida de pacientes com HIV, porém com o aumento da longevidade, estes passaram a manifestar doenças cardiovasculares comuns a população em geral como lesões ateroscleróticas, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e distúrbios cardiometabólicos associados a HAART. **Conclusão:** As disfunções cardiovasculares têm se tornado frequentes em pacientes que vivem com o HIV e merecem atenção na epidemiologia das doenças cardiovasculares durante a era HAART.

Palavras-Chave: vírus da imunodeficiência humana; hiv; terapia antirretroviral altamente ativa; haart; doenças cardiovasculares; disfunções cardiovasculares.

CARDIOVASCULAR ALTERATIONS IN PATIENTS INFECTED WITH THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases in patients with human virus of immunodeficiency (HIV) presented a minor role during pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) era because the survival of patients was associated with the presence of opportunistic infections, malnutrition and cancer associated. Starting the HAART era, the cardiovascular disease presents a relevant role because the increase of life expectancy and risk factors, commons to the general population. **Method:** The review was performed by bibliographic database obtained through the research in LILACS, MEDLINE and PubMed. **Results:** The HAART implantation brought improvement in life quality and survival time, however with the increase of survival time, theses started to present cardiovascular disease common to the general population such atherosclerotic lesions, coronary arterial disease, cardiac insufficiency and cardiometabolic disturbances associated with HAART. **Conclusion:** The cardiovascular dysfunction has become frequent in patients who live with HIV and need attention in epidemiology of cardiovascular diseases during HAART era.

Keywords: human immunodeficiency virus; hiv; highly active antiretroviral therapy; haart; cardiovascular disease; cardiac dysfunctions.

INTRODUÇÃO

Estima-se que a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) acometa aproximadamente 38 milhões de pessoas pelo mundo, e destes, 25,4 milhões tiveram acesso a terapia antirretroviral, onde 690.000 morreram por doenças relacionadas a Síndrome de imunodeficiência humana adquirida (AIDS) até 2019 (UNAIDS, 2019).

Após 1996, a infecção pelo HIV sofreu um grande impacto pela descoberta e introdução da terapia antirretroviral altamente ativa (Highly Active Antiretroviral Therapy/HAART), com diminuição do número de mortes, aumento da sobrevida e qualidade de vida dos pacientes com HIV, estando relacionados a diminuição do número e frequência de infecções oportunistas, desnutrição e neoplasias associadas (GOLUCCI et al., 2019). Este aumento da expectativa de vida consequentemente esteve associado ao surgimento de doenças crônicas não infecciosas associadas a fatores de risco comuns a população em geral, como doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral isquêmico, infarto agudo do miocárdio e complicações cardiometabólicas associadas a HAART (SO-ARMAH, FREIBERG, 2018).

O primeiro relato sobre infecção pelo HIV e acometimento cardíaco foi descrito em 1983, relacionado a presença de sarcoma de Kaposi no miocárdio de um paciente com AIDS (AUTRAN et al., 1983). Durante o período que antecede a introdução da HAART, achados de necrópsia descreveram em 28 a 73% dos pacientes que vieram a óbito alterações cardíacas associadas a infecção pelo HIV envolvendo o endocárdio, miocárdio, pericárdio e vasos sanguíneos associados (BARBARO et al., 1998; D'AMATI, DI GIOIA, GALLO, 2001).

Nos países de baixa e média renda está localizada a maior prevalência de pacientes com HIV e doenças cardiovasculares. Estes se encontram principalmente na África Subsaariana, carecendo de infraestrutura para o gerenciamento da infecção e comorbidades associadas ao HIV (SO-ARMAH et al., 2020).

As doenças cardiovasculares na era HAART se manifestam principalmente na forma de derrame pericárdico, miocardite infecciosa e insuficiência cardíaca sistólica. Na instalação da HAART, pacientes com HIV/AIDS apresentam uma maior expectativa de vida, mas passaram a apresentar uma maior frequência de lesões ateroscleróticas, doença arterial coronariana, síndrome coronariana aguda e insuficiência cardíaca congestiva (SO-ARMAH, FREIBERG, 2018).

Diferentes trabalhos descrevem a presença de distúrbios cardiometabólico associados a HAART na África Subsaariana (BOTHAN et al., 2014; SHAFFER et al., 2014), e aterosclerose subclínica associada a menor espessura das camadas íntima e média da artéria carótida (SSINABULYA et al., 2014; SCHOEFFELEN et al., 2015; SIEDNER et al., 2016; FEINSTEIN et al., 2017). Os principais fatores que contribuem para o desenvolvimento da aterosclerose em pacientes com HIV que fazem uso da HAART incluem o uso abusivo de álcool, tabagismo e de drogas ilícitas (KELSO et al., 2015; LUCAS et al., 2016; KELLY et al., 2016; LORENZ et al., 2017).

Doenças do pericárdio

A pericardite corresponde a um processo inflamatório do pericárdio, sendo a princípio benigna e autolimitada, porém pode evoluir para derrame ou constrição pericárdica. A pericardite pode ser classificada segundo a evolução e forma de apresentação em pericardite aguda, pericardite crônica, derrame pericárdico e tamponamento cardíaco, pericardite constrictiva e pericardite recorrente (MONTERA et al., 2013).

Antes da era HAART, o derrame pericárdico era a manifestação cardíaca mais prevalente em pacientes com HIV/AIDS na África, Europa e América do Norte, levando a uma redução significativa na sobrevida destes pacientes. As principais causas incluíam as infecções virais, bacterianas, fúngicas e neoplasias (Sarcoma de Kaposi), em função da imunossupressão, estado inflamatório crônico e desnutrição associada a infecção pelo

HIV (HEIDENREICH et al., 1995a; SILVA-CARDOSO et al., 1999). Os principais sinais clínicos associadas incluem febre, tosse, dor torácica, choque e parada cardiorrespiratória, em função da pericardite, derrame pericárdico e infiltração neoplásica (HEIDENREICH et al., 1995b).

Doenças do miocárdio

A principal doença cardiovascular que ainda acomete pacientes com HIV/AIDS é a cardiomiopatia dilatada. A cardiomiopatia dilatada corresponde a um grupo de doenças que se caracterizam por dilatação ventricular e disfunção contrátil que pode acometer ambos os ventrículos. A cardiomiopatia dilatada é a causa mais comum de insuficiência cardíaca, importante causa de insuficiência cardíaca congestiva, morte súbita e óbito (HOROWITZ, 2004).

Na era pré HAART a cardiomiopatia dilatada possuía uma prevalência de 30% (LEVY et al., 1989) levando a uma redução na expectativa de vida (LIPSHULTZ, 1988). Isto ocorre principalmente em função da diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e aumento da espessura ventricular (LIPSHULTZ et al., 1998).

A miocardite corresponde uma inflamação do músculo cardíaco que pode envolver os miócitos, interstício, estruturas vasculares e pericárdio. O HIV causa miocardite em 46 a 52% dos pacientes com AIDS (KARLINER, 2000). Inúmeras causas levam a miocardite em pacientes com HIV, como infecção viral (coxsackievirus, citomegalovírus, vírus de Epstein-Barr); infecção pelo HIV e inflamação crônica; atividade imune sobre o miocárdio; disfunção autonômica cardiovascular; disfunção endotelial; desnutrição; cardiotoxicidade pelo uso de fármacos (zidovudina, doxorrubicina, interferon alfa, foscarnet, cotrimocazol, pentamidina, ganciclovir) e agentes agressores do miocárdio como álcool e cocaína que potencializam a disfunção ventricular (BELKIN, URIEL, 2018).

Doenças do endocárdio

Na era pré HAART era comum a presença de endocardite marântica ou trombótica não infecciosa em 3 a 5% dos pacientes com HIV/AIDS (MESTRES et al., 2003), acometendo principalmente as válvulas tricúspide, pulmonar, mitral e aórtica. A endocardite marântica é caracterizada pela formação de vegetação friável rica em plaquetas e fibrina, com grande risco de embolização sistêmica (SÀNCHEZ QUIRÓS et al., 2020).

Após a introdução da era HAART, a frequência de endocardite em pacientes com HIV se tornou semelhante a observada em indivíduos HIV negativos usuários de drogas intravenosas. A frequência de endocardite em pacientes com HIV se encontra ao redor de 6 a 34%, com maior taxa de mortalidade em pacientes com estágio avançado da doença (carga viral acima de 10.000-30.000 cópias de RNA/mL de sangue e contagem de linfócitos TCD4 abaixo de 500/mL de sangue) (VALENCIA, MIRÓ, 2004).

Na endocardite associada a infecção pelo HIV ocorre envolvimento das válvulas tricúspide e pulmonar, podendo também ocorrer comprometimento das válvulas aórtica e mitral. O principal agente etiológico isolado é o *Staphylococcus aureus*, seguido pelo *Streptococcus pyogenes* e *Haemophilus spp* (YANG, FRAZEE, 2018).

Os pacientes com HIV e endocardite apresentam febre, sudorese, perda de peso e sinais/sintomas de embolização pulmonar ou sistêmica e subsequente infarto. A glomerulonefrite por esclerose glomerular e focal colapsante, manchas de Roth (manchas exsudativas com aspecto de algodão observado na retina) e lesões de Janeway (pápulas eritematosas sem sensibilidade) são achados comuns (LONG, KOYFMAN, 2018).

Insuficiência cardíaca

Na era pré HAART, a cardiomiopatia e insuficiência cardíaca associada ao HIV era predominantemente associada a infecção pelo HIV ou por patógenos oportunistas. Com

o acesso a HAART, a proporção de casos de insuficiência cardíaca secundária à miocardite infecciosa diminuiu de forma significativa (PUGLIESE et al., 2000). A insuficiência cardíaca corresponde a uma síndrome onde o coração é incapaz de bombear sangue de forma adequada para atender as necessidades metabólicas teciduais, ou quando o faz à custa de uma elevada pressão de enchimento das câmaras cardíacas (DIRETRIZ BRASILEIRA DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA E AGUDA, 2018).

A insuficiência cardíaca pode ser determinada conforme a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), como FEVE normal (FEVE \geq 50%) ou FEVE reduzida (FEVE $<$ 40%); gravidade dos sintomas (grau de tolerância aos exercícios) e tempo de progressão da doença (classificação funcional da New York Heart Association/NYHA) (DIRETRIZ BRASILEIRA DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA E AGUDA, 2018).

Embora as pesquisas de doenças cardiovasculares relacionadas a infecção pelo HIV sejam realizadas principalmente na Europa e América do Norte, estima-se que das 38 milhões de pessoas vivendo com HIV em todo o mundo, 25,6 milhões vivem na África Subsaariana, onde a distribuição dos fatores de risco para doenças cardiovasculares em pacientes com HIV varia de acordo com a localização geográfica. A África Subsaariana tem uma população mais jovem, com maior prevalência de pressão arterial elevada, menores taxas de tabagismo e menor prevalência de colesterol elevado quando comparados a população da Europa Ocidental e América do Norte (SO-ARMAH et al., 2020).

Os fatores de risco para insuficiência cardíaca na população em geral também aumentam entre os pacientes com HIV/AIDS, estando associados a idade avançada, etnia, sobrepeso, hipertensão, tabagismo e histórico prévio de infarto do miocárdio. Fatores adicionais em pacientes com HIV/AIDS incluem replicação viral ativa, hipertensão arterial pulmonar relacionada a infecção pelo HIV, imunossupressão, utilização de HAART, cirrose hepática e depressão (SO-ARMAH et al., 2017; WHITE et al., 2015; SCHWARZE-ZANDER et al., 2015; BRITAIN et al., 2018).

Mesmo na era HAART a infecção pelo HIV continua sendo um fator de risco para o surgimento de insuficiência cardíaca (FREIBERG et al., 2017), com uma prevalência 66% maior de insuficiência cardíaca em pacientes com HIV/AIDS em comparação com pessoas não infectadas pelo HIV (AL-KINDI et al., 2016), e aumento em duas vezes na probabilidade do risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca em pacientes com carga viral acima de 100.000 cópias de RNA/mL de sangue e contagem abaixo de 200 linfócitos TCD4/mL de sangue (STEVEYSON et al., 2017).

Mudanças na epidemiologia da insuficiência cardíaca na era HAART incluem uma mudança de fenótipo na cardiomiopatia dilatada, que inclui tanto a insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida quanto a insuficiência cardíaca com preservação fração de ejeção (FREIBERG et al., 2017).

Infarto do miocárdio

O risco de infarto do miocárdio associado à infecção pelo HIV diminuiu com o tempo, um reflexo da melhoria dos cuidados com o paciente com HIV e implantação da terapia HAART (KLEIN et al., 2015), onde pacientes com HIV/AIDS apresentam infarto do miocárdio aproximadamente na mesma idade que pessoas sem infecção pelo HIV (ALTHOFF et al., 2015). O infarto do miocárdio nestes pacientes está associado principalmente a ruptura de uma placa aterosclerótica vulnerável ou lesão endotelial e subsequente trombose.

Os dados fornecidos pelo Centro de Pesquisa da AIDS da Rede de Sistemas Clínicos Integrados (CNICS) destacam a necessidade de considerar o tipo de infarto do miocárdio. Infarto do miocárdio tipo 1 (ruptura da placa aterosclerótica) e tipo 2 (não ruptura da placa aterosclerótica) são prevalentes entre pacientes com HIV/AIDS, mas suas etiologias, fatores de risco, estratégias de prevenção e tratamento diferem (CRANE et al., 2017), e os dados da Coorte Norte-americana de AIDS em Pesquisa e Design (NA-

ACCORD), confirmam o risco elevado de infarto do miocárdio tipo 1 associado à infecção pelo HIV (DROZD et al., 2017).

Os dados do Danish HIV Cohort Study avaliaram o risco de infarto do miocárdio pelo status do HIV separadamente entre fumantes e nunca fumantes, não encontrando associação significativa entre nunca fumantes. Contudo o risco associado à infecção pelo HIV entre nunca fumantes foi considerado mais elevado quando comparado a população em geral sem infecção pelo HIV (OMLAND, AHLSTROM, OBEL, 2014). Entretanto, o controle dos fatores de risco tradicionais de doença cardiovasculares é crítico para reduzir o risco absoluto de infarto do miocárdio em pacientes com HIV (PAISIBLE et al., 2015).

O aumento da sobrevida de pacientes com HIV/AIDS em função da instalação da HAART fez com que a taxa de mortalidade por infarto do miocárdio caísse de 73% em 1999-2002 para 41% em 2011-2014 (HATLEBERG et al., 2016), estando estes valores também associados em função do gerenciamento dos fatores de risco de doenças cardiovasculares em pacientes com HIV/AIDS (D'ASCENZO et al., 2014). Mesmo assim, a infecção pelo HIV bem controlada se encontra associada a um risco aumentado de morte um ano após o infarto do miocárdio incidente, ajustado para idade, sexo, episódio anterior de infarto do miocárdio, tabagismo, hipertensão e diabetes (CARBALLO et al., 2015).

Hipertensão arterial pulmonar

A hipertensão arterial pulmonar corresponde a uma alteração circulatória caracterizada pelo aumento da resistência vascular pulmonar causada por vasoconstrição, remodelação da parede arterial e trombose local, levando ao aumento da resistência vascular pulmonar, insuficiência ventricular direita e morte (KIM, GEORGE, 2019).

A sua prevalência é maior em pacientes com HIV (1/200 casos) em relação a população em geral (1/200.000 casos), em função de sua associação com infecção pulmonar e lesão endotelial associada a infecção pelo HIV levando a produção de endotelina-1, interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), ativação de receptores alfa-1 adrenérgicos e associação com o HLA-DR6 e HLA-DR52 (JARRETH, BARNETT, 2017). Estes fatores levam a adesão e lesão endotelial, proliferação da camada endotelial, hipertrofia da camada média, fibroelastose e fibrose da camada íntima das arteríolas (CICALINI et al., 2011).

Clinicamente, os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentarem insuficiência cardíaca congestiva e cor pulmonale (forma de insuficiência cardíaca associada a diminuição da capacidade de funcionamento das câmaras do lado direito do coração por doença pulmonar) (BASYAL, JARRETT, BARNETT, 2019).

Doença arterial periférica

A doença arterial periférica dos membros inferiores, depois da doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral, é considerada a terceira causa de doença cardiovascular aterosclerótica na população em geral (FOWKES et al., 2013), causada por um bloqueio parcial ou total de uma ou mais artérias periféricas, sendo mais frequente nas extremidades inferiores, levando a uma perfusão insuficiente das artérias periféricas, podendo causar dor e incapacidade funcional (CRIQUI, ABOYANS, 2015).

Os fatores que levam a doença arterial periférica incluem tabagismo, dislipidemia, diabetes, hipertensão e doença renal crônica, fatores de risco comuns ao envelhecimento da população com HIV após a implantação da HAART (CRIQUI, ABOYANS, 2015).

A prevalência de doença arterial periférica entre pacientes infectados pelo HIV varia de 2 a 27% (SHARMA et al., 2007; BERNAL et al., 2008; PERIARD et al., 2008) em função das diferentes definições de doença arterial periférica empregadas (OLALLA et al., 2009; GUTIERREZ, BERNAL, MASIA, 2009; JOHNS et al., 2010; QAQA et al., 2011; QAQA et al., 2012; KWIATKOWSKA et al., 2014), com alguns estudos incluindo variáveis associadas a maior prevalência de doença arterial periférica como gênero, dislipidemia,

idade avançada (PALACIOS et al., 2008), tabagismo e contagem abaixo de 200 linfócitos TCD4/mL de sangue. Mesmo assim, o risco relativo de doença arterial periférica é maior entre pacientes com HIV/AIDS imunocomprometidos ou com replicação viral ativa (KNUDSEN et al., 2015).

Acidente vascular cerebral isquêmico

A literatura descreve um risco aumentado de 30% do surgimento de acidente vascular cerebral isquêmico em pacientes infectados pelo HIV em comparação com pessoas não infectadas, especialmente em pacientes com alta carga viral e baixa contagem de linfócitos TCD4 (GUTIERREZ, ALBUQUERQUE, FALZON, 2017; YEN et al., 2017), embora ocorra uma redução do risco de acidente vascular cerebral isquêmico quando o status imune se encontra preservado e a carga viral se encontra baixa (MARCUS et al., 2014; SICO et al., 2015; OKEKE et al., 2016).

O acidente vascular isquêmico ocorre quando o suprimento sanguíneo cerebral é interrompido, sendo as principais causas deste processo a malformação arterial cerebral, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatia e tromboembolia pulmonar. Não existe um consenso definitivo sobre a etiologia do acidente vascular cerebral isquêmico em pacientes infectados pelo HIV, sendo sugerido a participação da aterosclerose (BENJAMIN et al., 2017), ruptura da barreira hematoencefálica em função da terapia antirretroviral (BERTRAND, DYGERT, TOBOREK, 2016), disfunção da barreira gastrointestinal e sua associação com inflamação sistêmica e aterosclerose (BRENCHLEY et al., 2006).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As disfunções cardiovasculares são modalidades frequentes em pacientes que vivem com o HIV e merecem atenção na epidemiologia das doenças cardiovasculares durante a era HAART.

REFERÊNCIAS

- AL-KINDI, S.G.; et al. Heart failure in patients with human immunodeficiency virus infection: epidemiology and management disparities. *Int J Cardiol.* v.218, p.43-46, 2016.
- ALTHOFF, K.N.; et al. Comparison of risk and age at diagnosis of myocardial infarction, end-stage renal disease, and non-AIDS-defining cancer in HIV-infected versus uninfected adults. *Clin Infect Dis.* v.60, n.4, p.627-638, 2015.
- AUTRAN, B.R.; et al. AIDS in a Haitian Woman with cardiac Kaposi's sarcoma and Whipple's disease. *Lancet.* v.1, p.767-768, 1983.
- BARBARO, G.; et al. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter clinical pathological study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* v.14, p.1071-1077, 1998.
- BASYAL, B.; JARRETT, H.; BARNETT, C.F. Pulmonary hypertension in HIV. *Can J Cardiol.* v.35, n.3, p.288-298, 2019.
- BELKIN, M.N.; URIEL, N. Heart health in the age of highly active antiretroviral therapy: a review of HIV cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol.* v.33, n.3, p.317-324, 2018.
- BENJAMIN, L.A.; et al. The role of human immunodeficiency virus-associated vasculopathy in the etiology of stroke. *J Infect Dis.* v.216, n.5, p.545-553, 2017.

- BERNAL, E.; et al. Low prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected patients with multiple cardiovascular risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr.* v.47, n.1, p.126-127, 2008.
- BERTRAND, L.; DYGERT, L.; TOBOREK, M. Antiretroviral treatment with Efavirenz disrupts the blood-brain barrier integrity and increases stroke severity. *Sci Rep.* v.6, p.39738, 2016.
- BOTHA, S.; et al. Cardiometabolic changes in treated versus never treated HIV-infected black South Africans: the PURE study. *Heart Lung Circ.* v.23, n.2, p.119-126, 2014.
- BRENCHLEY, J.M.; et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med.* v.12, n.12, p.1365-1371, 2006.
- BRITTAIN, E.L.; et al. Increased echocardiographic pulmonary pressure in HIV-infected and uninfected individuals in the veterans aging cohort study. *Am J Resp Crit Care Med.* v.197, n.7, p.923-932, 2018.
- CARBALLO, D.; et al. Increased mortality after a first myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients; a nested cohort study. *AIDS Res Ther.* v.12, n.4, p.1-9, 2015.
- CICALINI, S.; et al. Pulmonary hypertension and human immunodeficiency virus infection: epidemiology, pathogenesis, and clinical approach. *Clin Microbiol Infect.* v.17, n.1, p.25-33, 2011.
- CRANE, H.M.; et al. Types of myocardial infarction among human immunodeficiency virus-infected individuals in the United States. *JAMA Cardiol.* v.2, n.3, p.260-267, 2017.
- CRIQUE, M.H.; ABOYANS, V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res.* v.116, n.9, p.1509-1526, 2015.
- D'AMATI, G.; DI GIOIA, C.R.; GALLO, P. Pathological findings of HIV-associated cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci.* v.946, p.23-45, 2001.
- D'ASCENZO, F.; et al. Prognostic indicators for recurrent thrombotic events in HIV-infected patients with acute coronary syndromes: use of registry data from 12 sites in Europe, South Africa and the United States. *Thromb Res.* v.134, n.3, p.558-564, 2014.
- DIRETRIZ BRASILEIRA DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA E AGUDA. *Arq Bras Cardiol.* v.111, n.3, p.436-539, 2018
- DROZD, D.R.; et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected individuals in North America compared with the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* v.75, n.5, p.568-576, 2017.
- FEINSTEIN, M.J.; et al. Ideal cardiovascular health and carotid atherosclerosis in a mixed cohort of HIV-infected and uninfected Ugandans. *AIDS Res Hum Retrovir.* v.33, n.1, p.49-56, 2017.
- FOWKES, F.G.; et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* v.382, n.9901, p.1329-1340, 2013.
- FREIBERG, M.S.; et al. Association between HIV infection and the risk of heart failure with reduced ejection fraction and preserved ejection fraction in the antiretroviral therapy era: results from the veterans aging cohort study. *JAMA Cardiol.* v.2, n.5, p.536-546, 2017.

- FREIBERG, M.S.; et al. Association between HIV infection and the risk of heart failure with reduced ejection fraction and preserved ejection fraction in the antiretroviral therapy era: results from the veterans aging cohort study. *JAMA Cardiol.* v.2, n.5, p.536-546, 2017.
- GOLUCCI, A.P.B.S.; et al. Influence of AIDS antiretroviral therapy on the growth pattern. *Pediatr. (Rio J).* v.95, n.1, p.7-17, 2019.
- GUTIERREZ, F.; BERNAL, E.; MASIA, M. Considerations on ankle-brachial index interpretation in HIV-1 infected patients. *HIV Med.* v.10, n.6, p.395, 2009.
- GUTIERREZ, J.; ALBUQUERQUE, A.L.A.; FALZON, L. HIV infection as vascular risk: a systematic review of the literature and meta-analysis. *PLoS One.* v.12, n.5, p.e0176686, 2017.
- HATLEBERG, C.I.; et al. Improvements over time in short-term mortality following myocardial infarction in HIV-positive individuals. *AIDS.* v.30, n.10, p.1583-1596, 2016.
- HEIDENREICH, P.A.; et al. Pericardial effusion in AIDS: incidence and survival. *Circulation.* v.92, p.3229-3234, 1995a.
- HEIDENREICH, P.A.; et al. Pericardial effusion in AIDS: incidence and survival. *Circulation.* v.92, p.3229-3234, 1995b.
- HOROWITZ, E.S.K. Miocardiopatia dilatada: manejo clínico. *Rev Soc Cardiol Rio Grande do Sul.* Ano XIII, n.1, p.1-4, 2004.
- JARRETH, H.; BARNETT, C. HIV-associated pulmonary hypertension. *Curr Opin HIV AIDS.* v.12, n.6, p.566-571, 2017.
- JOHNS, K.; et al. Ankle brachial index screening for occult vascular disease is not useful in HIV-positive patients. *AIDS Res Hum Retrovir.* v.26, n.9, p.955-959, 2010.
- KARLINER, J.S. Fulminant myocarditis. *N Engl J Med.* v.342, n.9, p.734-735, 2000.
- KELLY, S.G.; et al. Associations between tobacco, alcohol, and drug use with coronary artery plaque among HIV-infected and uninfected men in the multicenter AIDS cohort study. *PLoS One.* v.11, n.1, p.e0147822, 2016.
- KELSO, N.E.; et al. The Association between alcohol use and cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review. *Am J Drug Alcohol Abuse.* v.41, n.6, p.479-488, 2015.
- KIM, D.; GEORGE, M.P. Pulmonary hypertension. *Med Clin North Am.* v.103, n.3, p.413-423, 2019.
- KLEIN, D.B.; et al. Declining relative risk for myocardial infarction among HIV-positive compared with HIV-negative individuals with access to care. *Clin Infect Dis.* v.60, n.8, p.1278-1280, 2015.
- KNUDSEN, A.; et al. Low prevalence of peripheral arterial disease in a cross-sectional study of Danish HIV-infected patients. *Infect Dis (Lond).* v.47, n.11, p.776-782, 2015.
- KWIATKOWSKA, W.; et al. Peripheral arterial disease and ankle-brachial index abnormalities in young and middle-aged HIV-positive patients in lower Silesia, Poland. *PLoS One.* v.9, n.12, p.e113857, 2014.
- LEVY, W.S.; et al. Prevalence of cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol.* v.63, p.86-89, 1989.
- LIPSHULTZ, S.E. Dilated cardiomyopathy in HIV infected patients. *N Eng J Med.* v.339, p.1153-1155, 1988.

- LIPSHULTZ, S.E.; et al. Left ventricular structure and function in children infected with human immunodeficiency virus: the prospective P2C2 HIV Multicenter Study. *Pediatric Pulmonary and Cardiac Complication of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2 HIV) Study Group. Circulation.* v.97, n.13, p.1246-1256, 1998.
- LONG, B.; KOYFMAN, A. Infectious endocarditis: an update for emergency clinicians. *Am J Emerg Med.* v.36, n.9, p.1686-1692, 2018.
- LORENZ, D.R.; et al. Marijuana use impacts midlife cardiovascular events in HIV-infected men. *Clin Infect Dis.* v.65, n.4, p.626-635, 2017.
- LUCAS, G.M.; et al. HIV, cocaine use, and hepatitis C virus: a triad of non-traditional risk factors for subclinical cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* v.36, n.10, p.2100-2107, 2016.
- MARCUS, J.L.; et al. HIV infection and incidence of ischemic stroke. *AIDS.* v.28, n.13, p.1911-1999, 2014.
- MESTRES, C.A.; et al. Long-term results after cardiac Surgery in patients infected with the human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1). *Eur J Cardiol Thorac Surg.* v.23, n.6, p.1007-1016, 2003.
- MONTERA, M.W. et al. I Diretriz Brasileira de miocardites e pericardites. v.100, Supl. 1, p.1-45, 2013.
- OKEKE, N.L.; et al. History of AIDS in HIV-infected patients is associated with higher in-hospital mortality following admission for acute myocardial infarction and stroke. *J Infect Dis.* v.213, n.12, p.1955-1961, 2016.
- OLALLA, J.; et al. Ankle-branch index and HIV: the role of antiretrovirals. *HIV Med.* v.10, n.1, p.1-5, 2009.
- OMLAND, L.H.; AHLSTROM, M.G.; OBEL, N. Cohort profile update: the Danish HIV cohort study (DHCS). *Int J Epidemiol.* v.43, n.6, p.1769-92e, 2014.
- PAISIBLE, A.L.; et al. HIV infection, cardiovascular disease risk factor profile, and risk for acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr.* v.68, n.2, p.209-216, 2015.
- PALACIOS, R.; et al. Peripheral arterial disease in HIV patients older than 50 years of age. *AIDS Res Hum Retrovir.* v.24, n.8, p.1043-1046, 2008.
- PERIARD, D.; et al. High prevalence of peripheral arterial disease in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis.* v.46, n.5, p.761-767, 2008.
- PUGLIESE, A.; et al. Impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-positive patients with cardiac involvement. *J Inf Secur.* v.40, n.3, p.282-284, 2000.
- QAQA, A.Y.; et al. Epidemiologic aspects of abnormal ankle brachial index in the HIV infected population. *Int Angiol.* v.31, n.3, p.227-233, 2012.
- QAQA, A.Y.; et al. The role of postexercise measurements in the diagnosis of peripheral arterial disease in HIV-infected patients. *Angiology.* v.62, n.1, p.10-14, 2011.
- SÂNCHEZ QUIRÓS, B.; et al. Marantic endocarditis. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* v.67, n.4, p.208-211, 2020.
- SCHOEFFELLEN, A.F.; et al. Carotid intima media thickness in mainly female HIV-infected subjects in rural South Africa: association with cardiovascular but not HIV-related factors. *Clin Infect Dis.* v.61, n.10, p.1606-1614, 2015.

- SCHWARZE-ZANDER, C.; et al. Pulmonary hypertension in HIV infection: a prospective echocardiographic study. *HIV Med.* v.16, n.9, p.578-82, 2015.
- SHAFFER, D.; et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV-infected women after initiation of lopinavir/ritonavir and nevirapine-based antiretroviral therapy in Sub-Saharan Africa: A5208 (OCTANE). *J Acquir Immune Defic Syndr.* v.66, n.2, p.155-163, 2014.
- SHARMA, A.; et al. Peripheral arterial disease in HIV-infected and uninfected women. *HIV Med.* v.8, n.8, p.555-560, 2007.
- SICO, J.J.; et al. HIV status and the risk of ischemic stroke among men. *Neurology.* v.84, n.19, p.1933-1940, 2015.
- SIEDNER, M.J.; et al. HIV infection and arterial stiffness among older-adults taking antiretroviral therapy in rural Uganda. *AIDS.* v.30, n.4, p.667-670, 2016.
- SILVA-CARDOSO, J.; et al. Pericardial involvement in human immunodeficiency virus infection. *Chest.* v.115, p.418-422, 1999.
- SO-ARMAH, K.; et al. HIV and cardiovascular disease. *Lancet HIV.* v.7, n.4, p.e279-e293, 2020.
- SO-ARMAH, K.; FREIBERG, M.S. HIV and cardiovascular disease: update on clinical events, special populations, and novel biomarkers. *Curr HIV/AIDS Rep.* v.15, n.3, p.233-244, 2018.
- SO-ARMAH, K.A.; et al. FIB-4 stage of liver fibrosis predicts incident heart failure among HIV infected and uninfected patients. *Hepatology.* v.66, p.1286-1295, 2017.
- SSINABULYA, I.; et al. Subclinical atherosclerosis among HIV-infected adults attending HIV/AIDS care at two large ambulatory HIV clinics in Uganda. *PLoS One.* v.9, n.2, p.e89537, 2014.
- STEVERSON, A.B.; et al. Clinical characteristics of HIV-infected patients with adjudicated heart failure. *Eur J Prev Cardiol.* v.24, n.16, p.1746-1758, 2017.
- UNAIDS, 2019. <https://unaids.org.br/estatisticas/#:~:text=ESTAT%C3%8DSTICAS%20GLOBAIS%20SOBRE%20HIV%202020&text=38%20milh%C3%B5es%20%5B31%2C6%20milh%C3%B5es,at%C3%A9%20o%20fim%20de%202019>).
- VALENCIA, E.; MIRÓ, J. Endocarditis in the setting of HIV infection. *AIDS Rev.* v.6, n.2, p.97-106, 2004.
- WHITE, J.R.; et al. Depression and human immunodeficiency virus infection are risk factors for incident heart failure among veterans: veterans aging cohort study. *Circulation.* v.132, n.17, p.1630-1638, 2015.
- YANG, E.; FRAZEE, B.W. Infective endocarditis. *Emerg Med Clin North Am.* v.36, n.4, p.645-663, 2018.
- YEN YF, et al. Association of HIV and opportunistic infections with incident stroke: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *J Acquir Immune Defic Syndr.* v.74, n.2, p.117-125, 2017.