

Mestrado Integrado em Medicina

# Abacavir e o Risco Cardiovascular

Carlos Rego Gonçalves

**M**

**2019**





**Título:** Abacavir e o Risco Cardiovascular

**Autor:** Carlos Rego Gonçalves

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço de email: goncalves\_carlosrego@hotmail.com

**Orientador:** Dr. Miguel Vieira Braga de Araújo Abreu

Assistente Hospitalar, Serviço de Doenças Infeciosas; Centro Hospitalar Universitário do Porto -  
Hospital de Santo António;

Assistente Convidado de Medicina II do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço eletrónico: migaraujoabreu@chporto.min-saude.pt

**Coorientador:** Professor Doutor Rui Sarmento e Castro

Chefe de Serviço, Serviço de Doenças Infeciosas do Centro Hospitalar Universitário do Porto -  
Hospital de Santo António;

Professor Catedrático Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Junho 2019

**Data**

07/06/2019

**O Estudante**

Carlos Rego Gonçalves

(Carlos Rego Gonçalves)

**O Orientador**

Miguel Vieira Braga de Araújo Abreu

(Miguel Vieira Braga de Araújo Abreu)

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Dr. Miguel Abreu, por ter aceite o meu pedido e por toda a paciência e auxílio, desde a escolha do tema até à elaboração e aperfeiçoamento desta dissertação.

Aos meus colegas Rúben, Inês e Giselle, por todo o auxílio que me prestaram, não só nos aspetos técnicos da pesquisa bibliográfica e referênciação, mas também pelo apoio moral durante todo este processo.

## **RESUMO**

### **Introdução**

A infecção pelo VIH afeta 34 milhões de pessoas. O desenvolvimento da terapêutica antirretroviral permitiu uma supressão a longo prazo da replicação do vírus, prevenindo a progressão da doença. Se por um lado, a esperança média de vida tem vindo a aumentar entre os infetados pelo VIH, por outro, as patologias associadas ao envelhecimento como a hipertensão, a diabetes, a dislipidemia e a doença renal também aumentam nesta população. Comparativamente com os não infetados, os portadores do VIH têm o dobro de doença cardiovascular e taxas de enfarte do miocárdio e de morte súbita mais elevadas. Desde o estudo da D:A:D, a relação entre o Abacavir e o risco cardiovascular tem estado em debate, com múltiplos estudos contraditórios entre si.

### **Objetivos**

Esta revisão bibliográfica pretende fazer uma revisão do conhecimento científico sobre a existência ou não de uma associação do Abacavir e o risco cardiovascular, em pessoas infetadas pelo VIH, pelo que pretendemos analisar estudos já realizados na literatura especializada, bem como dos mecanismos de ação que possam estar subjacentes.

### **Metodologia**

Foi efetuada uma pesquisa de literatura (janeiro 2009- janeiro 2019) na *Medline* com o motor de busca *Pubmed*. Foram apenas considerados artigos originais. As palavras de pesquisa usadas foram uma combinação dos termos Abacavir e *cardiovascular risk*. Apenas foram considerados artigos em língua inglesa. Referências usadas por estes artigos foram consultadas sempre que se considerou apropriado.

### **Discussão**

A relação do Abacavir e a sua influência no risco cardiovascular é um debate que se tem prolongado há mais de uma década. Alguns estudos coorte e ensaios clínicos evidenciam a sua relação com a exposição recente, independentemente dos fatores de risco predisponentes. Por outro lado, os estudos que não demonstram esta relação, apontam diferenças de método para explicar as discrepâncias. A adicionar a esta discordância há a falta da explicação de um mecanismo coerente para explicar ou não esta relação, ao qual apresentamos estudos realizados que tentam correlacionar a ação do ABC em vários marcadores biológicos.

### **Conclusão**

Mesmo após toda a pesquisa realizada sobre a associação entre ABC e o risco cardiovascular são necessários mais estudos para determinar definitivamente esta associação.

### **Palavras Chave:**

Abacavir; Risco Cardiovascular

## **ABSTRACT**

### **Introduction**

There are 34 million people infected with HIV. The development of antiretroviral therapy has allowed a long-term suppression of the virus replication, preventing the disease progression. In one hand, average life expectancy is increasing among those infected with HIV and on the other, aging-related conditions such as hypertension, diabetes, dyslipidemia and renal disease are also increasing in this population. Compared with the non-infected, HIV-positive have twice as much cardiovascular disease and higher rates of myocardial infarction and sudden death. Since 2008, followed the study from D:A:D, the relationship between Abacavir and its association with cardiovascular risk has been under debate with multiple studies showing contradictory results and conclusions.

### **Objectives**

We intend to review studies already published in the specialized literature, as well as to analyze probable mechanisms that may be underlying. We intend to elaborate a bibliographical review that addresses the original research that has been done over this topic.

### **Methodology**

A research was conducted (January 2009-January 2019) on Medline with the search engine Pubmed. Only original articles were included. Key words included information on Abacavir and cardiovascular risk. Only articles in English were accepted. References used by these articles were consulted whenever deemed appropriate.

### **Discussion**

The relationship between Abacavir and cardiovascular risk is a debate that has been going on for more than a decade. Some cohort studies and clinical trials evidence their relationship to recent exposure regardless of predisposing risk factors. Studies that do not demonstrate this relationship point out to method differences to explain discrepancies. Adding to this debate is the lack of an explanation for a coherent mechanism to explain or not this relationship, to which we present studies that try to correlate the action of Abacavir in several biological markers.

### **Conclusion**

Even after all the research done to link the association between ABC and cardiovascular risk, more studies are needed to definitively determine this association.

### **Keywords:**

Abacavir; Cardiovascular Risk

## LISTA DE ABREVIATURAS

**3TC** – Lamiduvina

**ACTG** – *AIDS Clinical Trials Group Studies*

**AZT/ZDV** – Zidovudina

**CD4+** - *Cluster of differentiation 4+*

**DAC** – Doença arterial coronária

**D:A:D** – *Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs*

**DCV** – Doença cardiovascular

**EFV** – Efavirenz

**FAP** – Fator ativador de plaquetas

**FGF23** – Fator de crescimento dos fibroblastos 23

**FTC** – Amtricitabina

**HAART** – Terapêutica antirretroviral altamente eficaz

**IL** – Interleucina

**LDL** – Lipoproteínas de baixa densidade

**Lp-PLA2** – Lipoproteína associada à fosfolipase A2

**MMP9** – *Matrix metalloproteinase 9*

**MPO** – Mieloperoxidase

**NRTIs** – Análogo nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa

**NNRTI** – Inibidor não-nucleosídeos da transcriptase reversa

**OMS** – Organização Mundial da Saúde

**PCR** – Proteína C-reativa

**RPV** – Rilpivirina

**SIDA** – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

**SICAM-1** – *Soluble intercellular adhesion molecule-1*

**sVCAM-1** – *Soluble vascular adhesion molecule 1*

**TARc** – Terapia antirretroviral combinada

**TDF** – Tenofovir Difumarato

**VEGF** – Fator de crescimento vascular endotelial

**VIH** – Vírus da Imunodeficiência Humana

# ÍNDICE

AGRADECIMENTOS .....	i
RESUMO .....	ii
ABSTRACT .....	iii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	iv
INTRODUÇÃO.....	1
OBJETIVOS.....	2
METODOLOGIA.....	3
RESULTADOS.....	3
Estudos que associam o Abacavir ao aumento do risco de Doença Cardiovascular.....	3
<i>IMS'Pharmetrics Plus Database</i> .....	4
<i>Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs</i> .....	4
<i>Kaiser Permanente California</i> .....	4
<i>Swiss HIV Cohort Study</i> .....	5
<i>Veterans Administration case registry</i> .....	5
<i>The Alfred Hospital</i> .....	6
<i>Quebec Public Health Database</i> .....	6
Expressão de genes no tecido adiposo .....	6
Impacto nos lípidos .....	7
Estudo das Lipoproteínas .....	7
Marcadores inflamatórios.....	7
Metabolismo das plaquetas.....	8
Rigidez arterial.....	8
Estudos que não associam o Abacavir ao aumento do risco de Doença Cardiovascular.....	9
<i>AIDS Clinical Trials Group Studies</i> .....	9
Impacto nos lípidos .....	9
Aterosclerose coronária subclínica .....	9
Marcadores inflamatórios.....	10
Fator de crescimento do fibroblasto 23.....	11
Dilatação da artéria braquial .....	11
DISCUSSÃO.....	12
CONCLUSÃO.....	15
BIBLIOGRAFIA .....	16

## INTRODUÇÃO

A nível mundial, há 34 milhões de pessoas que estão infetadas pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) <sup>1</sup>. O Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) foi descrito pela primeira vez em 1981 e a identificação do VIH ocorreu, apenas, em 1983<sup>2</sup>. O desenvolvimento da terapêutica antirretroviral tem sido uma das evoluções mais singulares na história da medicina. Uma doença que era inevitavelmente fatal, transformou-se numa patologia com opções de tratamento duradouras e eficazes. Com uma rapidez e progresso sem precedentes, a introdução de classes adicionais de medicamentos antirretrovirais e o conceito de terapêutica antirretroviral altamente eficaz (HAART) permitiu uma supressão a longo prazo da replicação do vírus, prevenindo assim a progressão da doença<sup>2</sup>. A terapia antirretroviral combinada (TARc) melhorou drasticamente sobrevivência de pacientes com o VIH / SIDA<sup>2</sup>. Quando a infeção pelo VIH é diagnosticada precocemente e a TARc é iniciada a tempo, a maioria dos pacientes experimenta recuperação imune aceitável e pode atingir uma expectativa de vida normal <sup>1</sup>. Desde 2003, as mortes relacionadas com SIDA diminuíram 43%<sup>2</sup>.

À medida que a esperança de vida aumenta entre os infetados pelo VIH, as patologias associadas ao envelhecimento, tais como, a hipertensão, a diabetes, a dislipidemia e a doença renal, têm vindo a aumentar nesta população<sup>3, 4</sup>. Deste modo, a associação entre o VIH e os fatores de risco tradicionais representam uma preocupação crescente. Enquanto a incidência e a prevalência de doenças oportunistas diminuíram drasticamente, os cuidados de saúde às pessoas portadoras de VIH passa, no presente, pela prevenção e gestão das co-morbilidades e em particular da monitorização e intervenção nos fatores de risco cardiovasculares<sup>4</sup>.

A nível mundial, a doença cardiovascular (DCV) é a 1<sup>o</sup> causa de morte e, até 2030, estima-se que representará 23,9 milhões de mortes a nível global<sup>5</sup>. Na população infetada com VIH, a DCV é responsável por 16% das mortes<sup>6</sup>. Comparativamente com os indivíduos não infetados, os infetados pelo VIH têm o dobro do risco de DCV<sup>3</sup>, bem como taxas de enfarte agudo do miocárdio (EAM) e morte súbita mais elevadas<sup>3, 7</sup>. Este risco elevado é devido a uma complexidade de fatores que poderá ser atribuída à inflamação crónica e à imunodeficiência, a uma maior prevalência de fatores de risco cardiovascular ou aos efeitos da TARc<sup>3, 8</sup>. A infeção pelo VIH, só por si, parece ser um fator de risco da DCV e a supressão viral pode reduzir o risco de eventos cardiovasculares<sup>9</sup>. Nas pessoas infetadas pelo VIH, a dislipidemia é um fator de risco importante e modificável na DCV<sup>9</sup>.

A primeira associação entre Abacavir (ABC) e o risco cardiovascular, em particular do risco de EAM, data de 2005, aquando dos resultados da Organização Mundial de Saúde (OMS) para a monitorização internacional de medicamentos<sup>10</sup>, seguido em 2008, pelo estudo do *Data Collection on Adverse Events of HIV drugs (D:A:D)*, que apresentou os resultados na 15<sup>a</sup> conferência sobre

retrovírus e infecções oportunistas em Boston. Este estudo demonstrava um aumento de 90% no risco de EAM em indivíduos VIH positivos que estavam a realizar um regime terapêutico antirretroviral que incluía o ABC<sup>11</sup>. Outros estudos têm tentado reproduzir estes resultados, mas têm sido inconsistentes, com alguns a serem capazes de demonstrar uma associação semelhante e outros não<sup>10,12</sup>.

Apesar da associação entre o risco cardiovascular com os inibidores das proteases estar bem documentada, a relação com os análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs), nomeadamente o ABC, é controversa<sup>3</sup>.

Em 2016, existiam 19,5 milhões de pessoas no mundo sob TARc<sup>2</sup>. A OMS preconiza como terapêutica de primeira linha para adultos, dois NRTIs e um inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa (NNRTI) ou um inibidor da integrase<sup>2</sup>.

O ABC é um análogo da guanosina. Os análogos de nucleosídeos foram, em 1987, os primeiros agentes antirretrovirais no mercado aprovados para o tratamento da infeção pelo VIH, sendo a Zidovudina (AZT/ZDV) o primeiro da sua linha. Têm como alvo a enzima da transcriptase reversa do VIH e atuam como substrato alternativo, competindo com os nucleosídeos fisiológicos<sup>2</sup>.

A combinação de vários antirretrovirais diminuiu a mortalidade relacionada com o VIH<sup>10</sup>. As pessoas infetadas com VIH, têm por si só um aumento do risco cardiovascular que está relacionado com a maior prevalência de fatores de risco e ao próprio VIH<sup>10</sup>, mas ainda há uma preocupação que este risco possa estar a ser exacerbado pela intervenção farmacológica no controlo do vírus<sup>10</sup>. Infelizmente, confirmar esta ligação é particularmente difícil dada a complexidade inerente da população tratada e dos vários regimes combinados de fármacos antirretrovirais<sup>10,13</sup>. Uma grande parte das pessoas infetadas com o VIH receberão, em alguma fase da doença, um regime de tratamento que inclui ABC<sup>12</sup>. O próprio ABC tornou-se uma das maiores controvérsias na área da terapêutica do VIH, alimentada maioritariamente pelas discrepâncias entre os dados clínicos publicados que provam a toxicidade cardiovascular do medicamento e a falta de um mecanismo credível que justifiquem ações determinantes<sup>10</sup>.

## **OBJETIVOS**

Com este trabalho pretende-se fazer uma revisão sistemática que visa clarificar a associação entre o ABC e o risco cardiovascular, em pessoas infetadas pelo VIH, através da análise de estudos já realizados na literatura especializada, bem como na revisão de mecanismos de ação já estudados e que possam estar subjacentes.

## **METODOLOGIA**

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na MEDLINE, através do motor de busca PubMed com as palavras-chave «Abacavir» e «*Cardiovascular risk*» de forma combinada, correspondente a um período temporal de 10 anos (janeiro de 2009 a janeiro de 2019). Foram incluídos artigos originais, redigidos na língua inglesa, tendo-se obtido um total de 79 publicações. Todos os *abstracts* foram analisados e definiram-se como critérios de inclusão para esta revisão a originalidade da pesquisa, a contribuição para a compreensão e o julgamento crítico demonstrado. Foram excluídas todas as referências que não visassem diretamente o ABC e o risco cardiovascular. Deste modo, selecionaram-se 31 artigos originais que foram utilizados para a elaboração desta revisão. Referências usadas por estes artigos foram consultadas sempre que se considerou apropriado. Foram excluídos estudos relacionados com o ABC e o Risco cardiovascular realizados em crianças, em animais e em células cultivadas. Outros dois artigos excluídos consistiam na apresentação de fórmulas para cálculo de risco cardiovascular em pessoas com VIH. Foram utilizadas revisões bibliográficas, para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que relacionam a infeção pelo VIH com o aumento da doença cardiovascular.

Foram consultados capítulos de um livro considerado revelante para o tema, nomeadamente do HIV 2015/2016. Esta fonte bibliográfica foi englobada nesta revisão, de forma excecional, para fornecer uma visão global sobre o tema.

## **RESULTADOS**

Os dados existentes suportam uma associação sustentada entre a carga viral do VIH, contagem de linfócitos T CD4+ e o desenvolvimento de doença cardiovascular<sup>15</sup>. Ao longo do tempo os investigadores têm-se debruçado sobre a ligação entre os marcadores de inflamação sistémica e coagulação, ativação imune e as suas relações com doença vascular endotelial. Estas questões necessitam de ter em consideração os regimes antirretrovirais utilizados e o seu impacto na carga viral, inflamação sistémica, saúde vascular e com isso, no risco de DCV<sup>15</sup>.

A infeção não tratada pelo VIH pode aumentar o risco de DCV através do aumento da inflamação sistémica, alteração do estado de coagulação e pela diminuição da resposta vascular. Os fatores de risco de DCV como o consumo de tabaco, a dislipidemia e a resistência à insulina são fatores preditores importantes de DCV e ao mesmo tempo mais prevalentes entre as pessoas VIH positivas, pelo que rastreios e medidas de prevenção devem de ser implementadas nesta população<sup>15</sup>.

### **Estudos que associam o Abacavir ao aumento do risco de Doença Cardiovascular**

### *IMS'Pharmetrics Plus Database*<sup>6</sup>

Neste estudo coorte observacional de 2017, foram analisados dados do *Pharmetrics Plus dataset* de 72733 indivíduos VIH positivos e sob TARc, de outubro de 2009 a dezembro de 2014, contudo, Dorjee K, *et al*<sup>6</sup> referem que a prescrição de ABC diminuiu após o D:A:D evidenciar, em 2008, um aumento do risco de EAM em indivíduos infetados pelo VIH e a realizar terapêutica com ABC. Como já anteriormente referido, a utilização de vários medicamentos antirretrovirais está associada a maior risco cardiovascular. Os autores defendem que a toma atual, recente e cumulativa de ABC está associada com o aumento do risco de DCV, independentemente dos fatores de risco cardiovasculares subjacentes. O risco relativo de EAM aumentou com o aumento da duração da exposição, num padrão de U invertido, atingindo o pico entre os 13 e os 24 meses de exposição e normalizando a partir daí, sugerindo uma relação de dose/resposta entre o tempo cumulativo de exposição e o risco, até aos 24 meses<sup>6</sup>.

### *Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs*<sup>11, 16</sup>

Um estudo internacional, publicado em 2008<sup>16</sup>, que envolvia a colaboração de 11 coortes, envolvendo 33308 indivíduos infetados pelo VIH tipo 1, em 212 clínicas na Europa, Estados da América e Austrália, descreve um aumento significativo do risco de EAM associado à exposição recente ao ABC. Worm SW, *et al*<sup>16</sup> encontraram uma associação com utilização recente (atual ou nos seis meses anteriores), mas não com exposição prévia, afirmando que o risco aumentado desapareceu seis meses após cessação do fármaco. Embora a duração prolongada da exposição ao ABC tenha sido inicialmente associada a um aumento do EAM, esta relação desvaneceu após o ajuste de uso de drogas injetáveis<sup>16</sup>.

Em resposta às críticas da publicação de 2008, os fatores de risco foram ajustados. Em 2016<sup>11</sup>, num estudo adicional, com mais de 49000 indivíduos infetados pelo VIH do tipo 1, oriundos dos EUA, Europa e Austrália, analisaram a evolução do mesmo coorte de indivíduos, numa tentativa de superar as limitações atribuídas à análise inicial e integrar as mudanças na prática clínica trazidas pela controvérsia, ou seja, uma redução nas prescrições de ABC para indivíduos com maior risco de DCV. Sabin CA, *et al*<sup>11</sup>, demonstraram que a utilização atual de ABC foi associada a um aumento de 98% nas taxas de EAM, o que não diferiu entre os dois períodos, confirmando assim as suas conclusões<sup>11</sup>.

### *Kaiser Permanente California*<sup>3</sup>

Neste estudo longitudinal de 1998 a 2011, da *Kaiser Permanente California*, de um grupo que envolvia 8154 indivíduos infetados pelo VIH, verificou que os que estavam em regime TARc com ABC, tinham um risco associado de DCV duas vezes superior em relação aos regimes TARc sem ABC. Segundo Marcus JL, *et al*<sup>3</sup>, este aumento de duas vezes do risco não é explicado pelo uso

preferencial em indivíduos com doença renal ou outros fatores de risco. Nestes resultados o aumento do risco de DCV não se deu imediatamente após o início da TARc com ABC, mas sim após 3 anos de utilização. Apesar de não ter alcançado significância estatística, os autores sustentam que os resultados são consistentes com outros artigos publicados. Os autores salvaguardam que se o mecanismo subjacente ao aumento do risco DCV for causal, é desconhecido, uma vez que o ABC não está associado a lipodistrofia ou à resistência à insulina e até apresenta um perfil lipídico melhor que os inibidores das proteases<sup>3</sup>.

#### *Swiss HIV Cohort Study*<sup>17</sup>

Num estudo coorte prospetivo, publicado em 2015, compreendendo uma amostra de 11856 indivíduos, a exposição recente, mas não cumulativa, ao ABC aumentou o risco de evento de DCV. Num *marginal structural Cox model*, a continuidade da exposição durante quatro anos aumentou o risco de um evento de DCV. A exposição durante os seis e os 36 meses apresentou o maior aumento do risco. De acordo com Young J, *et al*<sup>17</sup>, o ABC aumenta o risco de evento de DCV: o efeito não é imediato, mas o risco aumenta cumulativamente com a continuidade da terapêutica. Segundo os autores, este aumento gradual do risco não é consistente com um mecanismo de ação rápida, como por exemplo na inflamação aguda. Durante o estudo, dos indivíduos que tiveram um evento cardiovascular, 53% foram expostos ao ABC, sendo que metade dos eventos cardiovasculares consistiu em EAM. Contudo, os indivíduos que tiveram um evento de DCV eram mais velhos e a maioria do sexo masculino, atualmente a consumir tabaco, com um evento prévio de DCV ou uma história familiar de DCV, mais propensos a ter diabetes, doença renal crónica, hipertensão, dislipidemia ou lipodistrofia e tinham *scores* de risco de Framingham mais elevados do que aqueles sem qualquer evento de DCV. Os autores ressaltam que mesmo que a exposição seja um risco, não está claro como o risco muda com a acumulação da exposição<sup>17</sup>.

#### *Veterans Administration case registry*<sup>13, 18</sup>

Existem análises de grupos diferentes sobre o mesmo coorte, por exemplo da *Veterans Health Administration case registry*. No estudo coorte de 2011<sup>18</sup>, foram analisados dados correspondentes ao período de 1997 até 2007, de 10931 indivíduos infetados pelo VIH que iniciaram TARc, de modo a avaliar o risco cardiovascular associado ao ABC. Choi AI, *et al*<sup>18</sup> concluíram que a exposição recente estava independentemente associada ao risco de eventos cardiovasculares<sup>18</sup>.

Confirmando o estudo prévio, um outro estudo coorte de 2015<sup>13</sup>, a partir dos mesmos dados, procurou caracterizar a associação recente de exposição a TARc e o risco de eventos cardiovasculares como o EAM, acidente vascular cerebral (AVC), a realização de angiografia percutânea e cirurgia de bypass cardíaco, em 24510 indivíduos infetados pelo VIH desde janeiro de 1996 a dezembro de 2009. Do total estudado, 934 indivíduos tiveram um evento cardiovascular.

Desai M, *et al*<sup>13</sup> concluíram que a exposição recente ao ABC esteve associado a um aumento de risco cardiovascular e a exposição recente a três de cinco das combinações de fármacos que continham ABC também mostraram que o risco de DCV estava estatisticamente aumentado<sup>13</sup>.

#### *The Alfred Hospital*<sup>8</sup>

Neste estudo de caso-controlo retrospectivo de 2012, pretendeu avaliar a exposição ao ABC e os fatores de risco cardiovascular em indivíduos infetados pelo VIH e doença arterial coronária (DAC) através dos registos clínicos de 1781 indivíduos. Trevillyan JM, *et al*<sup>8</sup> encontraram que a DAC na população em estudo era mais do que o dobro do que o previamente publicado no estudo do D:A:D. Contudo, referem que as pessoas no estudo eram na sua maioria homens, com uma idade média elevada e considerando o desenho retrospectivo do estudo, o maior risco de DAC pode estar sobrevalorizado<sup>8</sup>.

#### *Quebec Public Health Database*<sup>19</sup>

Este estudo de coorte e *nested case-control* de 2010, que utilizou os dados de *Régie de l'Assurance Maladie du Québec* de 7053 indivíduos VIH positivos, desde janeiro de 1985 até dezembro de 2007, encontrou que os mesmos tinham um risco mais elevado de EAM do que a população em geral e que entre os NRTIs, nomeadamente o ABC e outros fármacos, como os inibidores das proteases, estavam associados a esse aumento. Durand M, *et al*<sup>19</sup> salvaguardam que elementos confundidores não foram considerados na análise deste estudo, entre eles, a história de tabagismo, a história familiar de DAC, a creatinina, a carga viral e os níveis de linfócitos T CD4+<sup>19</sup>.

#### Expressão de genes no tecido adiposo<sup>20</sup>

Shahmanesh M, *et al*<sup>20</sup>, publicaram em 2015 um estudo *microarray* que pretendia comparar os perfis das alterações na expressão de genes em biópsias do tecido adiposo de 19 indivíduos tratados com ABC. Houve divergências significativas entre os que estavam sob TARc com ABC e os outros dois grupos, seis meses após tratamento, nomeadamente na expressão dos genes que controlam a adesão celular e o processamento de informação ambiental, com alguma convergência entre os 18 e os 24 meses. Em todas as biópsias dos indivíduos que estavam sob TARc com ABC, estes exibiram um padrão de expressão de genes aumentada, em comparação com os outros dois grupos em tratamento. As diferenças foram particularmente notórias aos seis meses após o início do tratamento, mas ainda eram evidentes dos 18 aos 24 meses. Após seis meses de tratamento, 4185 genes mostraram expressão significativa em indivíduos em regime com ABC em relação aos grupos de controlo, nomeadamente 895 genes no AZT e 381 genes no TDF<sup>20</sup>.

### Impacto nos lípidos<sup>9</sup>

Moyle GJ, *et al*<sup>9</sup>, publicaram em 2015, um estudo randomizado com a duração de 12 semanas, onde procuraram verificar o impacto do perfil lipídico na continuação do TARc de abacavir/lamivudina (ABC/3TC) mais efavirenz (EFV) ou a alteração para um regime de toma única de TARc de efavirenz/amtricitabina/tenofovir (EFV/FTC/TDF) em indivíduos com hipercolesterolemia em TARc. Dos 157 indivíduos em estudo, 79 mudaram para o regime EFV/FTC/TDF e 78 indivíduos continuaram com ABC/3TC + EFV. À 12ª semana, 73 indivíduos no regime TARc ABC/3TC + EFV mudaram para o regime EFV/FTC/TDF. Os resultados demonstraram que mantiveram o controlo virológico e que melhoraram significativamente os parâmetros dos perfis lipídicos, registando um declínio dos lípidos pro-aterogénicos<sup>9</sup>.

### Estudo das Lipoproteínas<sup>21</sup>

Um estudo randomizado de 2011 (subestudo), Saumoy M, *et al*<sup>21</sup>, compararam os tratamentos com TDF/FTC e com ABC/3TC, em indivíduos VIH positivos, mas com carga viral suprimida. A amostra consistia em 62 indivíduos, e tinha como objetivo avaliar os lípidos em jejum e as apolipoproteínas, tamanho das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), conteúdo de colesterol e a atividade da lipoproteína associada à fosfolipase (Lp-PLA2) no início e às 48 semanas. Os autores verificaram no grupo que realizava terapia com ABC/3TC um perfil LDL mais aterogénico, nomeadamente uma diminuição do tamanho do tamanho do LDL, em comparação com o grupo com TDF<sup>21</sup>.

### Marcadores inflamatórios<sup>22-24</sup>

O objetivo do estudo de Papakonstantinou VD, *et al*<sup>22</sup>, publicado em 2014, foi definir o efeito *in vivo* de dois medicamentos de primeira linha da TARc em alguns marcadores inflamatórios, em homens jovens infetados pelo VIH. Os 18 voluntários foram distribuídos pelo regime TDF/FTC/EFV (Grupo T) ou pelo regime ABC/3TC/EFV (Grupo A) e durante um período de 12 meses avaliaram o fator ativador de plaquetas (FAP) e as enzimas metabólicas, em conjunto com as citocinas implicadas no VIH e o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF). Ambos os regimes de TARc apresentam um efeito pronunciado nos marcadores inflamatórios, resultando na diminuição dos níveis de FAP e atividade da fosfolipase A2 associada à lipoproteína (Lp-PLA2) no regime contendo TDF e os mesmos níveis de FAP, com um pico no 3º mês, bem como atividade elevada de Lp-PLA2, no regime contendo ABC. O estudo sugere que o aumento temporário dos níveis de FAP na TARc com ABC pode ser a ligação entre o risco cardiovascular relatado<sup>22</sup>.

Numa outra perspetiva dos marcadores inflamatórios, no estudo randomizado de Rasmussen TA, *et al*<sup>23</sup>, publicado em 2011, foram avaliadas 35 indivíduos VIH positivos à 12ª semana e à 48ª semana após trocar a TARc de AZT/3TC para ABC/3TC ou TDF/FTC. Os autores verificaram um aumento transitório dos níveis plasmáticos de E-selectina e da *Soluble vascular adhesion molecule*

(sVCAM) desde o início do estudo e a 4ª semana no grupo do ABC em relação ao grupo do TDF, mas não foram detetados aumentos a longo prazo. Não foram encontradas alterações noutros marcadores nomeadamente em relação à disfunção endotelial, inflamação ou coagulação, o que não vai de encontro com outro estudo longitudinal de Kristoffersen US, *et al*<sup>24</sup>, publicado em 2009, que pretendia investigar os marcadores de risco cardiovascular em 35 indivíduos infetados pelo VIH e que alteraram o seu regime de TARc para um que continha ABC comparativamente com um grupo controlo de 22 indivíduos que alterou para um regime sem ABC. Os marcadores incluíam sVCAM-1, o *Soluble intercelular adhesion molecule-1* (sICAM-1), a *Matrix metalloproteinase 9* (MMP9), a Mieloperoxidase (MPO) e a Proteína C-reativa (PCR) de alta sensibilidade e foram avaliados antes da alteração do regime TARc e aos três e aos 12 meses após a alteração. Durante o estudo os marcadores PCR de alta sensibilidade, MMP9 e MPO estavam aumentados após os três meses de exposição ao ABC enquanto que após 12 meses apenas o MMP9 continuava aumentado. Nem o sVCAM-1, nem o sICAM-1 sofreram alterações após o início da terapêutica com ABC<sup>24</sup>.

#### Metabolismo das plaquetas<sup>25</sup>

Este estudo de 2011, de Chini M, *et al*<sup>25</sup>, tinha como objetivo estudar o efeito *in vivo* da TARc ABC/3TC/EFV no metabolismo dos fatores de ativação plaquetária, em 10 indivíduos do sexo masculino e infetados pelo VIH. Os autores concluíram que apesar de a TARc em estudo demonstrar propriedades antirretrovirais muito eficientes, a principal enzima da remodelação da síntese do FAP que está implicada na processos inflamatórios pró-aterogénicos, a atividade da Lyso-PAF-AT, estava aumentada ao terceiro mês de tratamento, tanto nos leucócitos como nas plaquetas, enquanto a principal enzima de degradação do FAP, estava aumentada apenas nos leucócitos no terceiro mês, pelo que induz um aumento transitório *in vivo* na via do FAP. Os autores concluíram que o risco cardiovascular, estimado através da quantificação dos marcadores inflamatórios, durante os primeiros meses de TARc que contém ABC está aumentado temporariamente<sup>25</sup>.

#### Rigidez arterial<sup>26</sup>

Neste estudo de 2010, Sinn K, *et al*<sup>26</sup>, verificaram que após trocar ABC por TDF, em 20 indivíduos do sexo masculino e com alto risco cardiovascular (risco aos 10 anos superior a 10%), a média do índice que avalia a rigidez arterial passou de 22% para 4% e o *score* de Framingham diminuiu 2%. As alterações avaliadas na PCR, na Interleucina – 6 (IL-6) e no D-dímero foram inconsistentes e só ocorreram a partir da 12ª semana. A duração do tratamento com ABC não foi registado pelo que os autores ressaltam que não podem afirmar que as alterações da rigidez arterial se relacionam com o tempo de contacto com o ABC<sup>26</sup>.

## Estudos que não associam o Abacavir ao aumento do risco de Doença Cardiovascular

### *AIDS Clinical Trials Group Studies*<sup>27, 28</sup>

Publicado em 2010, o estudo randomizado de *AIDS Clinical Trials Group Studies (ACTG) A5001/ALLRT*<sup>27</sup> incluiu 5056 indivíduos que iniciaram TARc, dos quais 1704 com ABC. Durante os seis anos após o início da TARc, não se constatou a evidência de um aumento de EAM no grupo com ABC em relação ao grupo sem ABC. Apesar de Ribaud HJ, *et al*<sup>27</sup> terem constatado que o risco cardiovascular diminuiu com o passar do tempo, não houve evidência que sugerisse um efeito dependente do tempo do ABC. Segundo os autores do estudo, os fatores de risco cardiovascular clássicos são os melhores preditores de risco cardiovascular<sup>27</sup>.

Num outro estudo randomizado de ACTG A5095<sup>28</sup>, de 2011, pretendia avaliar as alterações da PCR de alta sensibilidade, durante um período de 96 semanas, num grupo de 145 homens e 51 mulheres, sob TARc com EFV e que nunca tinham sido tratados, verificou-se que com este regime TARc, os níveis de PCR de alta sensibilidade estavam associados a um aumento durante o período do estudo e só apenas nas mulheres. Após a inclusão do ABC no regime de base 3TC/ZDV/EFV, Shikuma CM, *et al*<sup>28</sup>, concluíram que não houve diferenças dos níveis de PCR de alta sensibilidade durante o período de 96 semanas em que houve administração de ABC<sup>28</sup>.

### Impacto nos lípidos<sup>29</sup>

Este estudo retrospectivo de 2015, pretendia avaliar a eficácia e a segurança em trocar o regime TARc baseado em inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTI) ou inibidores da integrase para ABC/3TC + Rilpivirina (RPV) em pessoas infetadas pelo VIH e com carga viral suprimida. O estudo decorreu de fevereiro de 2013 até dezembro do mesmo ano e avaliou as alterações nos lípidos e do risco cardiovascular à 48ª semana. Dos 78 indivíduos avaliados, Palacios R, *et al*<sup>29</sup> concluíram que após 48 semanas da troca para o regime ABC/3TC + RPV, o perfil lipídico melhorou com diminuição do colesterol total e do LDL, mantendo a carga viral suprimida<sup>29</sup>.

### Aterosclerose coronária subclínica<sup>30</sup>

Este estudo de 2016, comparou a prevalência e a extensão da placa coronária e estenose, entre determinadas TARc, através da Tomografia Computorizada em 618 homens infetados pelo VIH. A extensão com a qual a placa coronária subclínica associada ao VIH reflete o uso a longo prazo da TAR versus os efeitos por si só do VIH, permanecem, segundo Thomas GP, *et al*<sup>30</sup>, pouco claros. A ausência de associação entre medicamentos antirretrovirais específicos e a placa subclínica, sugere que o aumento do risco da placa, mesmo que subclínico, é mais provável dever-se à infeção pelo VIH, sendo que o tipo de terapia antirretroviral é um fator menos importante do risco cardiovascular, do que atingir e manter a supressão do vírus, um fator conhecido de associação

com resultados cardiovasculares adversos. Contudo, em modelos totalmente ajustados, os autores afirmam que a utilização cumulativa de ABC foi significativamente associada com o aumento da presença de placa não calcificada, mas não com a extensão da mesma ou com a presença ou extensão da calcificação da artéria coronária, ou outras formas de placas ou estenose coronária<sup>30</sup>.

#### Marcadores inflamatórios<sup>7, 31-34</sup>

São vários os estudos que incidiram a sua investigação nos marcadores inflamatórios. Em primeiro, num estudo prospetivo publicado em 2013 por Kumar P, *et al*<sup>7</sup>, que decorreu durante 96 semanas, com 101 indivíduos VIH positivos, o tratamento com ABC/3TC combinado com fosamprenavir/ritonavir ou EFV, demonstrou que os níveis se mantiveram estáveis ou houve diminuição dos marcadores, com uma diminuição significativa e favorável da atividade trombótica (avaliada pelo D-dímero) e da ativação endotelial (avaliada pela sVCAM-1), com exceção da PCR de alta sensibilidade. Os autores referem que o estudo contribui para os dados emergentes de que alguns marcadores cardiovasculares diminuem com o início da TARc e o controlo da carga viral do VIH<sup>7</sup>. A corroborar este estudo, um ensaio clínico de fase IIIb/IV, publicado no mesmo ano, em 2013, por Young B, *et al*<sup>31</sup>, com a duração de 144 semanas e que pretendia avaliar as alterações nos marcadores inflamatórios e a sua relação com o risco cardiovascular de Framingham e as alterações lipídicas, em 515 indivíduos infetadas pelo VIH e sem contacto com TARc, que receberam inicialmente ABC/3TC + atazanavir/ritonavir e se houvesse supressão viral, seriam aleatoriamente escolhidos para manter ou remover o ritonavir nas últimas 108 semanas. Os autores concluíram que a média dos marcadores da PCR de alta sensibilidade e da IL-6 se mantiveram estáveis, sem alteração significativa entre a primeira semana e a última, para qualquer *score* de Framingham. Os valores médios da Lp-PLA2 diminuíram significativamente durante o período das 144 semanas nos indivíduos em ambos os *scores* de Framingham<sup>31</sup>. Em linha dos dois estudos anteriores descritos, um ano antes, num estudo longitudinal publicado em 2012 por De Luca A, *et al*<sup>32</sup>, sobre a exposição ao ABC e os marcadores da doença cardiovascular em indivíduos infetados pelo VIH-1 e em TARc, foram comparados quatro grupos de indivíduos com diferentes padrões de exposição ao ABC para avaliar os efeitos possíveis. Foram analisadas 161 amostras de 60 indivíduos e os seguintes marcadores: PCR de alta sensibilidade, D-dímeros, P-selectina, sICAM-1, sVCAM-1, IL-6, ativador de plasminogénio tecidual e inibidor do ativador do plasminogénio. Os autores concluíram que o estudo não demonstrou um efeito significativo entre a exposição ao ABC e os marcadores principais do risco cardiovascular<sup>32</sup>.

Por último e em linha de pensamento com os estudos anteriores, há dois estudos sobreponíveis, sendo o primeiro um estudo publicado em 2012 por Patel P, *et al*<sup>34</sup>, onde identificaram 25 indivíduos que estiveram expostos durante, em média, 65 semanas ao ABC, procurando estabelecer

o efeito da exposição ao mesmo, nos marcadores associados com a disfunção cardiovascular (concentrações do fragmento da protrombina F(1+2), D-dímeros, PCR de alta sensibilidade, IL 8, SCAM-1, sVCAM-1, E-selectina, P-selectina, amilóide A e B séricas). Os autores não encontraram, em indivíduos com carga viral suprimida, que a exposição ao ABC estivesse associada com aumento do risco cardiovascular<sup>34</sup>. Um outro estudo clínico randomizado de 2010 de Martin A, *et al*<sup>33</sup>, concluiu que o ABC não afeta os níveis circulantes de marcadores inflamatórios ou de coagulação em indivíduos com supressão da carga viral. Os participantes no estudo trocaram NRTIs para ABC/3TC (179 indivíduos) ou por TDF/FTC (178 indivíduos). Os marcadores associados à morbimortalidade cardiovascular (inflamação: PCR de alta sensibilidade, amilóide A e amilóide P, IL-6, IL-10, interferão alfa e fator de inibição da migração do macrófago; coagulação: D-dímero e fibrinogénio; função plaquetária: P-selectina solúvel; função endotelial: SICAM-1 e sVCAM-1; função renal: cistatina) foram analisados ao longo de 48 semanas e levou os autores a concluir que não é possível demonstrar que a troca de ABC/3TC está associada a alterações dos marcadores em relação à troca por TDF/FTC<sup>33</sup>.

#### Fator de crescimento do fibroblasto 23<sup>35</sup>

No estudo coorte de 2015, foi estudada a associação da TARc em indivíduos infetadas pelo VIH e pela hepatite C e os níveis séricos do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23), uma vez que o FGF23 tem sido associado à mortalidade cardiovascular. O estudo consistia num grupo randomizado de 295 indivíduos infetados, selecionados aleatoriamente dos 1150 indivíduos inscritos na *Canadian Co-infection*. Young J, *et al*<sup>35</sup> concluíram que os níveis séricos médios de FGF23 estão independentemente associados com a exposição passada ou recente ao ABC<sup>35</sup>.

#### Dilatação da artéria braquial<sup>36,37</sup>

Este artigo original de 2014, de Wohl Da, *et al*<sup>36</sup>, que compara os marcadores do risco DCV em indivíduos infetados pelo VIH que estão a realizar terapêutica com ABC e TDF, pelo estudo da inflamação dos nucleósdeos e das funções endoteliais e da coagulação. Neste estudo transversal de 148 indivíduos VIH positivos, foi administrado ABC a 46 indivíduos e TDF a 72 indivíduos, aleatoriamente, como terapêutica inicial durante um ensaio clínico prévio. A 30 indivíduos foi administrado zidovudina para estudar o efeito deste medicamento a longo prazo. Todos foram sujeitos ecografia da artéria braquial para avaliar a dilatação mediada pelo fluxo e foram avaliados os níveis séricos dos D-dímeros, da PCR de alta sensibilidade, do IL-6 e do colesterol total em jejum. Entre os indivíduos a realizar ABC ou TDF não houve alterações significativas na medição da dilatação da artéria braquial ou nos marcadores da inflamação ou coagulação<sup>36</sup>. Os resultados da avaliação da dilatação mediado pelo fluxo contrastam com os resultados de um estudo prévio de

2009 de Hsue PY, *et al*<sup>37</sup>, em 61 indivíduos, onde descrevem uma associação independente entre o ABC e a função endotelial alterada avaliada pelo mesmo método que o estudo de 2014<sup>37</sup>.

## DISCUSSÃO

A utilidade de estudos observacionais para avaliar o risco de eventos adversos raros de medicamentos é crucial, em parte devido ao tamanho necessário da amostra. Por exemplo, nos estudos do D:A:D, cerca de 30000 indivíduos foram estudados durante vários anos, enquanto que um estudo clínico randomizado admite uma amostra mais reduzida analisada num período mais limitado de tempo. No entanto, os estudos clínicos são menos propícios a viés e a confundidores do que os estudos observacionais. As evidências mais fortes entre a relação de ABC e o risco de doença cardiovascular advêm de estudos observacionais de grupo<sup>11</sup>. Nos coortes do D:A:D<sup>11, 16</sup>, os indivíduos incluídos no estudo já tinham realizado TARc antes de ingressar no mesmo, podendo isto traduzir um viés de seleção. Apesar de os estudos do D:A:D terem encontrado uma relação entre o ABC e o risco cardiovascular, este não era observado seis meses após cessação do tratamento com ABC<sup>16</sup>. De notar, que nestes estudos, os EAM ocorreram em indivíduos com fatores de risco prévios de DCV e que eram estes os que estavam com o maior risco de EAM. Além de que os indivíduos com exposição recente ao ABC tinham a tendência para serem do sexo masculino, mais velhos, história familiar de DCV ou ter hipertensão, diabetes mellitus ou dislipidemia<sup>16</sup>. No entanto, mesmo após os ajustes para o *score* de Framingham, a toma de ABC permaneceu significativamente associada ao risco de EAM. Outras limitações apresentadas prendem-se com o facto de o ABC ter sido preferencialmente prescrito àqueles com um risco de DCV maior, uma vez que os clínicos evitaram o uso de outros NRTIs que são conhecidos por terem efeitos adversos nos níveis séricos dos lípidos. Os autores constataram que houve uma redução na utilização do ABC entre os indivíduos que tinham maior risco de DCV.

No estudo da IMS'Pharmetrics Plus Database<sup>6</sup>, os autores apontam como explicação para as maiores taxas de EAM encontradas, o facto de todos os indivíduos estavam sujeitos à TARc, o que não sucedia com o estudo do D:A:D, em que estavam incluídos indivíduos que não tinham iniciado ou até tinham descontinuado a TARc<sup>6</sup>.

No estudo da ACTG A5001<sup>27</sup>, os resultados encontrados contrariam os encontrados pelos do D:A:D. Apesar de o consumo de tabaco e os indivíduos ser de uma idade mais elevada, estar associado com maior número de eventos de DCV, não foi encontrada uma associação entre a toma de ABC e o risco de EAM ou outros eventos de DCV. Uma das limitações do estudo é o tamanho e a duração da amostra, o número reduzido de eventos e uma média de idades mais baixa que as do D:A:D<sup>27</sup>.

No estudo do *Veterans Administration Cohort*<sup>18</sup>, os potenciais confundidores analisados incluíam a doença renal crónica e a coinfeção com hepatite C. Quando os ajustes foram realizados para a

doença renal crónica e para os fatores de risco cardiovascular clássicos, a relação entre a exposição ao ABC e a sua associação com o risco cardiovascular diminuiu. Convém ressaltar que a amostra tinha mais indivíduos com doença renal crónica que recebiam TARc contendo ABC, o que pode revelar uma tendência na seleção de indivíduos que recebem regimes com ABC<sup>18</sup>.

No estudo realizado com os dados do *Quebec Public Health Database*, Durand M, et al<sup>19</sup> relataram que qualquer exposição ao ABC ou a exposição atual estava associada a um aumento do risco de EAM, mesmo após o ajuste para a utilização de medicamentos relacionados com a DCV. Apesar deste ajuste como possível confundidor, não foram realizados ajustes para fatores de risco cardiovasculares e para a doença renal crónica, como realizado no estudo da *Veterans Health Cohort*<sup>19</sup>. Embora se tenha observado variações entre os estudos em termos de desenhos de estudo, o conjunto de variáveis confundidoras, métodos estatísticos e populações, os outros estudos, incluindo o *The Alfred Hospital*<sup>8</sup>, o *Swiss HIV Cohort*<sup>17</sup> e o da *Kaiser permanente California*<sup>3</sup> confirmaram o aumento do risco cardiovascular associado ao ABC.

O desenvolvimento de DCV é multifatorial e envolve vários mecanismos fisiológicos, o que levou os investigadores a procurar uma justificação para o mecanismo biológico subjacente para o risco de DCV associado à exposição ao ABC. Vários estudos mostraram evidência para um possível papel dos marcadores inflamatórios. Papakonstantinou VD, et al<sup>22</sup>, encontraram no regime terapêutico com ABC, um pico, ao terceiro mês, na FAP e a atividade aumentada da Lp-PLA2. Com Rasmussen TA, et al<sup>23</sup>, os níveis plasmáticos de E-selectina e da sVCAM apresentaram um aumento transitório até à 4ª semana, não tendo sido encontradas outras alterações noutros marcadores relativos à disfunção endotelial, inflamação ou coagulação, o que não vai de encontro com de Kristoffersen US, et al<sup>24</sup>, que evidenciou um aumento da PCR de alta sensibilidade, MMP9 e MPO ao 3 meses de exposição ao ABC, mas no final de 12 meses apenas o MMP9 continuava aumentado.

Contudo, os estudos de Kumar P, et al<sup>7</sup>, de Young B, et al<sup>31</sup>, de De Luca A, et al<sup>32</sup>, de Martin A, et al<sup>33</sup> e de Patel P, et al<sup>34</sup>, corroboram, entre si, os resultados obtidos nos seus estudos em vários marcadores inflamatórios. Demonstraram que os níveis dos marcadores, como PCR de alta sensibilidade, IL-6, IL-8, IL-10, selectina E e P, D-dímero, fibrinogénio, sVCAM-1, sICAM-1, interferão alfa, fator de inibição do macrófago, Lp-PLA2, ativador do plasminogénio tecidual e inibidor do ativador do plasminogénio tecidual, fragmento de protrombina F (1+2), amiloide A, B e P, e cistatina não aumentam com a exposição ao ABC, pelo que levaram os autores dos vários estudos a concluir que a exposição ao ABC não está associada ao aumento do risco cardiovascular. Outro mecanismo investigado como fator para a associação do ABC com risco de doença cardiovascular foi a disfunção endotelial. A função endotelial foi avaliada pela dilatação da artéria braquial num estudo observacional. Wohl DA, et al<sup>36</sup>, apresentaram os resultados da avaliação da dilatação mediada pelo fluxo, que contrariam os resultados de um estudo prévio de Hsue PY, et al<sup>37</sup>

que descreve uma associação independente entre o ABC e a função endotelial alterada. Ambos os estudos utilizaram o mesmo método de avaliação da dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial. Wohl DA, *et al*<sup>36</sup>, referem que foi demonstrado, em estudos anteriores, que os níveis de triglicéridos eram mais elevados em regimes com ABC do que com TDF. No entanto ressaltam que uma grande parte dos indivíduos no grupo que realizava ABC, também estava a tomar inibidores da protéase, pelo que defendem que estas diferenças nos triglicéridos são modestas e pouco prováveis como causa de aumento do risco de DCV do ABC<sup>36</sup>. Contudo, Sinn K, *et al*<sup>26</sup>, demonstrou que após a troca de ABC por TDF no regime de TARc, a média do índice que avalia a rigidez arterial e o score de Framingham diminuíram. Os autores apresentam como limitações deste estudo o tamanho pequeno da amostra, a sua falta de aleatoriedade e o facto de só ter indivíduos do sexo masculino com um alto risco cardiovascular. A duração do tratamento com ABC não foi registada, pelo que os autores ressaltam que não podem afirmar que as alterações da rigidez arterial se relacionam com o tempo de contacto com o ABC<sup>26</sup>.

Thomas GP, *et al*<sup>30</sup>, compararam a prevalência e a extensão da placa coronária e estenose entre vários regimes da TARc. Os autores afirmam que a utilização cumulativa de ABC foi significativamente associada com o aumento da presença de placa não calcificada, mas não com a extensão da mesma<sup>30</sup>.

No metabolismo das plaquetas, Chini M, *et al*<sup>25</sup> concluíram que os regimes TARc contendo ABC induziram um aumento transitório *in vivo* na via do FAP, via que está relacionada com inflamação. Esta descoberta fomenta a hipótese de aumento do risco cardiovascular mediado pela inflamação nos primeiros meses de TARc com ABC<sup>25</sup>.

No estudo da expressão genes tecido adiposo, Shahmanesh M, *et al*<sup>20</sup> concluíram após o estudo de uma amostra de 19 indivíduos, que a expressão de genes que controlam a adesão celular estavam aumentadas no grupo que realizava TARc com ABC. Das críticas apontadas pelos autores, consta o número reduzido da amostra, o grupo que tomava ABC não foi randomizado e nem todas as amostras estavam disponíveis para estudo<sup>20</sup>.

Nos estudos apresentados sobre o impacto do ABC nos níveis dos lípidos, há dados contraditórios. Os resultados apresentados por Moyle GJ, *et al*<sup>9</sup>, a alteração do regime ABC/3TC + EFV para EFV/FTC/TDF, demonstrou que se manteve o controlo virológico e que os parâmetros dos perfis lipídicos melhoraram significativamente, registando um declínio dos lípidos pro-aterogénicos<sup>9</sup>. Contudo, o efeito hipolipidimante do TDF está descrito na literatura<sup>2</sup>, pelo que este estudo não comprova que os níveis mais elevados de colesterol estejam diretamente relacionados com o ABC. Em linha de pensamento com o que foi descrito, Saumoy M, *et al*<sup>21</sup> concluiu que o regime ABC/3TC tem um perfil LDL mais aterogénico, em comparação com o regime TDF/FTC<sup>21</sup>.

Palacios R, *et al*<sup>29</sup>, demonstrou que o perfil lipídico melhorou, com diminuição do colesterol total e do LDL, após a alteração de um regime baseado em NNRTI ou inibidores da integrase para ABC/3TC + RPV<sup>29</sup>. Os autores deste estudo, apresentam como limitações ao mesmo a ausência de grupos de controlo após a troca do regime da TARc, pelo que não conseguem extrapolar as diferenças entre os dois grupos<sup>29</sup>.

Resumindo, a maioria dos estudos analisados são estudos clínicos, têm como limitação o número reduzido de indivíduos incluídos. Há estudos que demonstram uma associação entre ABC e o aumento do risco de DCV relacionado com a exposição cumulativa ao ABC, apesar de limitada no tempo, após atingir um pico tende a normalizar a partir daí e outros que contrariam os resultados.

## **CONCLUSÃO**

Mesmo após toda a pesquisa realizada sobre a associação entre ABC e o risco cardiovascular, nenhum mecanismo convincente foi encontrado para explicar a potencial associação. São necessários mais estudos para determinar definitivamente a associação entre a exposição e o risco, uma vez que assumir uma relação unidirecional entre a exposição e o resultado pode iludir sobre como melhor minimizar o risco de um evento adverso.

## BIBLIOGRAFIA

1. Thienemann F, Sliwa K, Rockstroh JK. HIV and the heart: the impact of antiretroviral therapy: a global perspective. *European heart journal*. 2013;34(46):3538-46.
2. Hoffmann C, K. Rockstroh J. HIV 2015/2016. 2015 ed. Hamburg: Medizin Fokus Verlag,; 2015.
3. Marcus JL, Neugebauer RS, Leyden WA, Chao CR, Xu L, Quesenberry CP, Jr., et al. Use of Abacavir and Risk of Cardiovascular Disease Among HIV-Infected Individuals. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2016;71(4):413-9.
4. Friis-Moller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Dabis F, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *European journal of preventive cardiology*. 2016;23(2):214-23.
5. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV medicine*. 2012;13(8):453-68.
6. Dorjee K, Baxi SM, Reingold AL, Hubbard A. Risk of cardiovascular events from current, recent, and cumulative exposure to abacavir among persons living with HIV who were receiving antiretroviral therapy in the United States: a cohort study. *BMC infectious diseases*. 2017;17(1):708.
7. Kumar P, DeJesus E, Huhn G, Sloan L, Small CB, Edelstein H, et al. Evaluation of cardiovascular biomarkers in a randomized trial of fosamprenavir/ritonavir vs. efavirenz with abacavir/lamivudine in underrepresented, antiretroviral-naive, HIV-infected patients (SUPPORT): 96-week results. *BMC infectious diseases*. 2013;13:269.
8. Trevillyan JM, Cheng AC, Hoy J. Abacavir exposure and cardiovascular risk factors in HIV-positive patients with coronary heart disease: a retrospective case-control study. *Sexual health*. 2013;10(2):97-101.
9. Moyle GJ, Orkin C, Fisher M, Dhar J, Anderson J, Wilkins E, et al. A randomized comparative trial of continued abacavir/lamivudine plus efavirenz or replacement with efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in hypercholesterolemic HIV-1 infected individuals. *PloS one*. 2015;10(2):e0116297.
10. Alvarez A, Orden S, Andujar I, Collado-Diaz V, Nunez-Delgado S, Galindo MJ, et al. Cardiovascular toxicity of abacavir: a clinical controversy in need of a pharmacological explanation. *AIDS (London, England)*. 2017;31(13):1781-95.
11. Sabin CA, Reiss P, Ryom L, Phillips AN, Weber R, Law M, et al. Is there continued evidence for an association between abacavir usage and myocardial infarction risk in individuals with HIV? A cohort collaboration. *BMC medicine*. 2016;14:61.
12. Llibre JM, Hill A. Abacavir and cardiovascular disease: A critical look at the data. *Antiviral research*. 2016;132:116-21.
13. Desai M, Joyce V, Bendavid E, Olshen RA, Hlatky M, Chow A, et al. Risk of cardiovascular events associated with current exposure to HIV antiretroviral therapies in a US veteran population. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;61(3):445-52.
14. Gorman D. Oxygen therapy and ophthalmology. *Oman J Ophthalmol*. 2013;6(Suppl 1):S5-S7.
15. Palella FJ, Jr., Phair JP. Cardiovascular disease in HIV infection. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2011;6(4):266-71.
16. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *The Journal of infectious diseases*. 2010;201(3):318-30.

17. Young J, Xiao Y, Moodie EE, Abrahamowicz M, Klein MB, Bernasconi E, et al. Effect of Cumulating Exposure to Abacavir on the Risk of Cardiovascular Disease Events in Patients From the Swiss HIV Cohort Study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2015;69(4):413-21.
18. Choi AI, Vittinghoff E, Deeks SG, Weekley CC, Li Y, Shlipak MG. Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons. *AIDS (London, England)*. 2011;25(10):1289-98.
19. Durand M, Sheehy O, Baril JG, Leloir J, Tremblay CL. Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Quebec's public health insurance database. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2011;57(3):245-53.
20. Shahmanesh M, Phillips K, Boothby M, Tomlinson JW. Differential adipose tissue gene expression profiles in abacavir treated patients that may contribute to the understanding of cardiovascular risk: a microarray study. *PloS one*. 2015;10(1):e0117164.
21. Saumoy M, Ordonez-Llanos J, Martinez E, Barragan P, Ribera E, Bonet R, et al. Low-density lipoprotein size and lipoprotein-associated phospholipase A2 in HIV-infected patients switching to abacavir or tenofovir. *Antiviral therapy*. 2011;16(4):459-68.
22. Papakonstantinou VD, Chini M, Mangafas N, Stamatakis GM, Tsogas N, Tsoupras AB, et al. In vivo effect of two first-line ART regimens on inflammatory mediators in male HIV patients. *Lipids in health and disease*. 2014;13:90.
23. Rasmussen TA, Tolstrup M, Melchjorsen J, Frederiksen CA, Nielsen US, Langdahl BL, et al. Evaluation of cardiovascular biomarkers in HIV-infected patients switching to abacavir or tenofovir based therapy. *BMC infectious diseases*. 2011;11:267.
24. Kristoffersen US, Kofoed K, Kronborg G, Benfield T, Kjaer A, Lebech AM. Changes in biomarkers of cardiovascular risk after a switch to abacavir in HIV-1-infected individuals receiving combination antiretroviral therapy. *HIV medicine*. 2009;10(10):627-33.
25. Chini M, Tsoupras AB, Mangafas N, Tsogas N, Papakonstantinou VD, Fragopoulou E, et al. Effects of highly active antiretroviral therapy on platelet activating factor metabolism in naive HIV-infected patients: ii) study of the abacavir/lamivudine/efavirenz HAART regimen. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2012;25(1):247-58.
26. Sinn K, Richardson R, Carr A. Lower arterial stiffness and Framingham score after switching abacavir to tenofovir in men at high cardiovascular risk. *AIDS (London, England)*. 2010;24(15):2403-5.
27. Ribaldo HJ, Benson CA, Zheng Y, Koletar SL, Collier AC, Lok JJ, et al. No risk of myocardial infarction associated with initial antiretroviral treatment containing abacavir: short and long-term results from ACTG A5001/ALLRT. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52(7):929-40.
28. Shikuma CM, Ribaldo HJ, Zheng Y, Gulick RM, Meyer WA, Tashima KT, et al. Change in high-sensitivity c-reactive protein levels following initiation of efavirenz-based antiretroviral regimens in HIV-infected individuals. *AIDS research and human retroviruses*. 2011;27(5):461-8.
29. Palacios R, Perez-Hernandez IA, Martinez MA, Mayorga ML, Gonzalez-Domenech CM, Omar M, et al. Efficacy and safety of switching to abacavir/lamivudine (ABC/3TC) plus rilpivirine (RPV) in virologically suppressed HIV-infected patients on HAART. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2016;35(5):815-9.
30. Thomas GP, Li X, Post WS, Jacobson LP, Witt MD, Brown TT, et al. Associations between antiretroviral use and subclinical coronary atherosclerosis. *AIDS (London, England)*. 2016;30(16):2477-86.
31. Young B, Squires KE, Ross LL, Santiago L, Sloan LM, Zhao HH, et al. Inflammatory biomarker changes and their correlation with Framingham cardiovascular risk and lipid changes in antiretroviral-naive HIV-infected patients treated for 144 weeks with

abacavir/lamivudine/atazanavir with or without ritonavir in ARIES. *AIDS research and human retroviruses*. 2013;29(2):350-8.

32. De Luca A, de Gaetano Donati K, Cozzi-Lepri A, Colafigli M, De Curtis A, Capobianchi MR, et al. Exposure to abacavir and biomarkers of cardiovascular disease in HIV-1-infected patients on suppressive antiretroviral therapy: a longitudinal study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2012;60(3):e98-101.

33. Martin A, Amin J, Cooper DA, Carr A, Kelleher AD, Bloch M, et al. Abacavir does not affect circulating levels of inflammatory or coagulopathic biomarkers in suppressed HIV: a randomized clinical trial. *AIDS (London, England)*. 2010;24(17):2657-63.

34. Patel P, Bush T, Overton T, Baker J, Hammer J, Kojic E, et al. Effect of abacavir on acute changes in biomarkers associated with cardiovascular dysfunction. *Antiviral therapy*. 2012;17(4):755-61.

35. Young J, Mucsi I, Rollet-Kurhajec KC, Klein MB. Fibroblast growth factor 23: associations with antiretroviral therapy in patients co-infected with HIV and hepatitis C. *HIV medicine*. 2016;17(5):373-9.

36. Wohl DA, Arnoczy G, Fichtenbaum CJ, Campbell T, Taiwo B, Hicks C, et al. Comparison of cardiovascular disease risk markers in HIV-infected patients receiving abacavir and tenofovir: the nucleoside inflammation, coagulation and endothelial function (NICE) study. *Antiviral therapy*. 2014;19(2):141-7.

37. Hsue PY, Hunt PW, Wu Y, Schnell A, Ho JE, Hatano H, et al. Association of abacavir and impaired endothelial function in treated and suppressed HIV-infected patients. *AIDS (London, England)*. 2009;23(15):2021-7.