

HAMILTON DOMINGOS

EFEITOS METABÓLICOS ASSOCIADOS À TERAPIA
ANTI-RETROVIRAL POTENTE EM PACIENTES COM AIDS

**Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa Multinstitucional de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde -
Convênio Rede Centro-Oeste
UnB/UFG/UFMS, para obtenção do
título de Mestre em Ciências da Saúde.**

CAMPO GRANDE-MS

2006

HAMILTON DOMINGOS

**EFEITOS METABÓLICOS ASSOCIADOS À TERAPIA
ANTI-RETROVIRAL POTENTE EM PACIENTES COM AIDS**

**Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa Multinstitucional de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde -
Convênio Rede Centro-Oeste
UnB/UFG/UFMS, para obtenção do
título de Mestre em Ciências da Saúde.**

**Orientador: Prof. Dr. Rivaldo da Cunha Venâncio
Coordenador Geral: Prof. Dr. Carlos Alberto Bezerra Tomaz
Coordenador Regional: Prof. Dr. Ricardo Dutra Aydos**

CAMPO GRANDE-MS

2006

Domingos, Hamilton

Efeitos metabólicos associados à terapia anti-retroviral potente em pacientes com AIDS.

xii. 87 p

Dissertação de Mestrado – Programa Multinstitucional de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Convênio Rede Centro-Oeste UnB/UFG/UFMS. 2006.

Metabolic effects associated to the highly active antiretroviral therapy in AIDS patients.

1. AIDS 2. HAART 3. Dyslipidaemia 4. Insulin resistance 5. Lipodystrophy

“É melhor tentar e falhar, que se preocupar e ver a vida passar;
é melhor tentar, ainda que em vão, que se sentar fazendo nada até o final.
Eu prefiro na chuva caminhar, que em dias tristes em casa me esconder.
Prefiro ser feliz, embora louco, que em conformidade viver...”

Martin Luther King

Prêmio Nobel da Paz, 1964.

DEDICATÓRIA

“... a Deus, quem efetua em nós tanto o querer como o realizar.”

Filipenses 2:13

À minha família, Márcia, Amanda, Heloísa e Lucas, pelo apoio e paciência ao aceitarem dividir o esposo e pai com este trabalho de pós-graduação. Obrigado por entenderem a importância da realização deste sonho antigo.

Aos meus pais, cujo amor e apoio foram fundamentais em toda a minha vida e me fizeram perseverar

Em especial, ao sempre amigo e paciente orientador Prof. Dr. Rivaldo Venâncio da Cunha, que com sua generosidade, aceitou-me como orientando, permitindo que eu realizasse este projeto, sempre me apoiando e me mostrando os melhores caminhos, de modo perseverante e otimista, tornando menos árdua a minha jornada. Muito Obrigado Amigo e Professor.

AGRADECIMENTOS

Aos colegas médicos infectologistas do CEDIP e do Hospital Universitário, que muito colaboraram na execução desta pesquisa, ao encaminharem os pacientes para avaliação metabólica e cardiovascular;

Aos acadêmicos de Medicina-UFMS, Eduardo e Diego, por contribuírem na pesquisa de prontuários, selecionando e coletando dados dos pacientes avaliados retrospectivamente;

Ao Prof. Ricardo Dutra Aydos, Coordenador Regional do Programa de Pós Graduação, pela seriedade, dedicação e competência na condução do programa;

Às equipes de apoio técnico, farmacêuticos, enfermeiros e auxiliares dos ambulatórios de infectologia do CEDIP e do Hospital Universitário, que me receberam com muito carinho e que colaboraram para a qualidade no atendimento aos pacientes participantes desta pesquisa;

Aos professores e colegas da disciplina de Cardiologia-UFMS, em especial à Prof. Jussara Hokama, que me apoiaram e permitiram meu afastamento temporário da disciplina, para que eu pudesse desenvolver minha pesquisa nos ambulatórios de infectologia;

Aos professores responsáveis pelas disciplinas ministradas para o cumprimento dos créditos necessários exigidos no Programa de Pós-Graduação;

À Vera, secretária do Programa de Pós-Graduação, pela sua simpatia, atenção e responsabilidade na organização das atividades relacionadas à Pós-Graduação;

Ao meu irmão João Américo, pelo apoio incansável e auxílio na formatação final desta tese;

Aos meus amigos e demais familiares, que através de palavras de apoio e de incentivo, foram muito importantes para esta conquista;

Aos pacientes, por terem concordado em participar desta pesquisa.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE TABELAS.....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	ix
RESUMO.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. AIDS e Síndrome Lipodistrófica.....	3
1.2. Epidemiologia da Síndrome Lipodistrófica.....	6
1.3. Hipóteses de patogênese da Síndrome Lipodistrófica.....	8
1.4. Diagnóstico da Síndrome Lipodistrófica.....	13
1.5. Complicações relacionadas à Síndrome Lipodistrófica.....	14
1.5.1. Aterosclerose.....	14
1.5.2. Resistência à insulina e diabetes mellitus.....	16
1.5.3. Distúrbios Psicológicos.....	17
1.5.4. Complicações da hipertrigliceridemia.....	17
1.6. Tratamento.....	18
1.6.1. Dislipidemia.....	18
1.6.2. Resistência à insulina e diabetes mellitus.....	20
1.6.3. Lipodistrofia.....	21
2. OBJETIVOS.....	24
2.1. Geral.....	24
2.2. Específicos.....	24

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	25
3.1. Divulgação.....	25
3.2. Seleção dos pacientes.....	25
3.2.1. Critérios de inclusão.....	25
3.2.2. Critérios de exclusão.....	25
3.3. Métodos.....	26
4. RESULTADOS.....	30
5. DISCUSSÃO.....	57
6. CONCLUSÃO.....	66
7. PERSPECTIVAS.....	68
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	70
9. ANEXOS.....	81

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sítios de ação das drogas anti-retrovirais.....	2
Figura 2. Lipoacumulação abdominal.....	4
Figura 3. Lipoatrofia de nádegas e de membros inferiores.....	5
Figura 4. Lipoatrofia de membro superior.....	5
Figura 5. Lipoatrofia facial.....	6
Figura 6. Papel da adiposidade e dos ácidos graxos livres na resistência à insulina e na dislipidemia.....	10
Figura 7. Patogênese da síndrome lipodistrófica na HAART.....	13
Figura 8. Gráfico dos níveis séricos médios dos parâmetros metabólicos.....	35
Figura 9. Gráfico do percentual de pacientes com parâmetros alterados	36
Figura 10. Gráfico do nível de colesterol total inicial e média das dosagens subseqüentes.....	37
Figura 11. Gráfico do nível de HDL-colesterol inicial e média das dosagens subseqüentes.....	38
Figura 12. Gráfico do nível de LDL-colesterol inicial e média das dosagens subseqüentes.....	40
Figura 13. Gráfico do nível de triglicérides inicial e média das dosagens subseqüentes.....	41
Figura 14. Gráfico do nível de glicemia inicial e média das dosagens subseqüentes.....	43
Figura 15. Gráfico do nível médio de colesterol total para os diferentes inibidores da protease.....	48
Figura 16. Gráfico do nível médio de HDL-colesterol para os diferentes inibidores da protease.....	49
Figura 17. Gráfico do nível médio de LDL-colesterol para os diferentes inibidores da protease.....	50
Figura 18. Gráfico do nível médio de triglicérides para os diferentes inibidores da protease.....	51
Figura 19. Gráfico do nível médio de glicemia para os diferentes inibidores da protease.....	52
Figura 20. Incidência de dislipidemias com IPs – estudo coorte de Calza et al.....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Aspectos epidemiológicos e clínicos dos pacientes com diferentes regimes de HAART.....	31
Tabela 2. Níveis séricos médios dos parâmetros avaliados nos diferentes grupos de HAART.....	33
Tabela 3. Percentual de casos com parâmetros alterados de acordo com o esquema de tratamento.....	34
Tabela 4. Tipos morfológicos de lipodistrofia nos diferentes regimes de HAART.....	45
Tabela 5. Controle imunológico e virológico nos grupos IPs.....	47
Tabela 6. Valores médios dos parâmetros metabólicos nos grupos de IPs.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS, NOMENCLATURAS E SÍMBOLOS

ABC.....	Abacavir
AGL.....	Ácidos graxos livres
AIDS.....	Acquired immunodeficiency syndrome
ALECS.....	Antiretroviral-Associated Lipodystrophy European Comparative Study
ATP III.....	Adult Treatment Panel III
ATV.....	Atazanavir
AZT.....	Zidovudina
CRABP-1.....	Citoplasmic retinoic-acid binding protein 1
D:A:D.....	Data Collection on Adverse Events of Anti- HIV Drugs
ddI.....	Didanosina
DEXA.....	Dual-energy x-ray absorptiometry
dl.....	decilitro
DNA.....	Desoxirribonucleic acid
D4T.....	Estavudina
EFZ.....	Efavirenz
GLUT 4.....	Glucose transporter 4
HAART.....	Highly active antiretroviral therapy
HDL.....	High density lipoprotein
HIV.....	Human immunodeficiency virus
IDV.....	Indinavir
IL-6.....	Interleucina-6

IMC.....	Índice de massa corpórea
IP.....	Inibidor da protease
IPA.....	Inibidor da protease atazanavir
IPI.....	Inibidor da protease indinavir/ritonavir
IPL.....	Inibidor da protease lopinavir/ritonavir
IPN.....	Inibidor da protease nelfinavir
IPS.....	Inibidor da protease saquinavir/ritonavir
ITR.....	Inibidor da transcriptase reversa
ITRN.....	Inibidor da transcriptase reversa nucleosídeo
ITRNN.....	Inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo
LDL.....	Low density lipoprotein
LPV.....	Lopinavir
LRP.....	Low density lipoprotein receptor
mg.....	miligrama
NCEP.....	National Cholesterol Education Project
NFV.....	Nelfinavir
NVP.....	Nevirapina
PAI-1.....	Plasminogen activator inhibitor-1
PCR.....	Proteína C reativa
PPAR-alfa.....	Peroxisome-proliferator-activated receptor type alfa
PPAR-gama.....	Peroxisome-proliferator-activated receptor type gama
SREBP-1.....	Sterol regulatory element-binding protein-1
3TC.....	Lamivudina
TDF.....	Tenofovir
TNF-alfa.....	Tumoral necrosis factor – alfa
SQV.....	Saquinavir

RESUMO

Este estudo teve como objetivo avaliar as anormalidades metabólicas - dislipidemia, resistência à insulina e lipodistrofia - que constituem a Síndrome Lipodistrófica, associada à terapia anti-retroviral potente (HAART) em pacientes com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) tratados em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. Inicialmente, para comparar as diferentes classes de antiretrovirais, os pacientes foram distribuídos em cinco diferentes grupos: Grupo I, HIV-infectados sem anti-retroviral; Grupo II, com zidovudina, lamivudina e efavirenz ou nevirapina; Grupo III, com zidovudina, lamivudina e inibidor da protease; Grupo IV, com estavudina, lamivudina e efavirenz ou nevirapina; e Grupo V, com estavudina, lamivudina e inibidor da protease. Numa segunda fase da avaliação, para comparar tais efeitos metabólicos entre as drogas da classe de inibidores da protease, os pacientes foram redistribuídos em cinco novos grupos de HAART, associando dois nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (excluindo-se a estavudina) e um inibidor da protease: nelfinavir, atazanavir, lopinavir/ritonavir, indinavir/ritonavir ou saquinavir/ritonavir. O perfil lipídico, a glicose e a presença de lipodistrofia foram avaliados, e comparação estatística foi realizada. Os achados deste estudo mostraram elevações estatisticamente significativas dos níveis de colesterol total e de triglicérides e prevalências mais elevadas de lipodistrofia nos pacientes dos grupos III, IV e V, quando comparados aos pacientes dos grupos I e II. Diferenças estatisticamente significativas não foram observadas entre os grupos nos outros parâmetros avaliados: glicose, HDL colesterol e LDL colesterol. Na segunda fase da avaliação, comparando os diferentes inibidores da protease, foram encontradas diferenças significativas, sendo demonstrados menos efeitos metabólicos adversos no grupo atazanavir, porém com menor duração de tratamento e com menor eficácia nos controles imunológico e virológico quando comparado aos demais inibidores da protease avaliados. Estes achados sugerem que combinações incluindo inibidores da protease (excluindo-se o atazanavir) e/ou estavudina ocasionam mais efeitos metabólicos adversos associados à HAART, e se possível, devem ser evitadas em pacientes com outros fatores de risco cardiovascular já presentes, para prevenir a aterosclerose precoce em pacientes com AIDS recebendo a terapia anti-retroviral.

Descritores: AIDS. HAART. Dislipidemia. Resistência à insulina. Lipodistrofia

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the metabolic abnormalities- dyslipidaemia, insulin resistance and lipodystrophy- that constitute the Lipodystrophic Syndrome, associated with highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), treated in Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil. Initially, to compare the different antiretroviral classes, the patients were distributed in five different groups: Group I, HIV-infected without antiretroviral therapy; Group II, with zidovudine, lamivudine and efavirenz or nevirapine; Group III, with zidovudine, lamivudine and protease inhibitor; Group IV, with stavudine, lamivudine and efavirenz or nevirapine; and Group V, with stavudine, lamivudine and protease inhibitor. In a second phase of the evaluation, to compare these metabolic effects between the drugs of protease inhibitors class, only were included patients with HAART regimens containing two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (less stavudine) and one protease inhibitor: nelfinavir, atazanavir, lopinavir/ritonavir, indinavir/ritonavir or saquinavir/ritonavir. The lipid profile, glucose and the presence of lipodystrophy were evaluated, and statistics comparison was made. The findings of this study showed significant elevations of total cholesterol and triglycerides levels, and increase of the prevalence of lipodystrophy in patients of the groups III, IV and V, when compared to patients of the groups I and II. Significant differences were not observed between the groups in the others parameters evaluated: glucose, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol. In the second phase of the evaluation, were found significant differences, being demonstrated less adverse metabolic effects of the atazanavir group, therefore with lesser treatment time and impaired efficacy in the immunological and virological controls, than the others protease inhibitors. These findings suggest that combinations including protease inhibitors (excluding atazanavir) and/or stavudine cause more adverse metabolic effects HAART-associated, and if possible, may be avoided in patients with others cardiovascular risk factors, to prevent the precocious atherosclerosis in patients with AIDS receiving antiretroviral therapy.

Key words: AIDS. HAART. Dyslipidaemia. Insulin resistance. Lipodystrophy

1. INTRODUÇÃO

No verão de 1981, médicos de Nova York e da Califórnia observaram que homens homossexuais jovens, previamente saudáveis, apresentavam uma variedade de doenças raras, entre elas Sarcoma de Kaposi e infecções oportunistas tais como pneumonia por *Pneumocystis carinii*, assim como casos inexplicáveis de linfadenopatia persistente^{1,2}. Logo tornou-se evidente que estes indivíduos tinham uma deficiência imunológica comum nas células mediadoras da imunidade, predominantemente resultante de uma significativa redução dos linfócitos CD4 circulantes^{3,4}. Após várias e incertas hipóteses etiopatogênicas, muitos investigadores concluíram que os diversos casos de AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) e suas ocorrências em diversos grupos de risco somente poderiam ser explicados se a AIDS fosse causada por um microrganismo infeccioso transmitido por contato íntimo, por exemplo atividade sexual ou sangue⁵.

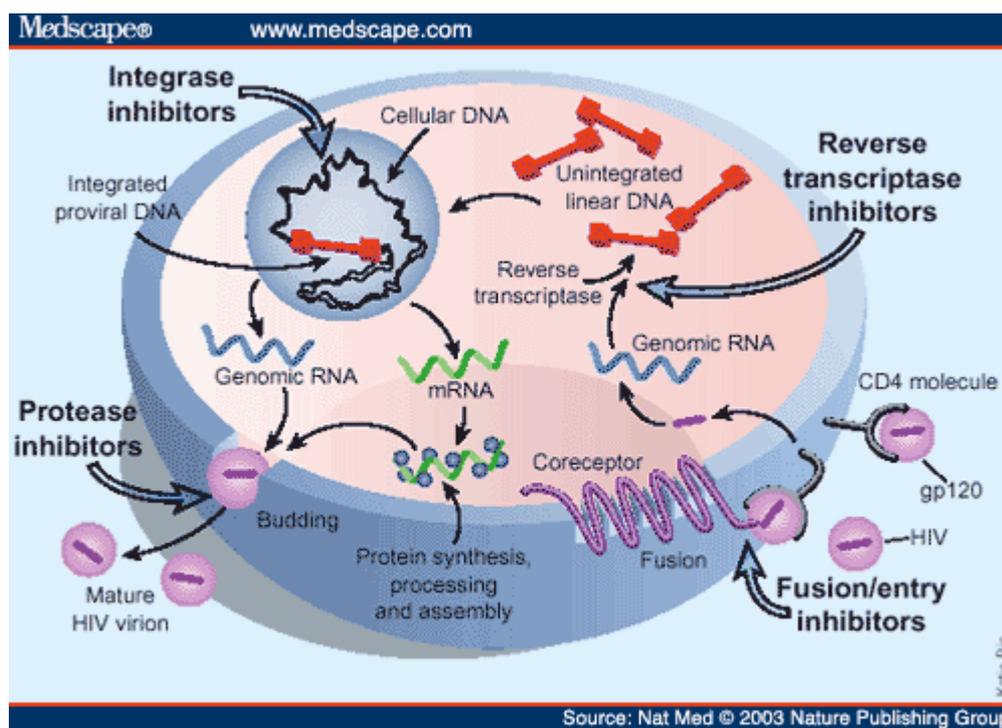
Em 1983, dados experimentais indicando uma associação entre um retrovírus e AIDS, foram publicados por um grupo de pesquisadores franceses liderados por Luc Montagnier⁶. Em 1984, o grupo francês e pesquisadores do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, liderados por Robert C. Gallo, publicaram estudos que estabeleceram, com evidências virológicas e imunológicas, que o vírus agora conhecido como HIV era a causa da AIDS^{7,8}.

Desde a identificação do HIV como agente causador da AIDS até o desenvolvimento de drogas anti-retrovirais, os avanços científicos na pesquisa do HIV nos últimos 20 anos têm sido formidáveis. Algumas das outras importantes realizações nesta área incluem o desenvolvimento de testes sorológicos para o HIV e um aumento no conhecimento da virologia molecular, da epidemiologia e da patogênese deste vírus⁹.

A pandemia de infecção pelo HIV, agente causador da AIDS, é certamente o maior problema de saúde pública desta geração, e está classificada, entre as doenças infecciosas, como o maior flagelo na história da humanidade¹⁰. Até 2003, o HIV tinha infectado um total cumulativo de mais de 60 milhões de pessoas, um terço das quais subsequentemente morreram. Infelizmente, o potencial catastrófico da pandemia de AIDS ainda não está completamente definido.

HIV e AIDS continuam causando grandes perdas em todo o mundo, notavelmente na África, e sua incidência está aumentando em alguns países e regiões, incluindo China, Índia e parte da Europa oriental e Ásia central¹¹.

Após a identificação do HIV como agente causador da AIDS, os avanços mais expressivos têm ocorrido no desenvolvimento de drogas anti-retrovirais efetivas para o tratamento dos indivíduos HIV infectados. O espectro de drogas descobertas está centrado na apreciação de alvos vulneráveis no ciclo de replicação do vírus. **Figura 1** A primeira droga efetiva contra o HIV foi o inibidor da transcriptase reversa Zidovudina (AZT), licenciada como primeira droga anti-retroviral em 1987. Em 1995, após a purificação e cristalização da enzima protease do HIV, foram desenvolvidos os inibidores da protease – uma nova classe de drogas anti-retrovirais – que foi aprovada pelo “Food and Drugs Administration” (FDA), neste mesmo ano. A mais nova classe de drogas, os inibidores de fusão, bloqueia a fusão do envelope viral à membrana celular, e tornou-se disponível com a aprovação do enfuvirtide em 2003 pelo FDA¹².



Reverse transcriptase inhibitors= inibidores da transcriptase reversa

Protease inhibitors= inibidores da protease

Fusion/entry inhibitors= inibidores de fusão

Figura 1. SÍTIOS DE AÇÃO DAS DROGAS ANTI-RETROVIRAIS

A disponibilidade destas diferentes classes de drogas anti-retrovirais e o uso em combinações de três ou mais delas, transformou o tratamento dos indivíduos com AIDS, de tal modo que a morbidade e a mortalidade declinaram significativamente nos países onde tais medicamentos estão disponíveis¹³.

O uso freqüente da terapia anti-retroviral combinada potente (HAART) tem resultado em declínio de 60% a 80% na morbidade e mortalidade relacionadas à AIDS.

Infelizmente, o uso de tal terapia tem sido associado com uma série de distúrbios metabólicos, entre os quais dislipidemia, resistência à insulina e adiposidade visceral, fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose prematura ou acelerada nestes pacientes¹⁴.

1.1. AIDS e Síndrome Lipodistrófica

A terapia anti-retroviral potente (HAART) tem aumentado drasticamente a expectativa de vida dos pacientes com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Ela inclui a combinação de três agentes anti-retrovirais, em geral sendo usada a associação de dois Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos Nucleosídeos (ITRNs) com um Inibidor da Protease (IP) ou com um Inibidor da Transcriptase Reversa Não Nucleosídeo (ITRNN), cuja elevada potência suprime a evolução da infecção e melhora o curso clínico, o prognóstico e a sobrevida dos pacientes com AIDS.

A toxicidade específica desta terapia inclui elevações nos níveis séricos de colesterol total e de triglicérides, redução do HDL colesterol, alterações na distribuição da gordura corporal (lipodistrofia), aumento da resistência à insulina e diabetes mellitus, que associados constituem a Síndrome Lipodistrófica, cuja importância clínica é demonstrada pelo aumento da prevalência de doença cardiovascular e de diabetes mellitus em pacientes com AIDS^{15,16}. A síndrome lipodistrófica é o maior efeito colateral da HAART. A redistribuição do tecido gorduroso está associada com alterações nos genes de expressão dos adipócitos e nos níveis circulantes de adipocitocinas envolvidas no desenvolvimento de resistência à insulina. Entretanto, a evidência de que as drogas anti-retrovirais acumulem-se nos adipócitos humanos e tenham um efeito direto sobre a expressão dos genes adipócitos-específicos ainda está indefinida¹⁷.

As alterações na distribuição da gordura corporal incluem redução de gordura periférica (lipoatrofia) e adiposidade central (lipoacumulação).

A perda de gordura nas extremidades, em nádegas e na face, associada à deposição de gordura principalmente no abdome, em mamas e em região dorso-cervical (corcova de búfalo), constituem as alterações corporais típicas da síndrome lipodistrófica e são muito estigmatizantes para os pacientes em HAART¹⁸. **Figuras 2-5**



Figura 2. Lipoacumulação abdominal



Figura 3. Lipoatrofia de nádegas e de membros inferiores



Figura 4. Lipoatrofia de membro superior

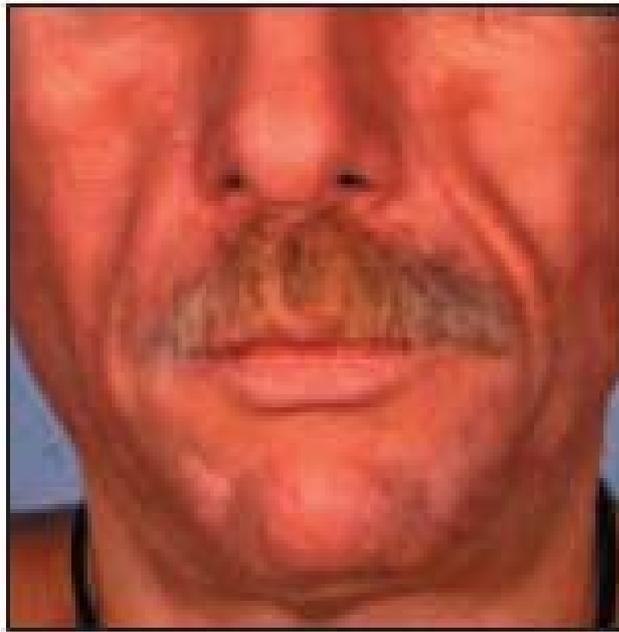


Figura 5. Lipoatrofia facial

Embora haja um consenso geral de que o benefício da terapia anti-retroviral supere o risco da toxicidade, a sobrevida cada vez maior dos pacientes com AIDS justificaria o uso de diferentes regimes anti-retrovirais com menor potencial de toxicidade cardiovascular futura¹⁵.

Em geral, os dados disponíveis não conseguem definir uma etiologia ou mecanismo isolado para explicar estas alterações metabólicas, mas sugerem que sejam causadas por uma complexa interação envolvendo vários fatores como: efeitos adversos de medicamentos, alterações da função imune e características individuais tais como peso corporal e nível lipídico de base¹⁶.

1.2. Epidemiologia da Síndrome Lipodistrófica

Dependendo do esquema terapêutico específico sendo estudado, são observadas mudanças na forma corporal (lipodistrofia) em 25 a 60% dos pacientes em diferentes regimes de HAART incluindo os Inibidores da Protease (IPs), após 1 a 2 anos de terapia; porém estas mudanças ocorrem com frequência significativamente menor com esquemas terapêuticos baseados em Inibidores da Transcriptase Reversa não Nucleosídeos (ITRNNs)¹⁹.

Estudos relatam que o componente depleção de gordura (lipoatrofia) é primariamente ligado à terapia com regimes incluindo os Inibidores da Transcriptase Reversa Nucleosídeos (ITRNs), enquanto que a lipoacumulação com dislipidemia (elevação de colesterol e triglicérides) e resistência à insulina são mais associados com a terapia contendo os IPs. Frequentemente é difícil fazer uma clara distinção entre os dois componentes, porque na maioria dos casos aparecem como uma síndrome mista, e a maior parte dos pacientes são tratados com uma combinação de ITRNs e IPs^{20,21}.

Embora os fatores de risco para esta síndrome de redistribuição de gorduras não sejam exatamente conhecidos, os seguintes fatores têm sido sugeridos: baixo peso corporal antes de iniciar a HAART, elevação do peptídeo C e dos níveis de triglicérides logo após o início da terapia, sexo feminino, idade acima de 40 anos, carga viral de base maior que 100.000 cópias/ml, raça branca, duração da HAART e uso de regimes terapêuticos contendo Estavudina (ITRN) e IPs (especialmente Saquinavir e Ritonavir)²⁰⁻²².

Três padrões maiores de lipodistrofia são distinguidos: a lipoatrofia periférica manifestando-se como perda de tecido adiposo em face, membros e nádegas, a lipoacumulação central representada por aumento significativo no tecido adiposo de mamas, região dorso-cervical e abdominal (pelo aumento do tecido gorduroso visceral), e a síndrome mista que associa lipoatrofia periférica com deposição central²³.

O aumento do tecido adiposo visceral é fator de risco independente para vários quadros primariamente cardiovasculares em pacientes não infectados pelo HIV²⁴.

Lipodistrofia com atrofia periférica é mais freqüente em pacientes com AIDS recebendo HAART, e portanto, não está provavelmente associada com a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)²¹.

A maioria dos estudos incluem homens HIV positivos caucasianos. A incidência de lipodistrofia em não caucasianos não tem sido bem estudada. Um estudo mostrou lipodistrofia em 3 a 5% dos pacientes num coorte coreano²⁵.

Dislipidemia (elevação sérica de colesterol e/ou triglicérides) ocorre em 70% a 80% dos pacientes com AIDS recebendo HAART, e pode estar associada principalmente ao uso de IPs, sobretudo Ritonavir, Saquinavir ou Lopinavir associado ao Ritonavir.

As conseqüências potenciais a longo prazo da hiperlipidemia associada à HAART não estão completamente estudadas, mas um aumento no risco de doença arterial coronária prematura tem sido relatado em pessoas jovens com AIDS recebendo HAART incluindo IPs. Terapia hipolipemiante é freqüentemente necessária, com estatinas ou fibratos²⁶.

A resistência à insulina ocorre em cerca de 30% dos pacientes em certos esquemas de HAART baseados em IPs, com o diabetes mellitus sendo diagnosticado em 4 a 8%^{26,27}. O Ritonavir tem menor probabilidade de causar resistência à insulina, enquanto o Indinavir a causa freqüentemente; o Atazanavir é raramente associado à resistência à insulina ou à dislipidemia²⁸.

1.3. Hipóteses de Patogênese da Síndrome Lipodistrófica

Vários modelos fisiopatológicos têm sido propostos para explicar o desenvolvimento de dislipidemia em pacientes com AIDS. Ambos os grupos de agentes anti-retrovirais, IPs e Inibidores da Transcriptase Reversa (ITRs) parecem estar envolvidos, através de efeitos metabólicos diretos e indiretos relacionados à lipodistrofia²⁹.

O tecido adiposo pode ser dividido em dois tipos de adiposidade: a subcutânea e a intra-abdominal (visceral), havendo evidências consideráveis de importantes diferenças funcionais entre ambas³⁰. Tanto a captura de triglicérides como a resposta lipolítica a sinais do sistema nervoso simpático está aumentada nos adipócitos intra-abdominais em comparação aos subcutâneos (maior “turnover” lipídico)^{31,32}.

Na antilipólise insulino-induzida, os adipócitos intra-abdominais tendem a ser mais insulino-resistentes que os subcutâneos³².

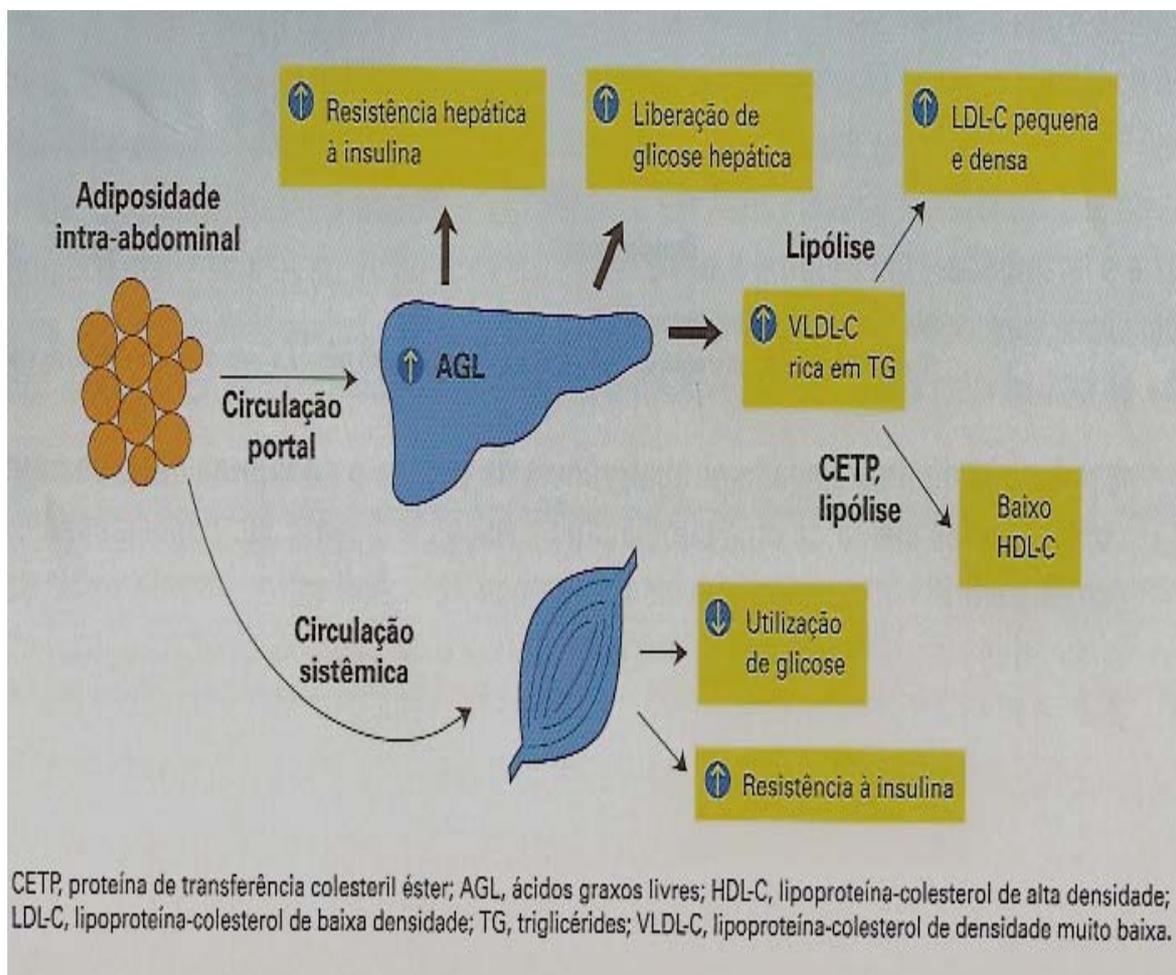
De maneira importante, a produção de adipocinas difere entre a gordura intra-abdominal e a subcutânea, de tal forma que os adipócitos intra-abdominais secretam níveis mais elevados de adipocinas, incluindo interleucina-6 (IL-6) e inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1), e possivelmente, níveis mais baixos de adiponectina. Essas adipocinas são substâncias com alta atividade biológica e com potencial para afetar adversamente o metabolismo glicêmico e lipídico. As adipocinas ativam células endoteliais, recrutando monócitos sangüíneos para o tecido adiposo³³, fornecendo assim uma ligação adicional entre adiposidade e inflamação.

A obesidade abdominal ou visceral está associada com um padrão característico de comorbidades, incluindo diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular. Evidências agora se acumulam para sugerir que as adipocinas e os ácidos graxos livres (AGL) liberados dos adipócitos intra-abdominais estão envolvidos na fisiopatologia dessas comorbidades. Tem-se visto que a produção de diversas adipocinas pró-inflamatórias, como por exemplo a IL-6, está aumentada em indivíduos com sobrepeso/obesidade e que isto se reflete em aumento nos níveis sistêmicos³⁴. A inflamação parece ser um fator-chave no desenvolvimento do diabetes e da aterosclerose³⁵. A ligação entre o tecido adiposo e os níveis sistêmicos de adipocinas não está claramente compreendida, embora haja alguma evidência de comunicação hormonal entre o tecido adiposo e outros tecidos, tal como a musculatura esquelética³⁶. A lipólise nos adipócitos leva à produção de AGL a partir dos triglicérides. A adiposidade intra-abdominal é tida como grande contribuinte para os níveis portais de AGL³⁷, e a relação anatômica entre a adiposidade intra-abdominal e o fígado, por intermédio da veia porta, pode substancialmente aumentar a exposição hepática aos AGL elevando-os no fígado a valores acima dos esperados para os níveis sistêmicos^{38,39}.

No fígado, o AGL inibe a ligação e a degradação da insulina⁴⁰. Isto induz à resistência à insulina hepática, o que por sua vez leva a uma produção aumentada de glicose hepática e hiperinsulinemia⁴¹. A circulação aumentada de AGL pode ter também um efeito prejudicial sobre o pâncreas. Normalmente, a exposição aguda das células-beta aos AGL causa uma liberação aumentada de insulina, enquanto a exposição crônica leva à dessensibilização e à supressão da secreção de insulina^{42,43}.

Adicionalmente, os AGL também afetam o metabolismo lipídico hepático, estimulando a produção hepática de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL)-colesterol ricas em triglicérides, levando a um aumento nas partículas aterogênicas pequenas e densas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL)-colesterol e a uma redução nas lipoproteínas de alta densidade (HDL)-colesterol^{41,44,45}. **Figura 6**

Figura 6. Papel sugerido da adiposidade abdominal e dos ácidos graxos livres na resistência à insulina e na dislipidemia^{41,44,45}



Assim, altos níveis de AGL, particularmente quando derivados da adiposidade intra-abdominal, podem ter um impacto substancial no risco cardiometabólico, promovendo tanto dislipidemia quanto resistência à insulina.

A produção de marcadores inflamatórios, tais como fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e IL-6, está aumentada nos adipócitos intra-abdominais, em comparação à gordura subcutânea. Esses e outros marcadores inflamatórios, tal como a proteína C-reativa (PCR), têm sido associados com o diabetes mellitus do tipo 2 e inflamação em diversos estudos.

Correlações positivas têm sido observadas entre os níveis de PCR, de IL-6 e de TNF-alfa e as medidas de resistência à insulina, circunferência da cintura e triglicérides plasmáticos, enquanto têm sido reportadas correlações negativas entre marcadores inflamatórios e HDL-colesterol⁴⁶.

Em contraste com outras adipocinas, os níveis de adiponectina estão reduzidos nos indivíduos com obesidade, diabetes tipo 2 ou doença cardiovascular. A adiponectina exerce uma gama de propriedades anti-aterogênicas, incluindo expressão diminuída de moléculas de adesão no endotélio vascular, conversão reduzida de macrófagos a células espumosas e proliferação e migração reduzidas das células musculares lisas da camada média vascular⁴⁷⁻⁵¹.

A adiponectina também aumenta a sensibilidade à insulina por meio de um mecanismo envolvendo oxidação aumentada de AGL no fígado e na musculatura esquelética, com produção reduzida de glicose hepática e captação muscular aumentada de glicose⁵²⁻⁵⁵.

Nos pacientes com AIDS submetidos à HAART contendo IPs, uma das hipóteses fisiopatológicas para as alterações metabólicas, é que a síndrome ocorra devido à inibição de proteínas regulatórias de lipídios e de adipócitos que seriam parcialmente homólogas ao sítio catalítico da enzima protease do HIV, o qual é bloqueado por todos os IPs. Aos IPs é atribuída a inibição da Proteína celular de ligação do ácido retinóico modificada (CRABP-I), do Citocromo P450-3A – mediador da síntese de ácido retinóico CIS-9 e do receptor de Peroxisoma proliferador ativado tipo gama heterodímero (PPAR- gama)³⁰.

A inibição destas proteínas aumenta a taxa de apoptose de adipócitos e reduz a taxa de diferenciação de pré- adipócitos em adipócitos, reduzindo os estoques de triglicérides e aumentando a liberação de lipídios⁵⁶. Os IPs ligam-se aos receptores de LDL colesterol, causando maior captação hepática de quilomicron e maior clearance de triglicérides endotelial, resultando em hiperlipidemia e resistência à insulina⁵⁷⁻⁵⁹.

Um outro fator sugerido para explicar a lipodistrofia é a proteína de ligação elemento regulatória de esterol I (SREBP I). Ela é necessária para a diferenciação do adipócito. Investigações in vivo de tecido adiposo de pacientes com AIDS e lipoatrofia versus controles saudáveis HIV negativos, demonstrou uma maior proporção de pequenos adipócitos e uma reduzida expressão da SREBP I em pacientes com lipoatrofia⁶⁰.

Os IPs também parecem inibir a proteasoma controladora da origem de apolipoproteína (apo) B, portanto resultando em hiper-produção e secreção de lipoproteínas ricas em triglicérides²⁶.

A estimulação parassimpática do tecido adiposo resulta em captação de glicose e de ácidos graxos livres, causando aumento do tecido adiposo. Um desequilíbrio no sistema nervoso autônomo poderia causar uma diferente distribuição do tecido gorduroso intra-abdominal e subcutâneo, levando à acumulação central e redução periférica de gordura, como é observado na síndrome lipodistrófica em pacientes com AIDS submetidos à HAART⁶¹.

Também tem sido considerado um fator causador da lipodistrofia, o desequilíbrio entre lipólise e lipogênese periféricas, ambas reguladas pelo cortisol e dehidroepiandrosterona. Apoptose de adipócitos tem sido demonstrada em áreas lipoatróficas de pacientes HIV tratados com IPs^{62,63}.

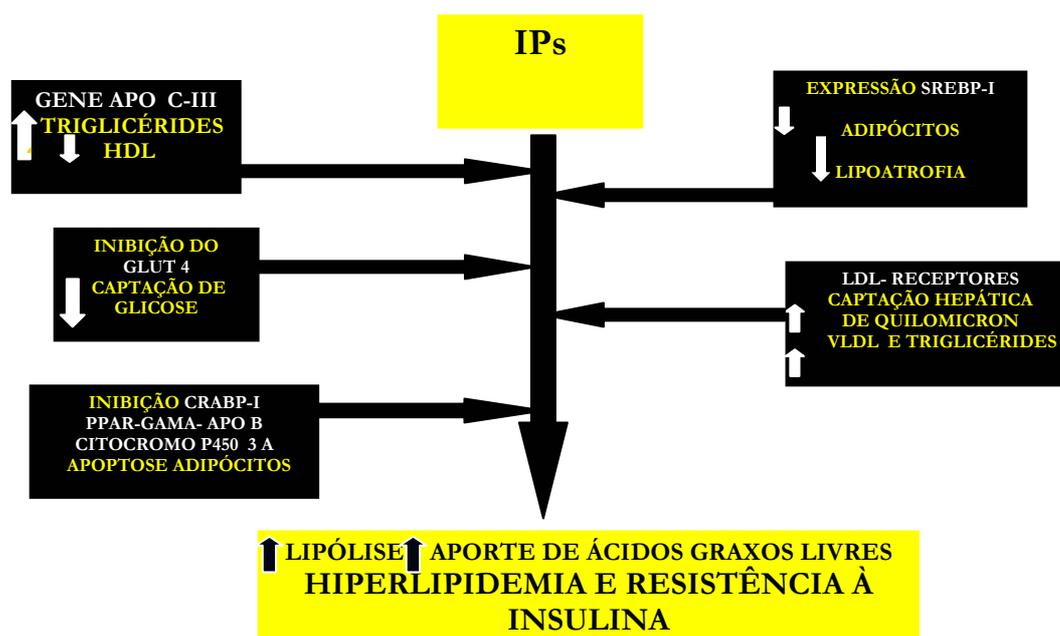
O curso natural da infecção pelo HIV está associado com um aumento na lipólise corporal e um aumento no consumo de energia em repouso, sem um aumento nas catecolaminas, normalmente estimuladoras destes processos. Entretanto, em pacientes com lipodistrofia, as concentrações plasmáticas de noradrenalina estão elevadas, indicando aumento da atividade simpática. A lipodistrofia associada à HAART é, portanto, afetada somente em pequena intensidade pela lipólise induzida pela HIV infecção, como resultado de concomitante estimulação simpática do tecido adiposo⁶⁴.

A toxicidade mitocondrial associada à HAART incluindo os ITRNs tem também seu papel postulado na gênese da lipodistrofia⁶⁵⁻⁶⁷. Investigação de mitocôndria muscular em pacientes HIV com lipodistrofia tem mostrado anormalidades nos complexos canais respiratórios mitocondriais, no DNA mitocondrial (mt DNA) e na morfologia mitocondrial, sugestivos de disfunção mitocondrial⁶⁸. Mitocôndrias de adipócitos têm sido estudadas em pacientes com AIDS recebendo NRTIs, pacientes iniciando HAART e controles saudáveis, revelando depleção de mt DNA e proliferação mitocondrial nos adipócitos do grupo recebendo ITRNs^{69,70}.

A resistência à insulina associada à lipodistrofia na HAART tem sido atribuída à redução do transporte e fosforilação da glicose. Os IPs interferem com o metabolismo da glicose nos tecidos muscular e adiposo, causando um aumento da lipólise basal. Tem sido também demonstrado que os IPs têm ação inibitória direta do GLUT 4, um importante transportador de glicose celular, que é o principal responsável pela captação de glicose insulino dependente nos adipócitos e músculo esquelético. A inibição do GLUT 4 pelos IPs leva então a uma redução da captação de glicose insulino dependente⁷¹⁻⁷³.

Finalmente, a dislipidemia relacionada aos IPs provavelmente envolve uma predisposição genética. Dados recentes documentam uma evidente associação entre hipertrigliceridemia (com baixos níveis séricos de HDL-colesterol), e severo polimorfismo encontrado no gene apo C-III²⁶. O estado nutricional e a predisposição genética parecem já ter papéis definidos no risco elevado para hiperlipidemia associada aos IPs⁷⁴.

Figura 7. Hipóteses de Patogênese para a Síndrome Lipodistrófica associada à HAART



1.4. Diagnóstico da Síndrome Lipodistrófica

O diagnóstico desta síndrome é difícil, sobretudo da lipodistrofia, sendo baseado em parâmetros objetivos e subjetivos tais como aspectos observados ou aferidos através do exame físico, como medidas da relação cintura/quadril, presença de redução de gordura nas extremidades com veias visíveis, e pela perda ponderal relatada pelo paciente. O problema na detecção das alterações na distribuição da gordura corporal refere-se à subjetividade das técnicas mais acessíveis; alterações na composição corporal experimentadas pelo paciente nem sempre podem ser avaliadas pelos testes padronizados.

Alterações na distribuição da gordura corporal têm sido objetivamente confirmadas pelo método DEXA (Raio X com energia de dupla absorção) que permite aferir a redução de tecido adiposo subcutâneo, porém não o tecido adiposo visceral, o qual só pode ser medido pelo método da Tomografia Computadorizada. A lipoatrofia facial, um dos padrões mais estressantes da síndrome, não pode ser aferida por estes meios⁷⁵.

As demais alterações metabólicas que caracterizam esta síndrome são diagnosticadas de modo mais objetivo, pela dosagem laboratorial dos níveis plasmáticos de colesterol total, triglicérides, HDL-colesterol, LDL-colesterol e de glicose, realizada pelo método enzimático, após jejum por período de 12 horas.

São considerados anormais valores de colesterol total acima de 220 mg/dl, de LDL colesterol acima de 130 mg/dl, de triglicérides acima de 150 mg/dl e de HDL colesterol abaixo de 40 mg/dl, segundo NCEP-ATP III⁷⁶; e níveis de glicose de 100 a 126 mg/dl (resistência à insulina ou intolerância à glicose) e se acima de 126 mg/dl (diabetes mellitus), segundo American Diabetes Association⁷⁷.

1.5. Complicações relacionadas à Síndrome Lipodistrófica

1.5.1. Aterosclerose

A ocorrência de alterações metabólicas, tais como dislipidemia e resistência à insulina secundárias à HAART pode afetar o risco de doença cardiovascular aterosclerótica nos pacientes com AIDS. Mesmo após curto prazo com terapia anti-retroviral, estas alterações têm sido observadas. Noor et al. estudaram voluntários saudáveis que foram tratados com o IP Indinavir, e observaram resistência à insulina após quatro semanas do uso da droga⁷⁸.

Se o efeito aterogênico é direto da infecção pelo HIV ou secundário a drogas anti-retrovirais, ainda encontra-se indefinido. Estudos epidemiológicos sugerem um aumento de risco para doença arterial coronária em pacientes infectados pelo HIV. Entretanto, somente seguimentos a longo prazo confirmarão este envolvimento. A despeito destas incertezas, é razoável identificar e controlar os fatores de risco cardiovascular em pacientes com AIDS⁷⁹.

Hurwitz et al. encontraram que, embora a maior proporção de risco cardiovascular possa ser devida a condições patológicas ligadas à infecção pelo HIV, em interação com processos mediadores tais como inflamação, obesidade central e dislipidemia (mais frequentes do que nos controles), parece que os anti-retrovirais IPs podem exercer estresse oxidativo e causar a hipertrigliceridemia, aumentando o risco cardiovascular⁸⁰.

Mondal et al. demonstraram que o estresse oxidativo pode romper a homeostasia endotelial por desregular o balanço entre fatores pró e anti-aterogênicos. A exposição crônica à HAART resultaria em estresse oxidativo endotelial, na ativação do recrutamento de células mononucleares e em aterosclerose precoce⁸¹.

Disfunção endotelial, hipercoagulabilidade, hipertrigliceridemia e anormalidades patológicas de artérias coronárias foram associadas à infecção pelo HIV em pacientes usando IPs. Isto foi observado mesmo em crianças e em adultos jovens. Relatos de autópsias mostraram lesões ateroscleróticas maiores em pacientes HIV na ausência de tradicionais fatores de risco cardiovascular. Um coorte de 5.000 pacientes infectados com o HIV nos E.U.A. com seguimento entre 1993 e 2002, mostrou um aumento nos casos de infarto do miocárdio após a introdução dos IPs com o advento da HAART em 1996⁸².

O estudo D:A:D (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs), multicorte prospectivo de 23.490 pacientes em grande parte da Europa, demonstrou uma elevação de duas vezes no risco para infarto do miocárdio. Durante o seguimento de 36.479 pacientes em um ano, 129 infartos do miocárdio (45% definidos e 55% possíveis) ocorreram. Destes, 36 foram fatais. A incidência de infarto do miocárdio foi de 3,5 por 1000 pacientes/ano. HAART foi associada com um aumento relativo de 27% na taxa de infarto do miocárdio por ano de exposição, após os primeiros 7 anos de uso¹⁴.

Marcadores plasmáticos que desempenham papel na função endotelial têm sido demonstrados significativamente elevados em pacientes HIV infectados: Fator de von Willebrand, Fator ativador de plasminogênio tissular, Beta 2-microglobulina e Trombomodulina solúvel. Níveis destes marcadores têm sido relacionados ao estágio da doença pelo HIV e podem ser proporcionais à carga viral.

O curso da doença vascular pode ser acelerado nos pacientes com AIDS devido à aterogênese estimulada pelos macrófagos monócitos HIV infectados, possivelmente via adesão leucocitária alterada ou arterite. Uma relação entre inflamação crônica e aterosclerose tem sido postulada. Neste raciocínio, a infecção crônica pelo HIV com a ocorrência de co-infecções (oportunistas ou não) poderia sujeitar os pacientes a distúrbios aterogênicos. Em adição, resistência à insulina, hipercolesterolemia e a lipodistrofia associados com a HAART poderiam exacerbar estes fatores de risco aterosclerótico associados ao HIV⁸³⁻⁸⁶.

Especialmente os IPs são conhecidos por interferirem com o metabolismo de lipídeos e de glicose resultando em resistência à insulina com hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, e com redução do HDL colesterol^{82,87}. Entretanto, as alterações lipídicas têm sido também observadas em pacientes cuja HAART inclui efavirenz, um ITRNN. Por outro lado, os ITRNs podem ter um papel significativo por um efeito sinérgico nestas alterações metabólicas. Ainda há dados conflitantes sobre os efeitos cardiovasculares da HAART.

A idéia de que as complicações metabólicas associadas com o HIV e com a HAART podem levar à doença arterial coronária acelerada está sendo avaliada em grandes “trials” prospectivos com longo período de seguimento. Até que os resultados estejam disponíveis, é necessária a monitorização dos tradicionais fatores de risco cardiovascular associados com a HAART, tais como dislipidemia, hiperglicemia e gordura visceral, em pacientes com AIDS⁸⁶⁻⁹⁰.

1.5.2. Resistência à insulina e diabetes mellitus

Diabetes mellitus é um fator de risco maior para o desenvolvimento de doença arterial coronária precoce. Na recente revisão do ATP III (Adult Treatment Panel III) do guideline do NCEP⁷⁶ (National Cholesterol Education Project), diabetes mellitus é considerado equivalente a ter doença arterial coronária.

Resistência à insulina na ausência de franco diabetes mellitus também tem sido associada com o desenvolvimento de doença arterial coronária. A resistência à insulina está associada com a característica dislipidemia aterogênica consistindo de níveis de triglicérides elevados e HDL-colesterol baixo.

Resistência à insulina também tem sido descrita como fator participante na gênese do distúrbio de redistribuição da gordura corporal – lipodistrofia- em pacientes com AIDS tratados com IPs e ITRNs. Resistência à insulina é ainda relacionada ao desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica e à elevação dos níveis séricos das pequenas e densas partículas, mais aterogênicas, de LDL-colesterol. Resistência periférica à insulina e redução da tolerância à glicose ocorrem mais freqüentemente em pacientes tratados com IPs comparados com pacientes sem tratamento anti-retroviral e com controles HIV negativos na ausência de evidências clínicas de redistribuição de gordura⁷⁷.

1.5.3. Distúrbios Psicológicos secundários à lipodistrofia

Efeitos psicológicos deletérios foram relacionados à lipodistrofia. Entre eles, preocupação excessiva, depressão, redução da auto-confiança e da auto-estima.

Os efeitos psicológicos e corporais da lipodistrofia têm um impacto social para o paciente⁸⁸. A lipodistrofia pode ter impacto negativo sobre as funções orgânicas, agravando a doença, e ainda ter efeito inibitório sobre o relacionamento social destes pacientes⁹².

Embora seja vista como uma indesejável complicação da doença pelo HIV, recentes estudos mostram que a lipodistrofia causa desconforto físico e psicológico, levando à redução da auto-estima e da auto-confiança, resultando em pobre relacionamento social e em isolamento do indivíduo⁷⁶.

Os profissionais de saúde precisam dar mais atenção às implicações psicossociais da lipodistrofia, incluindo as maneiras através das quais ela pode afetar diferentes grupos e suas adesões à terapia anti-retroviral⁹².

1.5.4. Complicações da Hipertrigliceridemia

Níveis extremamente elevados de triglicérides (> 1.000 mg/dl) são usualmente associados com hiperquilomicronemia e podem causar a “síndrome da quilomicronemia”, que inclui pancreatite aguda, dor abdominal com enzimas pancreáticas normais, dispnéia, perda de memória, lipemia retiniana, e xantomatose eruptiva⁹².

Em adição, pode ocorrer ainda esteato-hepatite não alcoólica associada à hipertrigliceridemia, a qual também tem sido observada em pacientes com níveis lipídicos normais⁹².

Em pacientes com AIDS em uso de IPs há relatos clínicos de pancreatite e de lipemia retiniana, ambos resolvidos com a descontinuação do IP e início de terapia hipolipemiante⁹³.

1.6. Tratamento da Síndrome Lipodistrófica

1.6.1. Dislipidemia

Dislipidemia é o mais importante fator de risco cardiovascular tratável em indivíduos HIV infectados. A Sociedade Internacional para AIDS – USA definiu um “guideline” para o tratamento das complicações metabólicas relacionadas à HAART. Os princípios importantes para tratar dislipidemia incluem a estratificação de risco para aterosclerose, dosagens lipídicas periódicas, intervenções baseadas no perfil lipídico e monitorização da resposta à terapêutica⁹⁴.

Terapia dietética, restringindo alimentos ricos em gorduras saturadas, e a prática regular de atividade física podem agir favoravelmente no tratamento da dislipidemia, mas isoladamente são frequentemente inadequados para corrigir as alterações metabólicas, e outras intervenções são geralmente necessárias.

São ainda necessárias a cessação do tabagismo e a redução da ingestão de álcool para reduzir o risco de doença cardiovascular em pacientes com dislipidemia⁹⁵.

Terapia com drogas redutoras de lípidos torna-se necessária quando as mudanças dietéticas e a atividade física regular são inefetivas ou não aplicáveis. A terapia com drogas para dislipidemia em pacientes com AIDS recebendo HAART é problemática, devido ao potencial de interação medicamentosa, toxicidade, intolerância e redução da aderência do paciente a regimes farmacológicos múltiplos.

As estatinas, drogas inibidoras da enzima 3-Hidroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-Co A) redutase, reduzem a síntese de colesterol e aumentam a expressão hepática dos receptores do LDL colesterol e, conseqüentemente, a captação dessa lipoproteína e do VLDL colesterol pelos hepatócitos. Além disso, bloqueiam a síntese hepática de triglicérides. Essa ação resulta em diminuição do colesterol total, do LDL-colesterol (18% - 55%) e dos triglicérides (7% - 30%) e aumento no HDL-colesterol (5% - 10%), com potências diferenciadas entre as várias estatinas^{95,96}. São consideradas as drogas de primeira escolha no tratamento da hipercolesterolemia .

A maioria destes compostos são metabolizados pelo citocromo P 450 3A 4 e podem causar relevantes interações com outros agentes que são metabolizados por este complexo enzimático, tais como ciclosporina, eritromicina, itraconazol, cetoconazol, anticoagulantes orais, IPs e ITRNNs. Simvastatina, Lovastatina e Atorvastatina são extensivamente metabolizadas pelo CYP 450 3A 4; estas notáveis interações causam elevados níveis plasmáticos destas estatinas, levando a significativo aumento no risco de toxicidade hepática e na musculatura esquelética (hepatite aguda, miopatia e rabdomiólise). Por outro lado, Fluvastatina é metabolizada pelo CYP 2 C 9 e Pravastatina não é metabolizada pelo sistema CYP, com muito baixo risco de interação com drogas. Conseqüentemente, é razoável recomendar o uso de Pravastatina como primeira linha de tratamento para hipercolesterolemia em pacientes em uso de IP, e o uso de Fluvastatina (caracterizada por menor eficácia), como regime de segunda linha^{96,97}.

Os fibratos são medicamentos derivados do ácido fibrico que agem como agonistas do PPAR-alfa, modulando genes que aumentam a expressão da lipase lipoprotéica, apolipoproteína AI e AII e reduzindo a Apolipoproteína CIII, resultando em redução da trigliceridemia (20%-50%) e elevação do HDL- colesterol (10% - 20%), podendo também reduzir os níveis de LDL colesterol, principalmente a fração pequena e densa.

A redução da trigliceridemia é maior do que a alcançada com as estatinas, situando-se entre 20% e 50%. Por esse motivo, são as drogas de escolha em pacientes com síndrome metabólica e com triglicérides acima de 500 mg/dl; representam também as drogas de primeira escolha na terapia da dislipidemia mista⁹⁸.

Estes compostos são também metabolizados pelas enzimas do citocromo hepático P 450, mas eles parecem afetar primariamente somente o CYP 4 A, e não apresentam interações clinicamente relevantes com os IPs.

Entretanto, o uso concomitante de ambos, fibratos e estatinas, pode aumentar o risco de toxicidade muscular esquelética e hepática, devendo ser evitado⁹⁶.

A substituição (“switching”) de um tratamento baseado em IP para um regime sem IP (incluindo dois NRTIs associados com Nevirapina, Efavirenz, Abacavir, ou possivelmente Tenofovir) ou por um IP diferente são duas opções que têm sido avaliadas⁹⁹.

Vários estudos têm demonstrado que um regime anti-retroviral no qual um IP é trocado por Nevirapina, Efavirenz ou Abacavir em pacientes com supressão viral por longo período, mantém a atividade anti-retroviral. Entretanto, a taxa de falência virológica pode eventualmente aumentar nos pacientes que tenham recebido previamente regimes anti- retrovirais não supressivos por longo prazo, tal como terapia dual com ITRNs, como resultado da re-emergência de resistência viral⁹⁹.

1.6.2. Resistência à insulina e diabetes mellitus

Embora a resistência à insulina seja freqüente, não existem intervenções farmacológicas aprovadas para a mesma. Entretanto, as intervenções no estilo de vida incluindo a dieta, exercícios físicos, redução da ingestão calórica e o controle da hipertensão são úteis na reversão dessa alteração em pacientes HIV negativos e para evitar o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2¹⁰⁰.

Existe um grande interesse na possibilidade de que drogas que reduzam a resistência à insulina possam também impedir o avanço para diabetes mellitus e mesmo para doença cardiovascular, quando a síndrome metabólica está presente. Estudos com a Metformina¹⁰¹ e com as tiazolidinedionas (glitazonas)¹⁰² mostraram que esses fármacos reduzem o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 em portadores de tolerância diminuída à glicose ou glicemia de jejum alterada. Entretanto, até o momento nenhum estudo clínico trouxe evidências de que essas drogas reduzam os desfechos cardiovasculares nos pacientes com síndrome metabólica.

Hoje, nem metformina nem glitazonas são recomendadas para a prevenção de diabetes tipo 2, uma vez que a relação custo-efetividade ainda não foi estabelecida¹⁰⁰.

De outro lado, em pacientes portadores de diabetes tipo 2, esses grupos de drogas parecem muito úteis. Além disso, essas drogas reduzem a resistência à insulina, o que possivelmente resulta em efeitos benéficos em todos os fatores de risco que compõem a síndrome metabólica¹⁰³.

Para pacientes com hiperglicemia em jejum persistente que requerem a terapia com droga, os agentes insulino-sensibilizadores tais como a metformina e as tiazolidinedionas (roziglitazona e pioglitazona), parecem ser seguros e eficazes em reduzir a resistência à insulina na população geral, e podem ser usados como agentes de primeira linha apesar de informação limitada sobre a segurança e a eficácia na população HIV infectada¹⁰³.

Um estudo com metformina, em um pequeno grupo de pacientes, sugeriu que o seu uso pode reduzir a resistência à insulina e melhorar outros fatores de risco cardiovascular^{104,105}. A monitorização freqüente da perda de peso e do desenvolvimento excessivo de acidemia láctica é necessária.

A terapia com rosiglitazona em oito pacientes com AIDS, foi associada com melhora na sensibilidade à insulina e melhora na redistribuição de gordura (lipodistrofia)¹⁰⁶. Por causa da associação sabida das tiazolidinedionas com disfunção do fígado, a monitoração de série de enzimas hepáticas é necessária. As sulfonilurías, as meglitinidas e a insulina devem ser reservadas para os casos severos de diabetes, nos quais os agentes insulino-sensibilizantes são ineficazes ou contra-indicados.

A terapia com testosterona demonstrou melhora na sensibilidade à insulina em homens hipogonadais, e pode ser usada neste subgrupo específico de homens com AIDS¹⁰⁷. Vale ressaltar que, nos casos de diabéticos tipo 2, é fundamental o controle da pressão arterial juntamente com o controle glicêmico, objetivando a redução nas complicações micro e macrovasculares¹⁰⁸.

1.6.3. Lipodistrofia

O tratamento da lipodistrofia geralmente tem sido desapontador. A abordagem depende das manifestações fenotípicas.

Lipoatrofia tem sido freqüentemente tratada pela remoção das possíveis causas (em geral descontinuação da terapia com NRTIs) ou cirurgia plástica¹⁰⁹.

A retirada ou a substituição do IP por um NNRTI não foram consistentemente úteis em corrigir a lipodistrofia, embora a dislipidemia parecesse melhorar depois destes tipos de intervenções^{109,110}. Deve ser tomado cuidado para evitar a falha virológica com tais substituições.

A substituição da Estavudina ou da Zidovudina pelos NRTIs alternativos tais como Abacavir e o Tenofovir conduziu a alguma melhora, especificamente na lipoatrofia periférica. Particularmente nos indivíduos em regimes contendo Estavudina, a mudança para um NRTI mais “mitocôndria-amigável” tal como o Abacavir ou o Tenofovir, ou a mudança para um regime sem incluir NRTIs podem ser consideradas, embora os estudos até o momento sugiram que a melhora na composição de gordura corporal, na melhor das hipóteses, é modesta^{111,112}.

As intervenções farmacológicas renderam resultados variados. Os níveis diminuídos de testosterona são vistos em homens com AIDS e associados à obesidade visceral na população geral¹¹³. Embora a reposição de testosterona seja associada com a diminuição da gordura visceral e com melhora na sensibilidade à insulina, a eficácia e a segurança desta terapêutica em indivíduos com AIDS e com adiposidade visceral são atualmente desconhecidas. Assim, a testosterona em doses fisiológicas pode ser útil em tratar a adiposidade visceral nos homens com AIDS e com lipodistrofia que sejam também hipogonadais, mas não pode ser recomendada fora desta sub-população¹¹³.

Uma experimentação placebo-controlada (A5079) que avalia o papel da testosterona nestes pacientes está sendo realizada dentro do grupo clínico de experimentações na AIDS do adulto (AACTG)¹¹³.

Em uma experimentação prospectiva de 30 pacientes americanos, as doses supra-fisiológicas do hormônio humano recombinante do crescimento (6 mg/dia) administradas por 24 semanas conduziram a uma diminuição significativa na gordura visceral¹¹⁴. Infelizmente, os efeitos adversos incluindo hiperglicemia, artralgia e retenção hídrica foram comuns, e as mudanças na composição da gordura corporal reverteram ao estado inicial pré-tratamento depois que a terapia foi interrompida¹¹⁴.

Doses baixas de hormônio do crescimento demonstraram declínios consistentes na gordura visceral, mas as alterações na homeostase da glicose continuam a ocorrer⁷⁵.

Metformina foi avaliada em uma dose de 500 mg duas vezes ao dia em uma experimentação randomizada controlada com 26 pacientes com AIDS. Uma tendência para diminuição na gordura visceral (medida por tomografia) foi observada, mas não foi estatisticamente significativa. Esta diminuição na gordura visceral foi associada com a perda geral do peso e a redução proporcional no tecido adiposo subcutâneo. A pressão arterial diastólica sistêmica e a resistência à insulina apresentaram também melhora significativa no grupo tratado.

Nenhuma elevação nos níveis de transaminases hepáticas ou de lactato foi observada, e diarréia suave foi o efeito adverso mais comum da metformina¹¹⁵.

Uma outra classe de agentes insulino-sensibilizantes, as tiazolidinedionas, podem aumentar a adipogênese in vitro, sugerindo que estes agentes possam intervir na perda de gordura subcutânea. Tioglitazona aumentou a gordura visceral e reduziu a gordura subcutânea nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e naqueles com várias manifestações da síndrome lipodistrófica genética ou adquirida^{116,117}.

O número limitado de estudos disponíveis até o momento na população com AIDS, entretanto, não mostrou melhorias consistentes na adiposidade visceral nem na lipoatrofia subcutânea com o uso das tiazolidinedionas¹¹⁸⁻¹²⁰.

As modalidades não farmacológicas podem oferecer algum benefício, mas as experimentações em grande escala ainda não foram realizadas.

Atualmente não há dados para suportar um papel para suplementos dietéticos especializados em pacientes com AIDS e com lipodistrofia, na ausência de outras anormalidades metabólicas ou com uma indicação geral para perda de peso.

As dietas hipocalóricas são recomendadas para indivíduos com sobrepeso (IMC acima de 25 Kg/m²), embora a perda rápida de peso deva ser evitada. Exercícios aeróbicos e treinamento da resistência podem ser realizados com uma intensidade moderada, sem efeitos adversos no controle do HIV. Estas medidas podem reduzir a adiposidade central ao melhorarem os perfis glicêmico e lipídico, mas podem também conduzir à perda de gordura subcutânea periférica¹²¹.

Lipoatrofia facial é um aspecto particularmente perturbador da lipodistrofia. A cirurgia plástica ganhou atenção crescente na comunidade de HIV infectados, devido à eficácia limitada de outras opções terapêuticas. Sites da WEB foram desenvolvidos para divulgar a informação não geralmente disponível na literatura médica sobre os procedimentos de cirurgia plástica em pacientes com AIDS e lipodistrofia. O transplante da própria gordura do paciente tende a resultar na absorção e no desaparecimento de células adiposas em um período de semanas, e por isso muito interesse tem sido focalizado nos implantes sintéticos não biodegradáveis.

Entretanto, a segurança e os dados a longo prazo da eficácia ainda não são disponíveis. A desfiguração resultante da lipoatrofia facial e o potencial para a aflição psicológica extrema, cria uma necessidade urgente para a pesquisa em modalidades de terapia paliativa¹²².

Considerando-se todas as alterações metabólicas que constituem a síndrome lipodistrófica associada à HAART, torna-se evidente a importância do diagnóstico e da abordagem terapêutica de tais complicações, visando a redução da morbimortalidade dos pacientes com AIDS submetidos à terapia anti-retroviral

2. Objetivos

2.1. Geral

- Avaliar os efeitos metabólicos (dislipidemia, resistência à insulina e lipodistrofia) em pacientes com AIDS submetidos à HAART, comparando a prevalência e a magnitude de tais anormalidades entre as diferentes combinações terapêuticas, visando estabelecer quais drogas ou combinações estariam mais associadas a estes efeitos adversos.

2.2. Específicos

- Comparar possíveis diferenças no potencial causador destes efeitos adversos metabólicos, entre as drogas atualmente disponíveis do grupo dos Inibidores da Protease, considerado o mais associado a tais efeitos ;
- Demonstrar a prevalência de lipodistrofia nesta população, correlacionando-a com o regime de HAART e com as características epidemiológicas da amostra;
- Comparar as frequências dos efeitos metabólicos nos pacientes submetidos à HAART com as frequências de tais efeitos nos pacientes HIV infectados sem indicação para HAART, tentando demonstrar a possibilidade de que tais efeitos tenham também correlação com a infecção viral e não estejam somente associados à HAART.

3. Casuística e Métodos

3.1. Divulgação

Foi realizada divulgação sobre a pesquisa nos meses de janeiro e fevereiro de 2005, junto aos profissionais envolvidos no atendimento aos pacientes com AIDS nos centros ambulatoriais e hospitalares de Campo Grande-MS.

Foram adotadas medidas de divulgação e de esclarecimento, através de palestras e de contatos pessoais com os coordenadores e responsáveis destes centros, com os quais foi abordada a importância de tal avaliação frente à magnitude e gravidade de tais efeitos metabólicos adversos relacionados à HAART, até então já conhecidos, porém pouco valorizados devido ao prognóstico de baixa sobrevida relacionado à AIDS, antes do advento da HAART, em 1996.

3.2. Seleção dos pacientes

3.2.1. Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes adultos HIV infectados sem a indicação para o uso da HAART (linfócitos CD4 > 200, carga viral <100 mil e ausência de manifestações clínicas da AIDS) e pacientes com AIDS iniciando ou já em uso da HAART, acompanhados nos ambulatórios de infectologia do Hospital Universitário da UFMS e do Centro de Doenças Infecto-Parasitárias do município de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil, para avaliação dos possíveis efeitos metabólicos adversos relacionados à esta terapia e/ou à própria infecção pelo HIV.

Na primeira consulta foi realizada a leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, após explicação detalhada sobre a pesquisa. **(anexo1)** Este termo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. **(anexo 2)**

3.2.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com os seguintes diagnósticos ou situações prévios à HAART: dislipidemia genética, diabetes mellitus, usuários de drogas ou de álcool, presença de disfunção tireoideana, insuficiência renal ou hepática, em uso de medicamentos corticosteróides, andrógenos, estrógenos, diuréticos tiazídicos ou beta-bloqueadores, situações estas associadas a alterações do perfil lipídico e glicêmico.

Também foram excluídos pacientes que tiveram seu esquema de HAART modificado ou interrompido no decorso da avaliação.

3.3. Métodos

Foi realizado um estudo de coorte longitudinal misto, sendo a maior parte dos pacientes avaliados prospectivamente, e apenas 57 retrospectivamente. A casuística foi dividida em três diferentes amostras:

1^a. Amostra: 292 pacientes distribuídos entre diferentes regimes de HAART;

2^a. Amostra: 156 pacientes com HAART incluindo IPs e sem estavudina;

3^a. Amostra: 361 pacientes nos quais foi avaliada presença de lipodistrofia.

Foi preenchido um protocolo delineado para esta pesquisa (**anexo 3**), onde constaram dados de identificação do paciente, utilizando-se as iniciais do nome e o número do prontuário para identificação, além dos índices antropométricos, sexo, idade, datas do diagnóstico e do início do tratamento, dados clínicos e resultados de exames laboratoriais.

A seleção dos pacientes iniciou-se em março de 2005 com o estudo dos casos retrospectivos, através da análise de prontuários, após o consentimento do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMS. (**anexo 4**)

A partir da liberação deste mesmo Comitê, em junho de 2005 – Parecer no. 510/2005 (**anexo 2**), foram iniciadas as inclusões de pacientes na fase prospectiva da pesquisa.

Dentre os pacientes avaliados retrospectivamente (n=57) foram incluídos somente aqueles com pelo menos uma dosagem prévia e no mínimo duas dosagens consecutivas após o início da HAART.

Os 292 pacientes elegíveis na 1^a. Amostra eram adultos com dosagens do perfil lipídico e da glicemia prévias e posteriores à HAART, distribuídos em cinco grupos:

GRUPO I (n=23) HIV infectados sem indicação para HAART;

GRUPO II (n=92) com AZT + 3TC ou ddI + NVP ou EFZ;

GRUPO III(n=109) com AZT + 3TC ou ddI + IP*

GRUPO IV(n=15) com d4T + 3TC ou ddI + NVP ou EFZ

GRUPO V (n=53) com d4T + 3TC ou ddI + IP*

HAART= terapia anti-retroviral potente; AZT= Zidovudina; 3TC= Lamivudina; ddI= Didanosina; NVP= Nevirapina; EFZ= Efavirenz; IP= Inibidor da protease; d4T= Estavudina;

*Inibidores da Protease (IPs) usados: LPV/r = Lopinavir/Ritonavir; NFV= Nelfinavir; IDV/r = Indinavir/Ritonavir; ATV= Atazanavir; SQV/r = Saquinavir/Ritonavir.

Nestes cinco grupos estudados, os pacientes avaliados prospectivamente (n=235) foram submetidos a uma dosagem antes e pelo menos três dosagens consecutivas após o início da HAART, com intervalos mínimos de trinta dias entre as dosagens, sendo medidos os seguintes parâmetros metabólicos: colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicérides e glicemia, todos em jejum mínimo de doze horas, previamente à coleta de sangue.

Destas variáveis avaliadas foram consideradas anormais: colesterol total acima de 220 mg/dl, LDL-colesterol acima de 130 mg/dl, triglicérides acima de 150 mg/dl e HDL-colesterol abaixo de 40 mg/dl, segundo NCEP-ATP III⁷⁶ e glicemia de jejum entre 100 e 126 mg/dl como resistência à insulina ou intolerância à glicose, e acima de 126 mg/dl como diabetes mellitus, segundo American Diabetes Association⁷⁷.

Estes exames laboratoriais foram realizados pelos Laboratórios de Análises Clínicas do Hospital Universitário da UFMS e da Prefeitura Municipal de Campo Grande, sendo utilizado o método enzimático com espectrofotometria em todas as análises, tanto do perfil lipídico como do glicêmico.

Na 3ª. Amostra de 361 pacientes foi observada a prevalência de lipodistrofia, sendo utilizada para tal a classificação morfológica do ALECS (Antiretroviral-Associated Lipodystrophy European Comparative Study)²⁶ que divide os pacientes em três diferentes tipos:

Tipo I: Lipoatrofia

Tipo II: Lipohipertrofia

Tipo III: Forma combinada

Além dos dados observados subjetivamente ao exame físico, tais como perda de tecido adiposo em membros, nádegas e face, e acúmulo abdominal, foi realizada a aferição da circunferência abdominal, medida no meio da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior. Por ser o índice antropométrico mais representativo da gordura abdominal, e de aferição mais simples e reprodutível, é considerada a medida mais recomendada^{123,124}.

Neste estudo foram considerados anormais valores acima de 94 cm para homens e acima de 80 cm para mulheres¹²⁵. Foi também determinada a prevalência de sobrepeso ou obesidade pelo cálculo do índice de massa corpórea (IMC), quando encontrados valores acima de 25 Kg/m²; e a presença de outros fatores de risco para doença cardiovascular como tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, sedentarismo e história familiar positiva para doença coronária.

Finalmente, considerando-se os perfis de maior complicação metabólica relacionados aos IPs e à estavudina (ITRN), foi realizada uma segunda avaliação destes mesmos parâmetros metabólicos, porém incluindo somente os pacientes com regime de HAART contendo um IP associado a dois ITRNs (exceto estavudina). Nesta avaliação 156 pacientes (2ª. Amostra) foram divididos em cinco grupos, conforme o IP utilizado, para avaliar especificamente o perfil dos efeitos adversos metabólicos relacionados a cada representante do grupo dos IPs:

GRUPO IPN (Nelfinavir) -----n=46

GRUPO IPL (Lopinavir/ritonavir) -----n=46

GRUPO IPA (Atazanavir)-----n=32

GRUPO IPI (Indinavir/ritonavir)-----n=25

GRUPO IPS (Saquinavir/ritonavir)-----n=07

A comparação entre os esquemas de tratamento, para as variáveis colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicérides e glicemia de jejum, foi realizada por meio do teste ANOVA de uma via, seguido pelo pós-teste de Tukey. Para que os dados de cada variável se tornassem mais homogêneos, dentro de cada grupo, os mesmos foram transformados em log₁₀, para a realização da análise estatística. A comparação entre os esquemas de tratamento, em relação ao percentual de casos, em cada variável que apresentou valores acima ou abaixo do normal, foi feita pelo teste Z.

A comparação entre a primeira dosagem e a média das dosagens subseqüentes, para as variáveis colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicérides e glicemia de jejum, para os diversos grupos de tratamento, foi realizada por meio do teste t-student pareado.

A comparação entre os esquemas de tratamento, para as variáveis idade, índice de massa corpórea (IMC) e duração do tratamento, foi realizada por meio do teste Kruskal Wallis.

A comparação entre os esquemas de tratamento, em relação ao percentual de casos de lipodistrofia, foi realizada por meio do teste Z. O mesmo teste foi utilizado para comparar o percentual de casos entre os diferentes tipos morfológicos de lipodistrofia, para os diversos esquemas de tratamento.

A comparação entre os grupos de pacientes que receberam inibidores da protease (Nelfinavir, Indinavir/ritonavir, Atazanavir, Lopinavir/ritonavir ou Saquinavir/ritonavir), para as variáveis colesterol total, HDL-colesterol, LDL- colesterol, triglicérides, glicemia de jejum e tempo de tratamento, foi realizada por meio do teste ANOVA de uma via, seguido pelo pós-teste de Tukey. A comparação entre os grupos de pacientes que receberam inibidores da protease, em relação ao percentual de casos, em cada variável, que apresentaram valores acima ou abaixo do normal, foi realizada por meio do teste Z. A relação entre sexo e lipodistrofia, entre os pacientes que receberam inibidores da protease, foi avaliada pelo teste exato de Fisher, enquanto a relação entre raça e lipodistrofia foi avaliada por meio do teste do qui-quadrado.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o “Software” SigmaStat, versão 2.0, considerando significativas diferenças onde o valor de p foi menor que 0,05¹²⁶.

4. Resultados

Nestes cinco grupos inicialmente avaliados para comparação entre os diferentes regimes de HAART (n= 292), a faixa etária variou de 18 a 75 anos com média = $41,13 \pm 1,86$ anos (média \pm erro padrão da média). A idade média dos pacientes dos grupos I, II, III, IV e V foi de $41,39 \pm 2,58$ anos, $39,20 \pm 1,16$ anos, $40,90 \pm 1,02$ anos, $40,21 \pm 2,94$ anos e $43,94 \pm 1,59$ anos, respectivamente. Na comparação entre os esquemas de tratamento não houve diferença significativa na idade entre eles (Kruskal-Wallis, $p=0,172$).

Dentre os pacientes estudados 175 (59,9%) eram do sexo masculino e 117 (40,1%) do sexo feminino, distribuídos entre 101 (34,6%) brancos, 170 (58,2%) pardos e 21 (7,2%) negros. Apresentavam diagnóstico de HIV infecção ou AIDS com duração média de $46,6 \pm 6,03$ meses e, dentre os pacientes em HAART, a duração média da terapia foi de $40,41 \pm 5,29$ meses. **Tabela 1.** A duração da terapia para os pacientes dos grupos II, III, IV e V foi de $32,27 \pm 2,56$ meses, $35,12 \pm 3,08$ meses, $55,33 \pm 11,40$ meses e $38,93 \pm 4,11$ meses, respectivamente. Na comparação entre os esquemas de tratamento não houve diferença significativa no tempo de tratamento entre eles (Kruskal-Wallis, $p=0,127$).

O índice de massa corpórea (IMC) em Kg/m^2 dos pacientes dos grupos I, II, III, IV e V foi de $24,94 \pm 0,98$, $23,67 \pm 0,37$, $24,79 \pm 0,39$, $22,36 \pm 0,60$ e $24,09 \pm 0,42$, respectivamente. Na comparação entre os esquemas de tratamento não houve diferença significativa no IMC entre eles (Kruskal-Wallis, $p=0,082$); o índice de massa corpórea (IMC) médio encontrado para o total de pacientes avaliados foi de $23,97 \pm 0,55$.

A prevalência de sobrepeso ou obesidade (IMC acima de 25) foi de 9 casos (39,0%) para o grupo I, 27 casos (29,3%) para o grupo II, 44 casos (40,4%) para o grupo III, 2 casos (13,3%) para o grupo IV e 16 casos (30,2%) para o grupo V. **Tabela 3.** Considerando os demais fatores de risco para doença aterosclerótica, a prevalência de hipertensão arterial sistêmica foi de 14,75% (43 casos), de tabagismo foi de 15,41% (45 casos), de sedentarismo foi de 65,75% (192 casos), de história familiar positiva para aterosclerose foi de 4,11% (12 casos).

No grupo estudado foram diagnosticados 6 casos (2,23%) de insuficiência coronária nos pacientes submetidos à HAART, confirmados por cineangiocoronariografia.

Dentre estes pacientes, uma do sexo feminino e cinco do sexo masculino; a faixa etária variou de 42 a 69 anos (média=54 anos), 5 apresentavam dislipidemia e 2 resistência à insulina de início após a HAART, 5 eram sedentários, 2 tabagistas e apenas a mulher tinha história familiar de doença aterosclerótica coronária. **Tabela 1**

Tabela 1. Aspectos epidemiológicos e clínicos dos pacientes submetidos aos diferentes regimes de HAART (1ª. Amostra n=292)

Variáveis	Frequência
Sexo (masculino/feminino)	175/117
Idade média (anos)	41,13±1,86
Cor (Branca/Parda/Negra)	101/170/21
Duração média do diagnóstico da HIV infecção (meses)	46,6±6,02
Duração média da terapia (HAART) (meses)	40,41±5,29
Pacientes com sobrepeso ou obesidade (IMC>25), n (%)	98(33,6%)
Pacientes tabagistas, n (%)	45(15,4%)
Pacientes com hipertensão arterial sistêmica, n (%)	43(14,7%)
Pacientes com insuficiência coronariana, n (%)	6(2,1%)

Dos pacientes em HAART, encontravam-se bem controlados imunologicamente (Linfócitos CD4 acima de 200 cels/mm³) e virologicamente (Carga viral abaixo de 80 cópias/mm³): 77(83,7%) do grupo II, 92 (84,4%) do grupo III, 13 (86,7%) do grupo IV e 45 (84,9%) do grupo V.

O nível de colesterol total médio para os pacientes dos grupos I, II, III, IV e V foi de 166,39±6,27 mg% (média±erro padrão da média), 185,37±4,14 mg/dl, 201,54±5,97 mg/dl, 208,33±15,63 mg/dl e 217,87±11,46 mg/dl, respectivamente.

Tabela 2 Na comparação entre os esquemas de tratamento houve diferença significativa entre eles (ANOVA de uma via, p=0,004), sendo o nível de colesterol dos pacientes do grupo V significativamente maior do que aqueles dos grupos I e II.

Além disso, o nível de colesterol total dos pacientes do grupo III foi significativamente maior do que aquele do grupo I (pós-teste de Tukey, p<0,05) **Figura 8**

Os percentuais de pacientes que apresentaram hipercolesterolemia nos grupos I, II, III, IV e V foram de 4%, 16%, 31%, 47% e 38%, respectivamente **Tabela 3**. Os percentuais de pacientes com hipercolesterolemia dos grupos III, IV e V foram significativamente maiores do que aquele do grupo I (teste Z, p variando de 0,005 a 0,021). **Figura 9**

Na primeira dosagem, antes de iniciar o tratamento anti-retroviral, o nível de colesterol total para os pacientes dos grupos I, II, III, IV e V foi de $158,36 \pm 14,64$ mg% (média \pm erro padrão da média), $167,84 \pm 4,99$ mg%, $202,32 \pm 8,66$ mg%, $191,75 \pm 19,69$ mg% e $189,65 \pm 8,57$ mg%, respectivamente. A média das dosagens subseqüentes, já em terapia anti-retroviral, do nível de colesterol total para os pacientes dos grupos I, II, III, IV e V foi de $169,55 \pm 11,45$ mg%, $184,64 \pm 5,97$ mg%, $216,07 \pm 8,13$ mg%, $192,75 \pm 16,76$ mg% e $222,38 \pm 12,16$ mg%, respectivamente. Na comparação entre a primeira dosagem e a média das subseqüentes, houve um aumento significativo no nível de colesterol total para os grupos I, II, III e V (teste t-student pareado, I: $p=0,045$; II: $p<0,001$; III: $p=0,003$; e V: $p=0,016$). No grupo IV não houve diferença significativa entre os tempos analisados ($p=0,90$). **Figura 10**

A elevação percentual do nível de colesterol total para os pacientes dos grupos I, II, III, IV e V foi de 7,07%, 10,01%, 6,80%, 0,52% e 17,26%, respectivamente.

Tabela 2. Níveis séricos médios dos parâmetros avaliados nos diferentes grupos de HAART

Parâmetro metabólico (média±erro padrão)	GRUPO I (n=23)	GRUPO II (n=92)	GRUPO III (n=109)	GRUPO IV (n=15)	GRUPO V (n=53)
Colesterol total (mg/dl)	166,39 ±6,27	185,37 ±4,14	201,54 ±5,97	208,33 ±15,63	217,87 ±11,46
HDL colesterol (mg/dl)	38,18 ±1,86	42,22 ±1,38	40,02 ±1,11	42,64 ±3,62	36,55 ±1,72
LDL colesterol (mg/dl)	105,67 ±5,46	113,26 ±3,65	116,53 ±4,19	117,46 ±8,48	109,84 ±5,43
Triglicérides (mg/dl)	173,65 ±57,24	152,26 ±12,77	259,78 ±30,01	270,80 ±80,52	413,87 ±74,11
Glicemia (mg/dl)	92,74 ±6,61	89,06 ±1,37	96,39 ±3,93	94,79 ±3,73	92,93 ±2,10

Tabela 3: Percentual de pacientes com parâmetros alterados, de acordo com o esquema de tratamento

Variáveis	Classificação	Percentual de casos por esquema de tratamento (%)				
		G-I (n=23)	G-II (n= 92)	G-III (n=109)	G-IV (n=15)	G-V (n=53)
Colesterol total	Elevado	4% (01)	16% (15)	31%* (34)	47%* (07)	38%* (20)
HDL colesterol	Reduzido	45% (10)	52% (44)	47% (48)	50% (07)	33% (16)
LDL Colesterol	Elevado	24% (05)	29% (24)	37% (34)	38% (05)	33% (15)
Triglicérides	Elevado	30% (07)	35% (32)	59%** (64)	47% (07)	71%** (37)
Glicemia de jejum	Elevada	22% (05)	15% (14)	16% (17)	36% (05)	25% (13)
Lipodistrofia	Sim	-	10% (12)	32%** (47)	30%** (06)	53%*** (38)
Sobrepeso ou obesidade	Sim	39,0% (09)	29,3% (27)	40,4% (44)	13,3% (02)	30,2% (16)

O número entre parênteses representa o número total de casos.

* Diferença significativa em relação ao esquema de tratamento I, para a mesma variável (teste z, $p < 0,05$);

** Diferença significativa em relação ao esquema de tratamento II, para a mesma variável (teste z, $p < 0,05$);

*** Diferença significativa em relação ao esquema de tratamento II e III, para a mesma variável (teste z, $p < 0,05$);

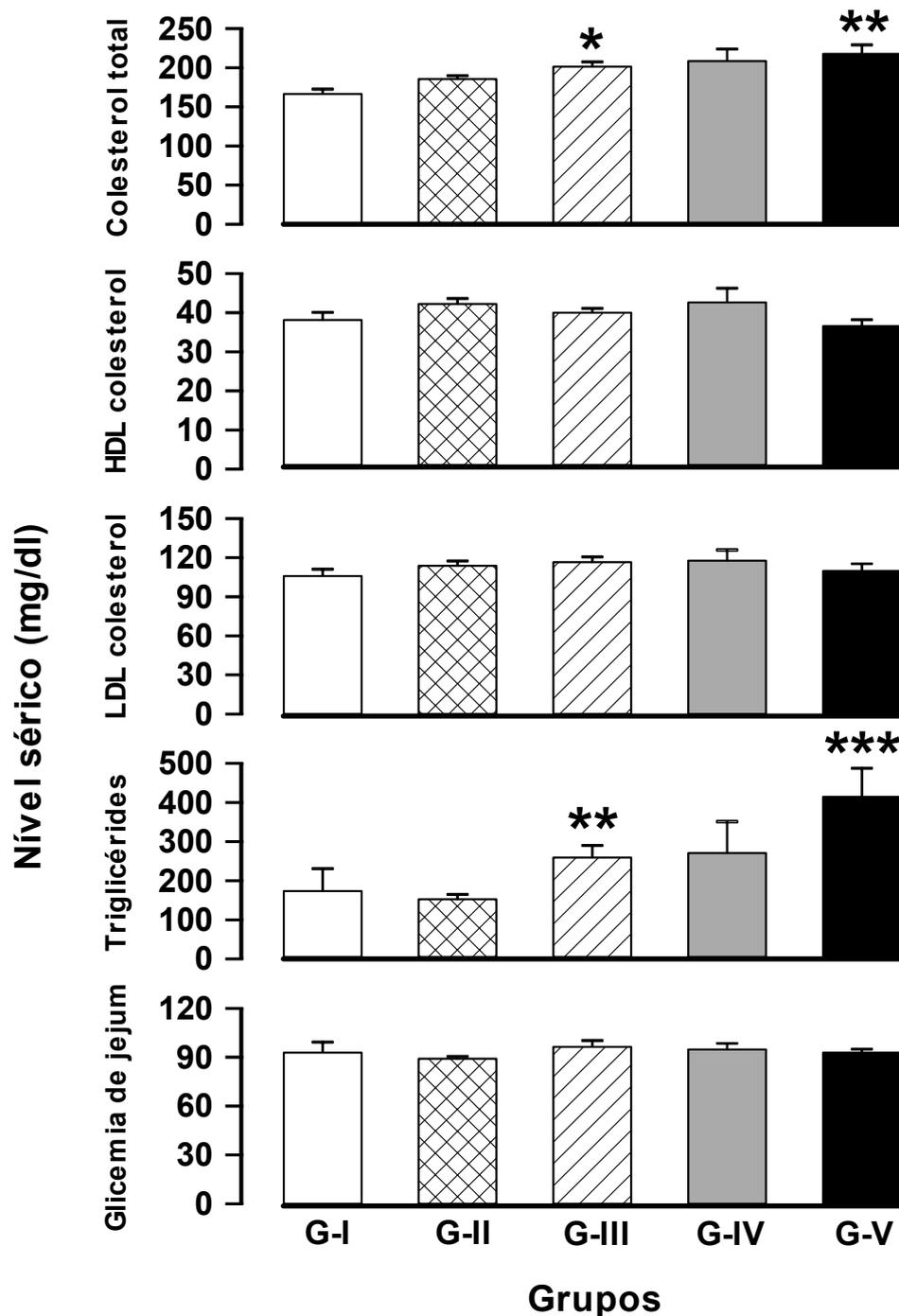


Figura 8: Gráfico ilustrando o nível sérico médio (mg/dl) dos parâmetros avaliados nos diversos grupos estudados. As colunas representam os valores médios e as barras o erro padrão da média. * Diferença significativa em relação ao esquema de tratamento I (G-I); ** Diferença significativa em relação aos esquemas de tratamento I e II (G-I e G-II). *** Diferença significativa em relação aos esquemas de tratamento I, II e III (G-I, G-II e G-III). ANOVA de uma via, seguida de pós-teste de Tukey, $p < 0,05$.

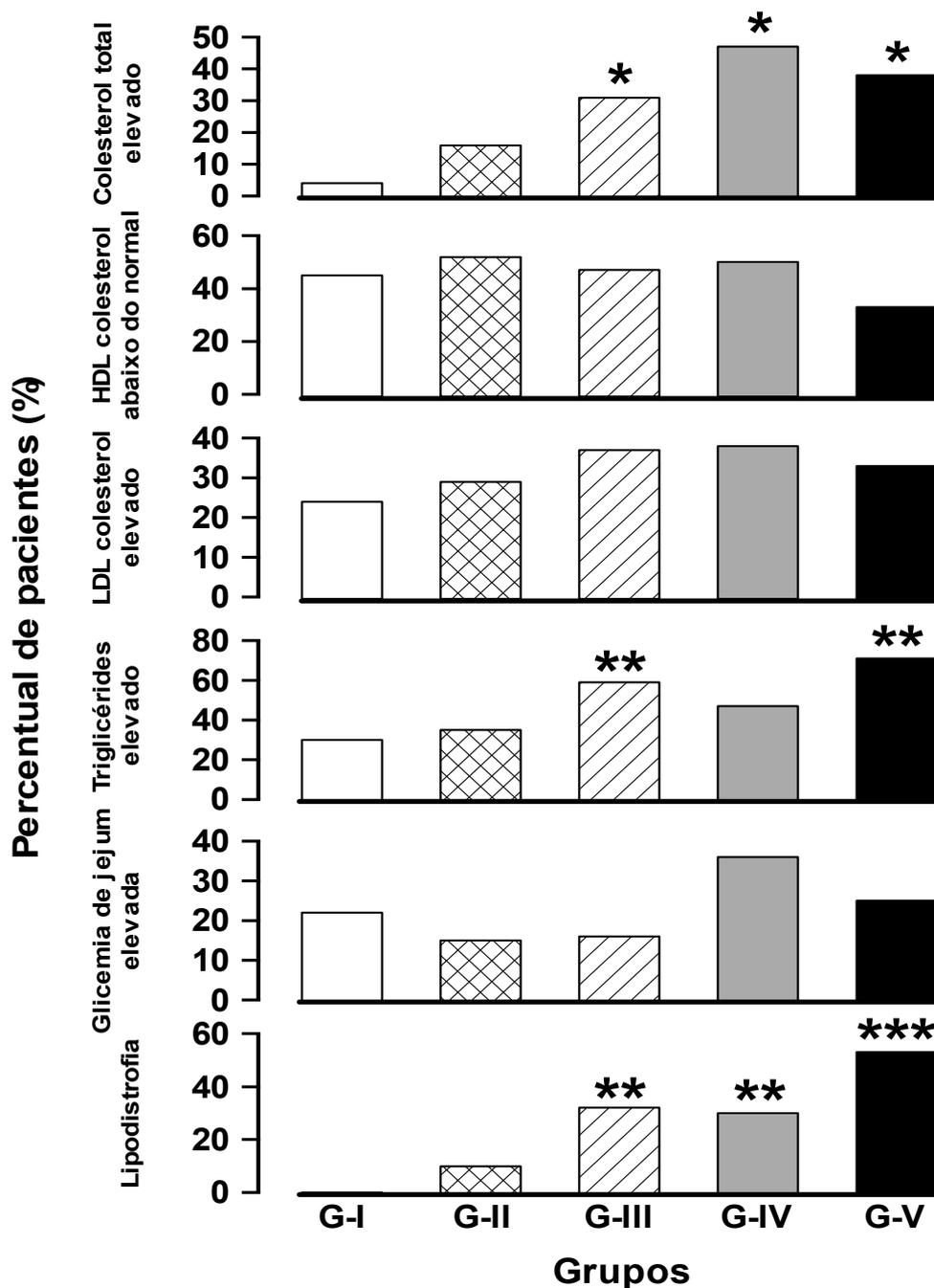


Figura 9: Gráfico ilustrando o percentual de pacientes com parâmetros analisados alterados para os diversos esquemas de tratamento estudados. As colunas representam os valores percentuais. * Diferença significativa em relação ao esquema de tratamento I, para a mesma variável. ** Diferença significativa em relação ao esquema de tratamento II, para a mesma variável. *** Diferença significativa em relação aos esquemas de tratamentos II e III, para a mesma variável. (Teste z, $p < 0,05$).

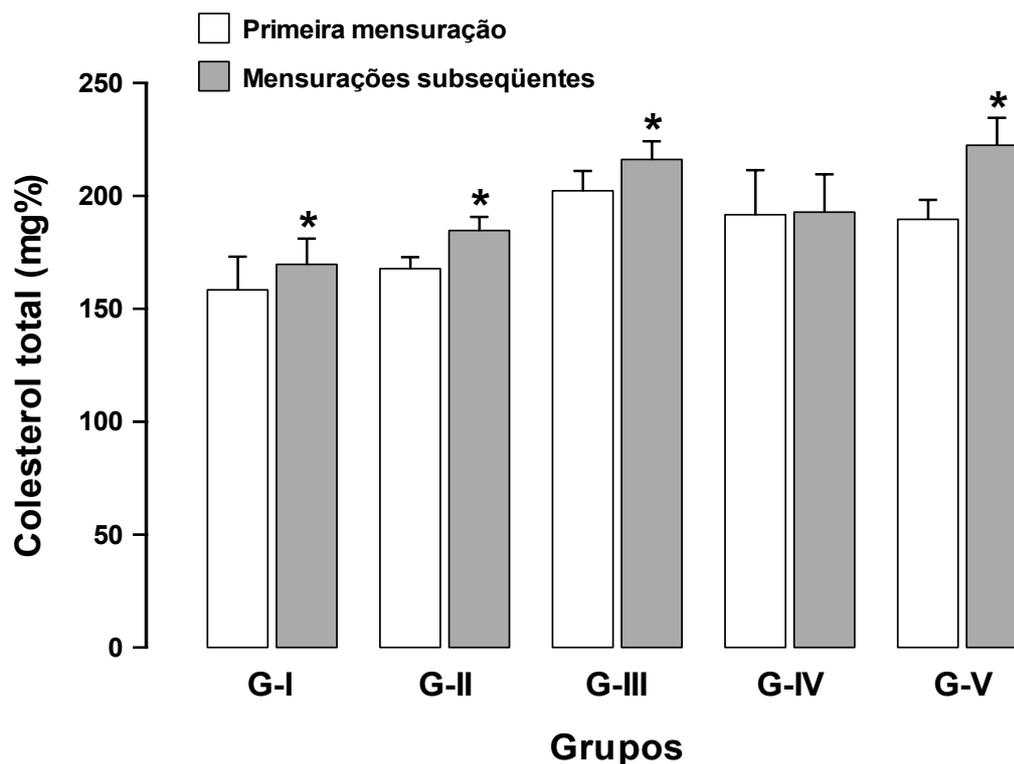


Figura 10: Gráfico ilustrando o nível de colesterol total para os pacientes tratados com os diversos esquemas de tratamento, na primeira dosagem e na média das dosagens subsequentes. As colunas representam os valores médios e as barras o erro padrão da média. * Diferença significativa em relação à primeira dosagem (teste t-student pareado, $p < 0,05$).

O nível de HDL-colesterol para os pacientes dos grupos I, II, III, IV e V foi de $38,18 \pm 1,86$ mg/dl (média \pm erro padrão da média), $42,22 \pm 1,38$ mg/dl, $40,02 \pm 1,11$ mg/dl, $42,64 \pm 3,62$ mg/dl e $36,55 \pm 1,72$ mg/dl, respectivamente. **Tabela 2**. Na comparação entre os grupos não houve diferença significativa (ANOVA de uma via, $p = 0,077$)

Figura 8

Os percentuais de pacientes que apresentaram níveis de HDL colesterol abaixo do normal nos grupos I, II, III, IV e V foi de 55%, 48%, 53%, 50% e 67%, respectivamente (Tabela 3). Não houve diferença significativa no percentual de pacientes com níveis de HDL-colesterol abaixo do normal entre os grupos (teste Z, $p > 0,05$) **Figura 9**

Na primeira dosagem, o nível de HDL-colesterol para os pacientes dos grupos I, II, III, IV e V foi de $35,75 \pm 3,34$ mg%, $40,71 \pm 1,86$ mg%, $39,71 \pm 1,87$ mg%, $44,33 \pm 2,73$ mg% e $38,39 \pm 2,33$ mg%, respectivamente. Nas dosagens subsequentes, o nível de HDL-colesterol para os pacientes dos grupos I, II, III, IV e V foi de $37,18 \pm 3,01$ mg%, $41,83 \pm 1,57$ mg%, $39,95 \pm 1,34$ mg%, $49,71 \pm 4,37$ mg% e $34,45 \pm 2,16$ mg%, respectivamente. Na comparação entre a primeira dosagem e a média das dosagens subsequentes, não houve diferença significativa no nível de HDL-colesterol para os grupos I, II, III, IV e V (teste t-student pareado, I: $p=0,82$; II: $p=0,54$; III: $p=0,83$; IV: $p=0,22$; e V: $p=0,25$). **Figura 11**

A variação percentual do nível de HDL-colesterol para os pacientes dos grupos I, II, III, IV e V foi de 4,00%, 2,75%, 0,60%, 12,14%, -10,26%, respectivamente.

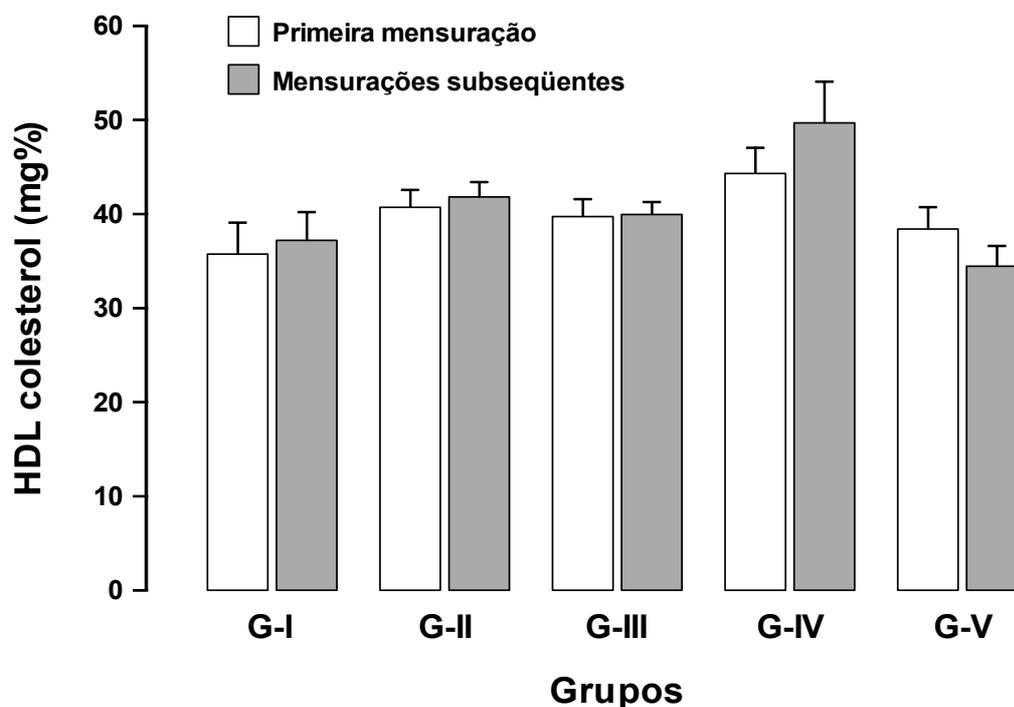


Figura 11: Gráfico ilustrando o nível de HDL-colesterol para os pacientes tratados com os diversos esquemas de tratamento, na primeira dosagem e na média das dosagens subsequentes. As colunas representam os valores médios e as barras o erro padrão da média.

O nível de LDL-colesterol para os pacientes dos grupos I, II, III, IV e V foi de 105,67±5,46 mg/dl (média±erro padrão da média), 113,62±3,65 mg/dl, 116,53±4,19 mg/dl, 117,46±8,48 mg/dl e 109,84±5,43 mg/dl, respectivamente. **Tabela 2** Na comparação entre os grupos não houve diferença significativa (ANOVA de uma via, p=0,702). **Figura 8**

Os percentuais de pacientes que apresentaram níveis de LDL-colesterol acima do normal nos grupos I, II, III, IV e V foram de 24%, 29%, 37%, 38% e 33%, respectivamente. **Tabela 3** Não houve diferença significativa no percentual de pacientes com níveis de LDL colesterol acima do normal entre os grupos.(teste Z, p>0,05) **Figura 9**

Na primeira dosagem, o nível de LDL-colesterol para os pacientes dos grupos I, II, III, IV e V foi de 92,86±13,24 mg%, 99,70±4,64 mg%, 116,04±5,97 mg%, 113,33±18,01 mg% e 104,28±18,01 mg%, respectivamente. A média das dosagens subseqüentes do nível de LDL-colesterol para os pacientes dos grupos I, II, III, IV e V foi de 99,80±8,83 mg%, 112,31±5,33 mg%, 125,94±5,82 mg%, 115,29±9,26 mg% e 114,11±7,67 mg%, respectivamente.

Na comparação entre a primeira dosagem e as dosagens subseqüentes, houve um aumento significativo no nível de LDL-colesterol para os esquemas de tratamento II e III (teste t-student pareado, II: p=0,008; e III: p=0,015). Nos esquemas de tratamento I, IV e V, não houve diferença significativa entre os tempos analisados (I: p=0,72; IV: p=0,85; e V: p=0,19). **Figura 12**

A elevação percentual do nível de LDL-colesterol para os pacientes dos grupos I, II, III, IV e V foi de 7,47%, 12,65%, 8,53%, 1,73% e 9,43%, respectivamente.

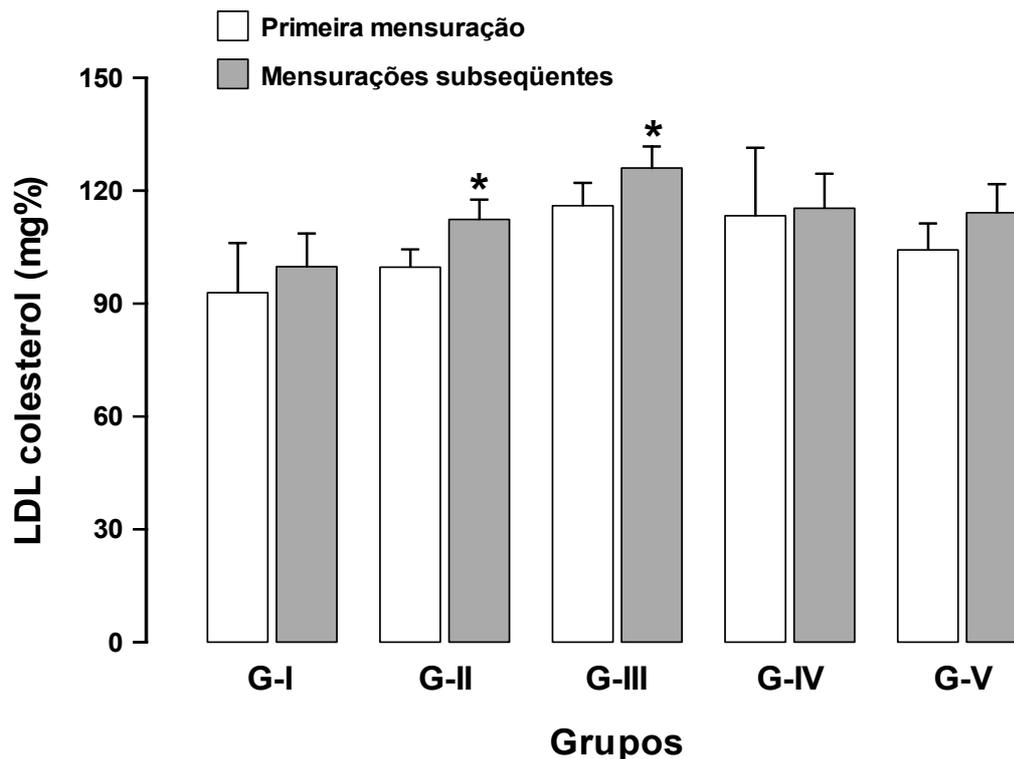


Figura 12: Gráfico ilustrando o nível de LDL colesterol para os pacientes tratados com os diversos esquemas de tratamento, na primeira dosagem e nas dosagens subseqüentes. As colunas representam os valores médios e as barras o erro padrão da média. * Diferença significativa em relação à primeira dosagem (teste t-student pareado, $p < 0,05$).

O nível de triglicérides para os pacientes dos grupos I, II, III, IV e V foi de $173,65 \pm 57,24$ mg/dl (média \pm erro padrão da média), $152,26 \pm 12,77$ mg/dl, $259,78 \pm 30,01$ mg/dl, $270,80 \pm 80,52$ mg/dl e $413,87 \pm 74,11$ mg/dl, respectivamente. **Tabela 2** Na comparação entre os grupos houve diferença significativa entre eles (ANOVA de uma via, $p < 0,001$), sendo o nível de triglicérides dos pacientes do grupo V significativamente maior do que aquele para os dos grupos I, II e III. Além disso, o nível de triglicérides dos pacientes do grupo III foi significativamente maior do que aquele dos pacientes dos grupos I e II (pós-teste de Tukey, $p < 0,05$). **Figura 8**

Os percentuais de pacientes que apresentaram níveis de triglicérides acima do normal nos grupos I, II, III, IV e V foram de 30%, 35%, 59%, 47% e 71%, respectivamente. **Tabela 3**

Os percentuais de pacientes com níveis de triglicérides acima do normal dos grupos III e V foram significativamente maiores do que aqueles para o grupo II. (teste Z, p variando de 0,006 a 0,045) **Figura 9**

Na primeira dosagem, o nível de triglicérides para os pacientes dos grupos I, II, III, IV e V foi de $197,64 \pm 57,17$ mg%, $141,51 \pm 14,07$ mg%, $290,00 \pm 59,93$ mg%, $189,38 \pm 73,26$ mg% e $246,77 \pm 35,12$ mg%, respectivamente. Nas dosagens subseqüentes, o nível médio de triglicérides para os pacientes dos grupos I, II, III, IV e V foi de $249,09 \pm 117,31$ mg%, $160,80 \pm 18,64$ mg%, $295,70 \pm 47,49$ mg%, $160,00 \pm 46,67$ mg% e $477,44 \pm 105,62$ mg%, respectivamente. Na comparação entre a primeira dosagem e a média das dosagens subseqüentes, houve um aumento significativo no nível de triglicérides para os esquemas de tratamento II e V (teste t-student pareado, II: $p=0,038$; e V: $p=0,035$). Nos esquemas de tratamento I, III e IV, não houve diferença significativa entre os tempos analisados (I: $p=0,47$; III: $p=0,85$; e IV: $p=0,39$); **Figura 13**

A variação percentual do nível de triglicérides para os pacientes dos grupos I, II, III, IV e V foi de 26,03%, 13,63%, 1,97%, -15,51% e 93,48%, respectivamente.

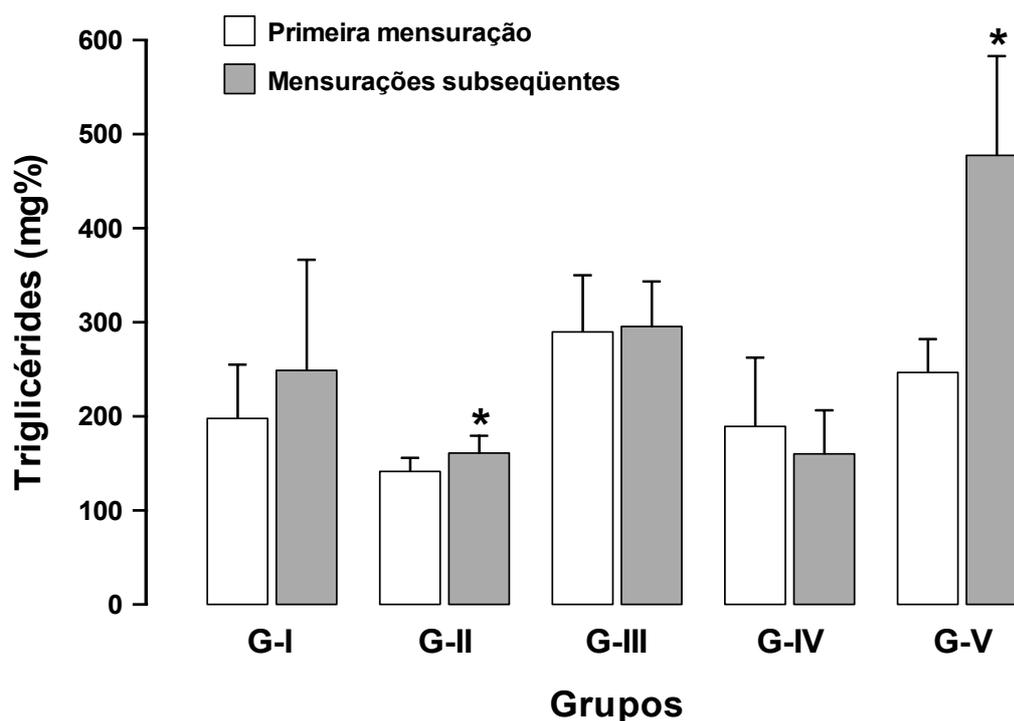


Figura 13: Gráfico ilustrando o nível de triglicérides para os pacientes tratados com os diversos esquemas de tratamento, na primeira dosagem e na média das dosagens subseqüentes. As colunas representam os valores médios e as barras o erro padrão da média. * Diferença significativa em relação à primeira mensuração (teste t-student pareado, $p < 0,05$).

O nível de glicemia de jejum para os pacientes dos grupos I, II, III, IV e V foi de $92,74 \pm 6,61$ mg/dl (média \pm erro padrão da média), $89,06 \pm 1,37$ mg/dl, $96,39 \pm 3,93$ mg/dl, $94,79 \pm 3,73$ mg/dl e $92,93 \pm 2,10$ mg/dl, respectivamente. **Tabela 2** Na comparação entre os grupos não houve diferença significativa. (ANOVA de uma via, $p=0,537$) **Figura 8**

Os percentuais de pacientes que apresentaram níveis de glicemia de jejum acima do normal nos grupos I, II, III, IV e V foram de 22%, 15%, 16%, 36% e 25%, respectivamente. **Tabela 3** Não houve diferença significativa no percentual de pacientes com níveis de glicemia de jejum acima do normal entre os grupos. (teste Z, $p>0,05$) **Figura 9**

Na primeira dosagem, o nível de glicemia para os pacientes dos grupos I, II, III, IV e V foi de $106,30 \pm 19,87$ mg%, $90,74 \pm 1,94$ mg%, $98,51 \pm 5,56$ mg%, $95,57 \pm 4,20$ mg% e $88,75 \pm 1,93$ mg%, respectivamente. Nas dosagens subseqüentes, o nível de glicemia dos pacientes dos grupos I, II, III, IV e V foi de $102,00 \pm 8,93$ mg%, $90,49 \pm 1,79$ mg%, $99,91 \pm 6,27$ mg%, $91,43 \pm 3,66$ mg% e $92,65 \pm 2,56$ mg%, respectivamente. Na comparação entre a primeira dosagem e a média das dosagens subseqüentes, não houve diferença significativa no nível de glicemia para os grupos I, II, III, IV e V (teste t-student pareado, I: $p=0,84$; II: $p=0,89$; III: $p=0,66$; IV: $p=0,48$; e V: $p=0,27$). **Figura 14**

A variação percentual do nível de glicemia para os pacientes dos grupos I, II, III, IV e V foi de -4,05%, -0,28%, 1,12%, -4,33% e 4,39%, respectivamente.

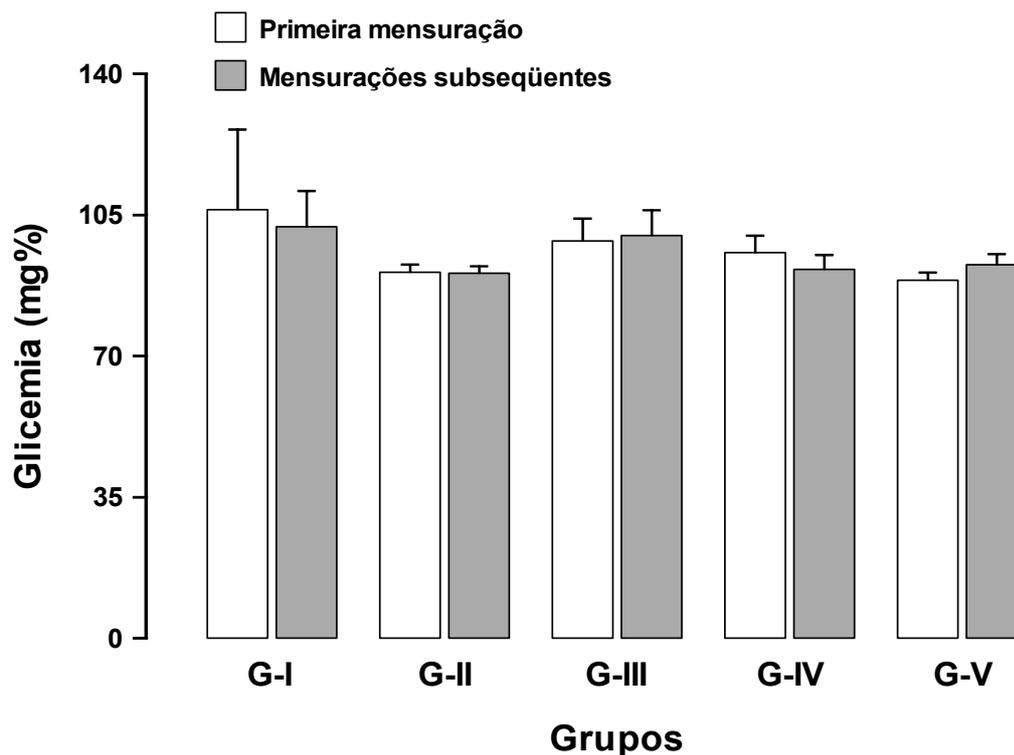


Figura 14: Gráfico ilustrando o nível de glicemia para os grupos de tratamento, na primeira dosagem e na média das dosagens subsequentes. As colunas representam os valores médios e as barras o erro padrão da média.

A lipodistrofia foi avaliada numa amostra maior, incluindo 361 pacientes, pois os dados puderam ser obtidos numa única consulta, diferente dos dados laboratoriais que dependiam de vários retornos dos pacientes para serem concluídos. Nesta amostra, representada por 137 mulheres (37,95%) e 224 homens (62,05%), 129 eram brancos (35,73%), 207 pardos (57,34%) e 25 negros (6,93%), distribuídos entre os quatro diferentes regimes de HAART.

A prevalência global de lipodistrofia foi de 28,53% (103 casos), dentre os quais, 12 eram do grupo II (9,76% do grupo de 123 pacientes), 47 do grupo III (32,19% do grupo de 146 pacientes), 6 do grupo IV (30,00% do grupo de 20 pacientes) e 38 do grupo V (52,78% do grupo de 72 pacientes). O percentual de pacientes com lipodistrofia dos grupos III, IV e V foi significativamente maior do que aquele do grupo II (teste z, p variando de 0,001 a 0,030). Além disso o percentual de pacientes com lipodistrofia do grupo V foi significativamente maior do que aquele do grupo III (teste z, p=0,005). **Tabela 3**

Deste total, observou-se o tipo I do grupo ALECS (lipoatrofia isolada) em 49 casos (47,60%), o tipo II (lipoacumulação isolada) em 13 casos (12,6%) e o tipo III (forma combinada - perda periférica e acúmulo central de gordura) em 41 casos (39,80%). O percentual de pacientes com lipoatrofia isolada e com lipodistrofia forma combinada foi significativamente maior do que aquele de pacientes que apresentaram lipohipertrofia isolada (teste z, $p < 0,001$). Não houve diferença no percentual entre pacientes com lipoatrofia isolada e aqueles com lipodistrofia na forma combinada (teste z, $p > 0,05$). O percentual de pacientes que apresentaram lipodistrofia do tipo I nos esquemas de tratamento II, III, IV e V foi de 5,69%, 11,64%, 15,00% e 30,56%, respectivamente. Não houve diferença significativa no percentual de pacientes com lipoatrofia isolada, na comparação entre os grupos de tratamento (teste z, $p > 0,05$).

Tabela 4

O percentual de pacientes que apresentaram lipodistrofia do tipo II (lipohipertrofia) nos esquemas de tratamento II, III, IV e V foi de 1,63%, 6,16%, 0,00% e 2,78%, respectivamente. Não houve diferença no percentual de pacientes com lipohipertrofia isolada, na comparação entre os grupos de tratamento (teste z, $p > 0,05$).

Tabela 4

O percentual de pacientes que apresentaram lipodistrofia do tipo III (forma combinada) nos grupos de tratamento II, III, IV e V foi de 2,44%, 14,38%, 15,00% e 19,44%, respectivamente. Não houve diferença no percentual de pacientes com lipodistrofia forma combinada, na comparação entre os grupos de tratamento. (teste z, $p > 0,05$). **Tabela 4**

Tabela 4. Tipos morfológicos de lipodistrofia nos diferentes regimes de HAART

HAART	GRUPO II	GRUPO III	GRUPO IV	GRUPO V
Morfologia da Lipodistrofia	AZT+3TC+EFZ n=123	AZT+3TC+IP n=146	d4T+3TC+EFZ n=20	d4T+3TC+IP n=72
TIPO I (Lipoatrofia)	7 (5,69%)	17 (11,64%)	3 (15,00%)	22 (30,56%)
TIPO II (Lipohipertrofia)	2 (1,63%)	9 (6,16%)	0 (0,00%)	2 (2,78%)
TIPO III (Combinado)	3 (2,44%)	21 (14,38%)	3 (15,00%)	14 (19,44%)
Tempo médio de HAART (meses)	34,17 ± 32,65	48,85 ± 33,98	80,00 ± 25,92	46,73 ± 29,79
IMC médio (Kg/m ²)	22,26 ± 4,71	24,42 ± 4,51	24,20 ± 2,61	22,71 ± 13,86

Em síntese, o presente estudo encontrou elevações estatisticamente significativas nos níveis de colesterol total e de triglicérides nos grupos III, IV e V, quando comparados aos grupos I (controle-HIV infectados sem HAART) e II (AZT + 3TC + EFZ ou NVP). O mesmo resultado foi obtido em relação à prevalência de lipodistrofia, comparando os cinco grupos.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os demais parâmetros avaliados: HDL colesterol, LDL colesterol e Glicemia.

Na segunda fase da avaliação, para comparar os efeitos metabólicos relacionados aos diferentes representantes de uma mesma classe de anti-retroviral, os 156 pacientes com regimes de HAART incluindo um IP, sem estavudina, foram divididos em cinco grupos: Grupo Nelfinavir (IPN), Grupo Lopinavir/ritonavir (IPL), Grupo Atazanavir (IPA), Grupo Indinavir/ritonavir (IPI) e Grupo Saquinavir/ritonavir (IPS).

A faixa etária variou de 18 a 75 anos, com média = 43,13 ± 9,60 anos (média ± desvio padrão). A idade média dos pacientes dos grupos IPN, IPL, IPA, IPI e IPS foi de 41,22 ± 10,31 anos (média ± desvio padrão), 42,63 ± 9,83 anos, 41,16 ± 11,52 anos, 45,08 ± 8,41 anos e 45,57 ± 7,93 anos, respectivamente.

Na comparação entre os esquemas de HAART com os diferentes IPs não houve diferença significativa na idade entre os grupos avaliados (Kruskal- Wallis, $p=0,184$).

Dentre os pacientes estudados, 59,62% (93) eram do sexo masculino e 40,38% (63) do sexo feminino, distribuídos entre 32,69% (51) brancos, 58,33% (91) pardos e 8,97% (14) negros. Os tempos médios de HAART para os grupos IPN, IPL, IPA, IPI e IPS foram de $42,43\pm 20,91$ meses (média±desvio padrão), $31,72\pm 27,46$ meses, $18,34\pm 11,33$ meses, $48,04\pm 34,72$ meses e $53,71\pm 24,34$ meses, respectivamente. Na comparação entre os regimes de HAART com os diferentes IPs houve diferença significativa entre o grupo atazanavir e os demais. (Kruskal- Wallis, p entre 0,015 e 0,043).

Neste subgrupo incluindo 156 pacientes com regime de HAART contendo um IP, os índices de massa corpórea (IMCs) médios em Kg/m^2 dos pacientes dos grupos IPN, IPL, IPA, IPI e IPS foram de $24,42\pm 2,82$ (média±desvio padrão), $24,30\pm 4,44$, $25,97\pm 4,78$, $25,46\pm 4,59$ e de $25,36\pm 3,61$, respectivamente, com prevalências de obesidade (IMC acima de 30 Kg/m^2) de 8,7%, 10,9%, 12,5%, 20,0% e de 0,0%, respectivamente. Na comparação estatística entre os diferentes IPs utilizados não houve diferenças significativas entre os IMCs médios. (Kruskal-Wallis, $p=0,094$) **Tabela 4**

Destes pacientes em uso de HAART contendo IP, encontravam-se bem controlados imunologicamente (Linfócitos CD4 acima de 200 cels./mm^3) e virologicamente (Carga viral abaixo de 80 cópias/mm^3) 73,91% (34) do grupo IPN, 58,7% (27) do grupo IPL, 37,5% (12) do grupo IPA, 68,0% (17) do grupo IPI e 71,4% (5) do grupo IPS. Na comparação estatística, houve diferença significativa entre os diferentes IPs, com percentual de eficácia reduzida para o grupo IPA em relação aos demais grupos. (teste Z, p variando de 0,0208 a 0,0325) **Tabela 5**

Tabela 5. Controle imunológico e virológico conforme IP incluído na HAART (n=156)

Parâmetros		Linfócito CD4	Carga Viral	% de Controle
Imunológicos	N	(média±desvio padrão)	(média ±desvio padrão)	(CD4>200cels./mm ³ e (CV<80 cópias/ml)
IPN (Nelfinavir)	46	427,67 ±173,35	1.218,26 ±4.052,98	73,91%
IPL(Lopinavir/r)	46	280,39 ±146,24	119.852,83 ±408.931,45	58,70%
IPA(Atazanavir)	32	318,28 ±174,49	36.055,75 ±134.066,00	37,50%
IPI (Indinavir/r)	25	379,48 ±189,46	5.301,60 ±22.377,62	68,00%
IPS(Saquinavir/r)	7	338,00 ±190,23	47.225,71 ±124.691,75	71,4%

Dentre os parâmetros metabólicos avaliados nos grupos de HAART contendo os diferentes IPs, foram encontrados os seguintes valores médios:

O nível de colesterol total para os pacientes que receberam Nelfinavir, Indinavir/r, Atazanavir, Lopinavir/r ou Saquinavir/r, foi de 213,24±7,93 mg% (média±erro padrão da média), 233,21±15,15 mg%, 173,90±7,54 mg%, 211,41±8,74 mg% e 233,43±27,58 mg%, respectivamente. Na comparação entre os inibidores da protease houve diferença significativa entre eles (ANOVA de uma via, p=0,002), sendo o nível de colesterol dos pacientes que receberam Atazanavir significativamente menor do que aqueles para os inibidores da protease Indinavir, Nelfinavir e Lopinavir (pós-teste de Tukey, p<0,05).

Figura 15

O percentual de pacientes que apresentaram hipercolesterolemia e que receberam Nelfinavir, Indinavir, Atazanavir, Lopinavir ou Saquinavir, foi de 45,65% (n=21), 68,00% (n=17), 15,63% (n=05), 32,61% (n=15) e 57,14% (n=04), respectivamente. O percentual de pacientes com hipercolesterolemia tratados com Atazanavir foi significativamente menor do que aquele para os pacientes tratados com Nelfinavir e Indinavir (teste z, p variando de <0,001 a 0,012). Além disso, o percentual de pacientes com hipercolesterolemia tratados com Lopinavir foi significativamente menor do que aquele de pacientes tratados com Indinavir (teste z, p=0,009).

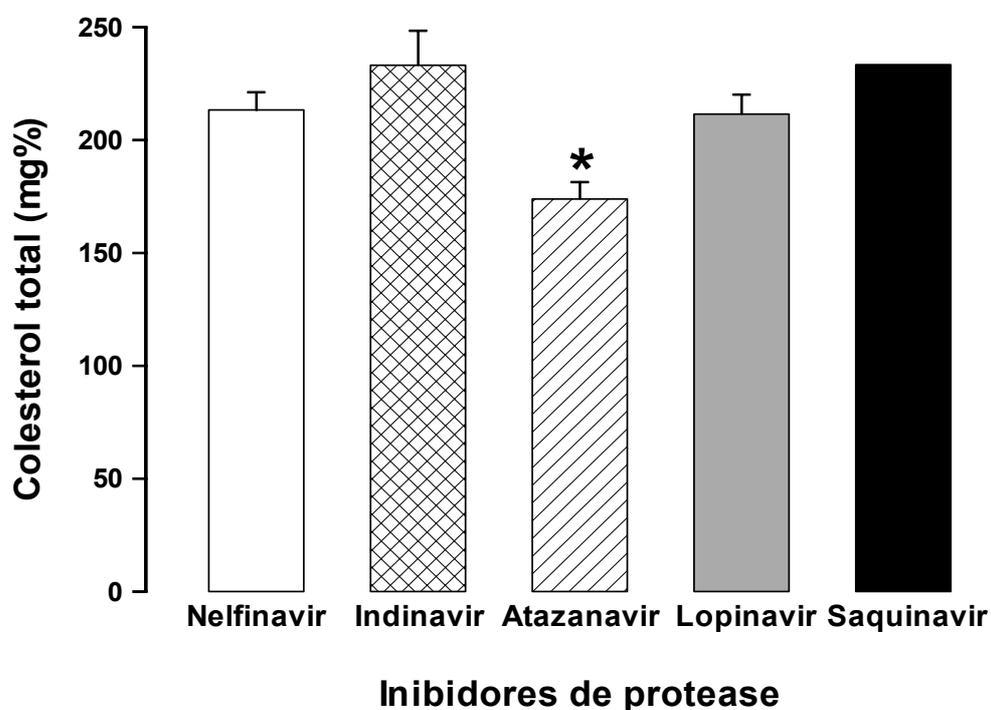


Figura 15: Gráfico ilustrando o nível de colesterol total para os pacientes tratados com os diversos inibidores da protease. As colunas representam os valores médios e as barras o erro padrão da média. * Diferença significativa em relação ao grupo de pacientes tratado com Indinavir, Nelfinavir e Lopinavir. ANOVA de uma via, p=0,002, seguida de pós-teste de Tukey, p<0,05.

O nível de HDL colesterol para os pacientes que receberam Nelfinavir, Indinavir, Atazanavir, Lopinavir ou Saquinavir, foi de 39,26±1,69 mg%, 35,56±1,96 mg%, 37,00±1,95 mg%, 36,78±1,57 mg% e 35,70±5,25 mg%, respectivamente. Na

comparação entre os inibidores da protease não houve diferença significativa entre eles (ANOVA de uma via, $p=0,67$). **Figura 16**

O percentual de pacientes que apresentaram níveis de HDL colesterol abaixo do normal e que receberam Nelfinavir, Indinavir, Atazanavir, Lopinavir ou Saquinavir, foi de 60,87% (n=28), 64,00% (n=16), 62,50% (n=20), 69,57% (n=32) e 71,43% (n=05), respectivamente. Não houve diferença significativa no percentual de pacientes com níveis de HDL colesterol abaixo do normal entre os pacientes que receberam inibidores da protease. (teste z, $p>0,05$)

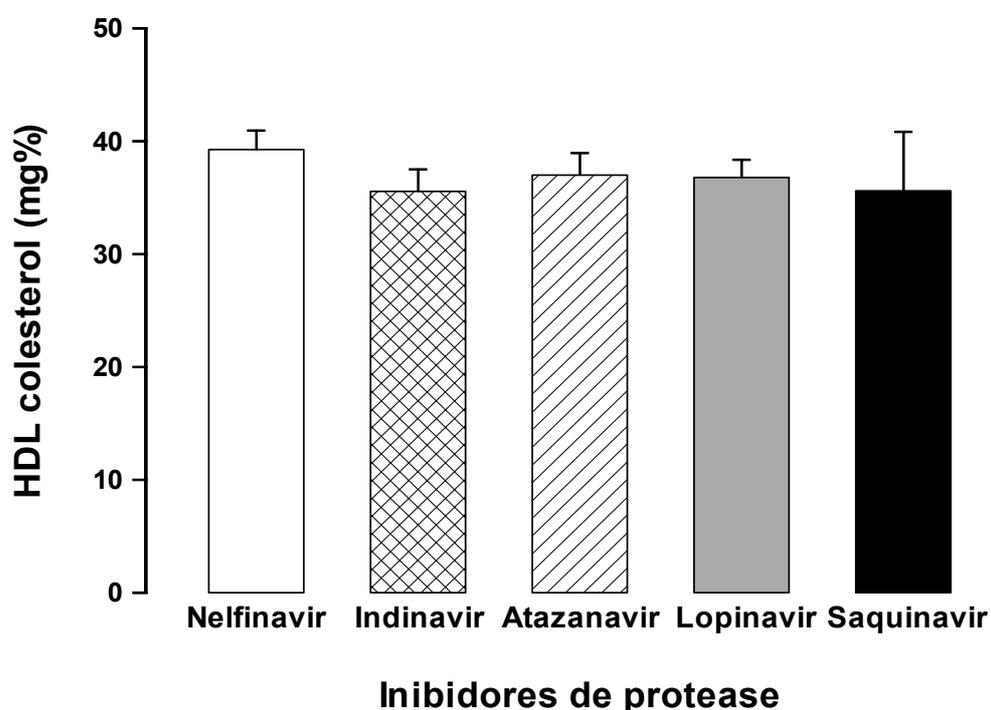


Figura 16: Gráfico ilustrando o nível de HDL colesterol para os pacientes tratados com os diversos inibidores da protease. As colunas representam os valores médios e as barras o erro padrão da média. ANOVA de uma via, $p=0,67$

O nível de LDL colesterol para os pacientes que receberam Nelfinavir, ou Indinavir, ou Atazanavir, ou Lopinavir, Saquinavir, foi de $125,83 \pm 5,55$ mg%, $129,61 \pm 9,96$ mg%, $105,70 \pm 6,38$ mg%, $109,31 \pm 5,82$ mg% e $139,62 \pm 17,05$ mg%, respectivamente.

Na comparação entre os inibidores da protease houve diferença significativa entre eles (ANOVA de uma via, $p=0,03$), porém no teste de múltiplas comparações, não houve diferença entre os inibidores da protease (pós-teste de Tukey, $>0,05$). **Figura 17**

O percentual de pacientes que apresentaram níveis de LDL colesterol acima do normal e que receberam Nelfinavir, Indinavir, Atazanavir, Lopinavir ou Saquinavir, foi de 45,65% (n=21), 54,55% (n=12), 28,12% (n=09), 31,71% (n=13) e 57,14% (n=04), respectivamente. Não houve diferença significativa no percentual de pacientes com níveis de LDL colesterol acima do normal entre os pacientes que receberam inibidores da protease (teste z, $p>0,05$).

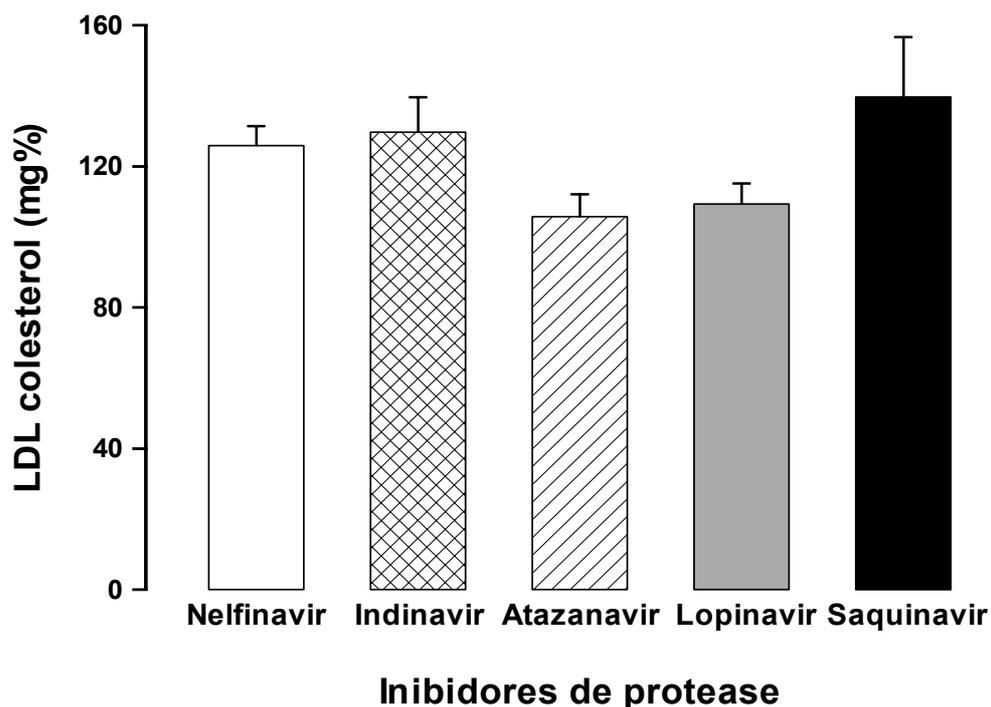


Figura 17: Gráfico ilustrando o nível de LDL colesterol para os pacientes tratados com os diversos inibidores da protease. As colunas representam os valores médios e as barras o erro padrão da média. ANOVA de uma via, $p=0,03$, pós-teste de Tukey, $p>0,05$).

O nível de triglicérides para os pacientes que receberam Nelfinavir, Indinavir, Atazanavir, Lopinavir ou Saquinavir, foi de $278,27\pm 39,44$ mg%, $410,53\pm 109,70$ mg%, $165,50\pm 23,71$ mg%, $461,58\pm 94,02$ mg% e $353,31\pm 117,31$ mg%, respectivamente. Na comparação entre os inibidores da protease houve diferença significativa entre eles (ANOVA de uma via, $p=0,048$), sendo o nível de triglicérides dos pacientes que receberam Atazanavir significativamente menor do que aquele para os pacientes que receberam Lopinavir (pós-teste de Tukey, $p<0,05$). **Figura 18**

O percentual de pacientes que apresentaram níveis de triglicérides acima do normal e que receberam Nelfinavir, Indinavir, Atazanavir, Lopinavir ou Saquinavir, foi de 58,70% (n=27), 76,00% (n=19), 50,00% (n=16), 80,43% (n=37) e 85,71% (n=06), respectivamente. O percentual de pacientes com níveis de triglicérides acima do normal tratados com Lopinavir foi significativamente maior do que aquele para os pacientes tratados com Nelfinavir e Atazanavir (teste z, p variando de 0,01 a 0,04).

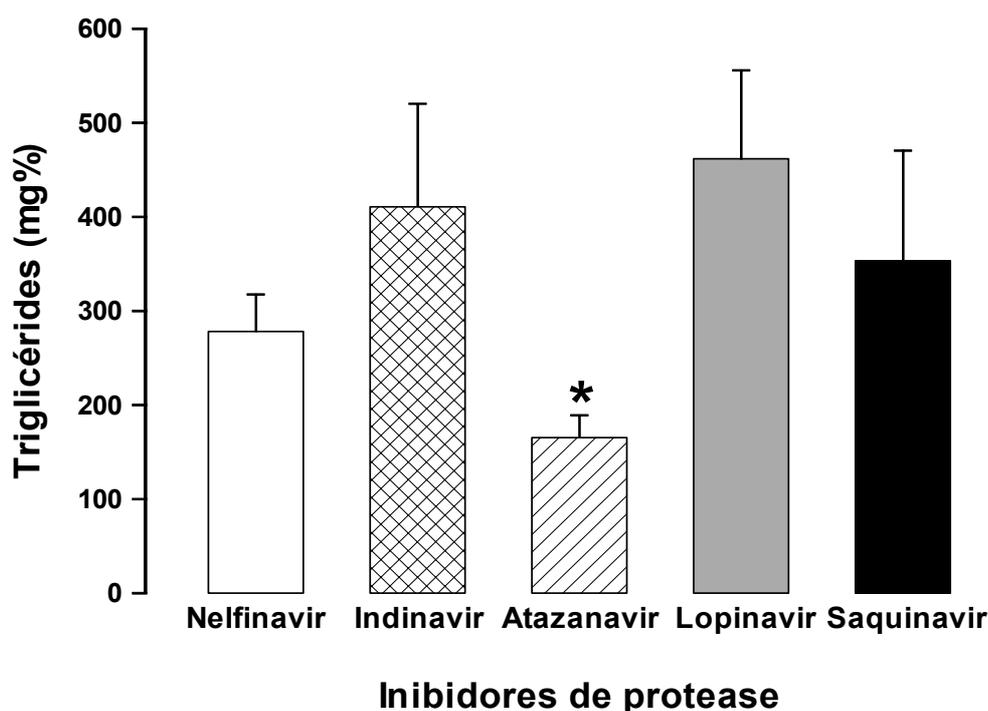


Figura 18: Gráfico ilustrando o nível de triglicérides para os pacientes tratados com os diversos inibidores da protease. As colunas representam os valores médios e as barras o erro padrão da média. * Diferença significativa em relação ao grupo de pacientes tratado com Lopinavir. ANOVA de uma via, $p=0,048$, seguida de pós-teste de Tukey, $p<0,05$.

O nível de glicemia para os pacientes que receberam Nelfinavir, Indinavir, Atazanavir, Lopinavir ou Saquinavir, foi de $93,49 \pm 2,35$ mg%, $95,91 \pm 5,64$ mg%, $100,60 \pm 9,46$ mg%, $101,67 \pm 5,56$ mg% e $90,55 \pm 4,10$ mg%, respectivamente. Na comparação entre os inibidores de protease não houve diferença significativa entre eles (ANOVA de uma via, $p=0,76$). **Figura 19**

O percentual de pacientes que apresentaram níveis glicemia de jejum acima do normal e que receberam Nelfinavir, Indinavir, Atazanavir, Lopinavir ou Saquinavir, foi de 23,91% (n=11), 20,00% (n=05), 12,50% (n=04), 30,43% (n=14) e 14,29% (n=01), respectivamente.

Não houve diferença significativa no percentual de pacientes com níveis de glicemia de jejum acima do normal entre os pacientes que receberam inibidores da protease (teste z, $p>0,05$).

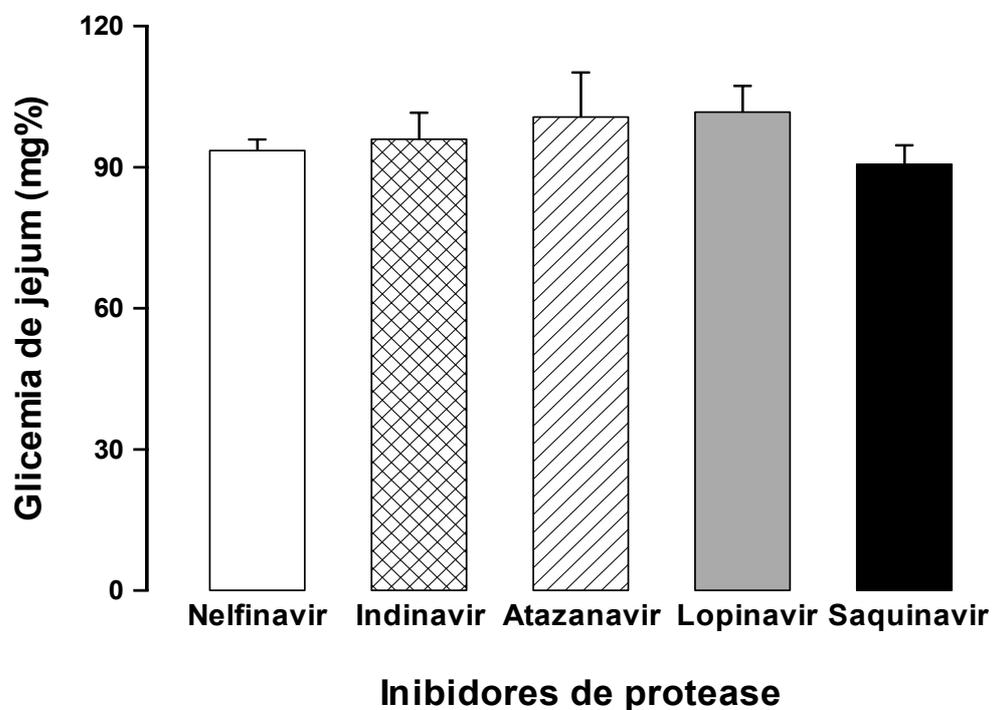


Figura 19: Gráfico ilustrando o nível de glicemia de jejum para os pacientes tratados com os diversos inibidores da protease. As colunas representam os valores médios e as barras o erro padrão da média. ANOVA de uma via, $p=0,76$.

Neste subgrupo de pacientes com regimes de HAART contendo IPs ($n=156$), as alterações lipodistróficas foram observadas numa prevalência global de 32,05% ($n=50$). O percentual de pacientes que apresentaram lipodistrofia e que receberam Nelfinavir, Indinavir, Atazanavir, Lopinavir ou Saquinavir, foi de 19,57% ($n=9$), 44,00% ($n=11$), 28,12% ($n=9$), 39,13% ($n=18$) e 42,86% ($n=3$), respectivamente. Não houve diferença significativa no percentual de pacientes com lipodistrofia entre os pacientes que receberam inibidores da protease (teste z, $p>0,05$).

O tempo de tratamento para os pacientes que receberam Nelfinavir, Indinavir, Atazanavir, Lopinavir ou Saquinavir, foi de $42,44\pm 20,91$ meses, $48,04\pm 34,72$ meses, $18,34\pm 11,33$ meses, $31,72\pm 27,47$ meses e $53,71\pm 24,34$ meses, respectivamente.

Na comparação entre os inibidores de protease houve diferença significativa entre eles, em relação ao tempo de tratamento (ANOVA de uma via, $p < 0,001$), sendo que os pacientes que receberam atazanavir apresentavam um tempo de tratamento significativamente menor do que aquele para os pacientes que receberam nelfinavir, indinavir e saquinavir (pós-teste de Tukey, $p < 0,05$).

Dos 46 pacientes tratados com nelfinavir, 58,70% ($n=27$) eram do sexo masculino, sendo que destes, 77,78% ($n=21$) não apresentavam lipodistrofia e 22,22% ($n=6$) apresentavam. Entre as pacientes do sexo feminino (41,30% - $n=19$), 84,21% ($n=16$) não apresentavam lipodistrofia e as demais (15,79% - $n=3$) apresentavam. Não houve relação entre o sexo dos pacientes que recebiam nelfinavir e a presença ou não de lipodistrofia (teste exato de Fisher, $p=0,72$).

Dos 25 pacientes tratados com indinavir, 60,00% ($n=15$) eram do sexo masculino, sendo que destes, 53,33% ($n=8$) não apresentavam lipodistrofia e 46,67% ($n=7$) apresentavam. Entre as pacientes do sexo feminino (40,00% - $n=10$), 60,00% ($n=6$) não apresentavam lipodistrofia e as demais (40,00% - $n=4$) apresentavam. Não houve relação entre o sexo dos pacientes que recebiam indinavir e a presença ou não de lipodistrofia (teste exato de Fisher, $p=1,00$).

Dos 32 pacientes tratados com atazanavir, 46,88% ($n=15$) eram do sexo masculino, sendo que destes, 53,33% ($n=8$) não apresentavam lipodistrofia e 46,67% ($n=7$) apresentavam. Entre as pacientes do sexo feminino (53,12% - $n=17$), 88,24% ($n=15$) não apresentavam lipodistrofia e as demais (11,76% - $n=2$) apresentavam. Houve uma relação significativa entre o sexo dos pacientes que recebiam atazanavir e a presença ou não de lipodistrofia (teste exato de Fisher, $p=0,049$), ou seja, o percentual de homens com lipodistrofia foi maior do que o de mulheres.

Dos 46 pacientes tratados com lopinavir, 65,22% ($n=30$) eram do sexo masculino, sendo que destes, 50,00% ($n=15$) não apresentavam lipodistrofia e 50,00% ($n=15$) apresentavam. Entre as pacientes do sexo feminino (34,78% - $n=16$), 81,25% ($n=13$) não apresentavam lipodistrofia e as demais (18,75% - $n=3$) apresentavam. Não houve relação entre o sexo dos pacientes que recebiam lopinavir e a presença ou não de lipodistrofia (teste exato de Fisher, $p=0,06$).

Dos 7 pacientes tratados com saquinavir, 85,71% ($n=6$) eram do sexo masculino, sendo que destes, 50,00% ($n=3$) não apresentavam lipodistrofia e 50,00% ($n=3$) apresentavam. Entre as pacientes do sexo feminino (14,29% - $n=1$), 100,00% ($n=1$) não apresentavam lipodistrofia e nenhuma apresentava lipodistrofia.

Não houve relação entre o sexo dos pacientes que recebiam saquinavir e a presença ou não de lipodistrofia (teste exato de Fisher, $p=1,00$).

Dos 46 pacientes tratados com nelfinavir, 32,60% ($n=15$) eram da raça branca, sendo que destes, 73,33% ($n=11$) não apresentavam lipodistrofia e 26,67% ($n=04$) apresentavam. Entre os pacientes da raça parda (58,70% - $n=27$), 81,48% ($n=22$) não apresentavam lipodistrofia e os demais (18,52% - $n=05$) apresentavam. Entre os pacientes da raça negra (8,70% - $n=04$), 100,00% ($n=04$) não apresentavam lipodistrofia e nenhum apresentava lipodistrofia. Não houve relação entre a raça dos pacientes que recebiam nelfinavir e a presença ou não de lipodistrofia (teste do qui-quadrado, $p=0,48$).

Dos 25 pacientes tratados com indinavir, 48,00% ($n=12$) eram da raça branca, sendo que destes, 41,67% ($n=05$) não apresentavam lipodistrofia e 58,33% ($n=07$) apresentavam. Entre os pacientes da raça parda (48,00% - $n=12$), 66,67% ($n=08$) não apresentavam lipodistrofia e os demais (33,33% - $n=04$) apresentavam.

Entre os pacientes da raça negra (4,00% - $n=01$), 100,00% ($n=01$) não apresentavam lipodistrofia e nenhum apresentava lipodistrofia. Não houve relação entre a raça dos pacientes que recebiam indinavir e a presença ou não de lipodistrofia (teste do qui-quadrado, $p=0,31$).

Dos 32 pacientes tratados com atazanavir, 31,25% ($n=10$) eram da raça branca, sendo que destes, 60,00% ($n=06$) não apresentavam lipodistrofia e 40,00% ($n=04$) apresentavam. Entre os pacientes da raça parda (62,50% - $n=20$), 80,00% ($n=16$) não apresentavam lipodistrofia e os demais (20,00% - $n=04$) apresentavam.

Entre os pacientes da raça negra (6,25% - $n=02$), 50,00% ($n=01$) não apresentavam lipodistrofia e 50,00% ($n=01$) apresentava. Não houve relação entre a raça dos pacientes que recebiam atazanavir e a presença ou não de lipodistrofia (teste do qui-quadrado, $p=0,40$).

Dos 46 pacientes tratados com lopinavir, 30,43% ($n=14$) eram da raça branca, sendo que destes, 57,14% ($n=08$) não apresentavam lipodistrofia e 42,86% ($n=06$) apresentavam. Entre os pacientes da raça parda (54,35% - $n=25$), 60,00% ($n=15$) não apresentavam lipodistrofia e os demais (40,00% - $n=10$) apresentavam. Entre os pacientes da raça negra (15,22% - $n=07$), 71,43% ($n=05$) não apresentavam lipodistrofia e 28,57% ($n=02$) apresentavam. Não houve relação entre a raça dos pacientes que recebiam lopinavir e a presença ou não de lipodistrofia (teste do qui-quadrado, $p=0,81$).

Dos 7 pacientes tratados com saquinavir, nenhum era da raça branca ou negra. Entre os pacientes da raça parda (100,00% - n=07), 57,14% (n=04) não apresentavam lipodistrofia e os demais (42,86% - n=03) apresentavam. Não houve relação entre a raça dos pacientes que recebiam saquinavir e a presença ou não de lipodistrofia (teste do qui-quadrado, $p=1,00$).

**Tabela 6. Valores médios dos parâmetros metabólicos conforme
IP incluído na HAART**

Parâmetro Metabólico	Colesterol Total mg/dl	HDL Colesterol mg/dl	LDL Colesterol mg/dl	VLDL Colesterol mg/dl	Triglicérides mg/dl	Glicemia mg/dl
Inibidor da Protease						
IPN (Nelfinavir) N=46	213,24 ±7,93	39,26 ±1,69	125,83 ±8,25	48,48 ±4,11	278,27 ±39,44	93,49 ±2,35
IPL (Lopinavir/r) N=46	211,41 ±8,74	36,78 ±1,57	109,31 ±5,82	49,90 ±4,28	461,58 ±94,02	101,67 ±5,56
IPA (Atazanavir) N=32	173,90 ±7,54	37,00 ±1,95	105,70 ±6,38	30,85 ±2,66	165,50 ±23,71	100,60 ±9,46
IPI (Indinavir/r) N=25	233,21 ±15,15	35,56 ±1,96	129,61 ±9,96	47,49 ±3,84	410,53 ±109,70	95,91 ±5,64
IPS(Saquinavir/r) N=7	233,43 ±27,58	35,70 ±5,25	139,62 ±17,05	55,54 ±5,67	353,31 ±117,31	90,55 ±4,10

5. Discussão

As alterações dos lipídios séricos – dislipidemias - surgiram como um problema importante após a introdução da terapia anti-retroviral potente (HAART), no ano de 1996 para o tratamento da AIDS, em virtude da aterosclerose prematura e doença coronariana. O risco dessa complicação com acompanhamento em tempo relativamente curto parece discreto, porém real¹²⁷.

Estudos na era pré- HAART mostraram que a progressão do HIV estava associada a altos níveis de triglicérides e redução dos níveis de HDL- colesterol¹²⁸. Com a HAART contendo IP existe em geral aumento nos níveis séricos de triglicérides, de colesterol total e de LDL colesterol¹²⁹.

Os níveis de triglicérides podem elevar-se acima de 1.000 mg/dl , níveis esses associados a aumento do risco de pancreatite e de aterosclerose. Os níveis de colesterol total e de LDL-colesterol aumentam em média 30 mg/dl, mas existe uma importante variação individual, ainda mal compreendida¹³⁰.

Distúrbios no metabolismo de carboidratos, como resistência à insulina e diabetes mellitus secundários à HAART também têm importância prática, pois desempenham importante papel no risco de aterosclerose, especialmente quando acompanhados de dislipidemia, acúmulo de gordura visceral e hipertensão arterial sistêmica, que são os demais componentes da Síndrome Metabólica⁹⁵.

A Síndrome Metabólica é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular, usualmente relacionados à deposição central de gorduras, à dislipidemia e à resistência à insulina. É importante detectar a associação de tal síndrome com a doença cardiovascular, aumentando a mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e a cardiovascular em cerca de 2,5 vezes¹¹⁵.

A prevalência desta síndrome na população sem HIV infecção, utilizando o critério diagnóstico do NCEP / ATP III (National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III)⁹⁵, foi estimada em 23,7 % entre adultos americanos, chegando a mais de 43% naqueles com mais de 60 anos¹⁰⁹. Mais recentemente, encontrou-se uma prevalência de 32% na população americana adulta, estabelecendo claro crescimento naquela população¹²⁴.

Após o advento da HAART, em 1996, com considerável elevação na sobrevivência dos pacientes com AIDS, a qual passou a ter “status” de doença crônica controlável, iniciaram-se várias investigações e pesquisas no sentido de se avaliar e identificar os possíveis efeitos adversos desta terapia. Dentre estes efeitos adversos, um conjunto constituído pelas alterações metabólicas: dislipidemia, resistência à insulina ou diabetes mellitus e redistribuição de gordura corporal com acúmulo de tecido adiposo visceral, já reconhecidos como componentes da Síndrome metabólica desde 1988¹³¹, passou a ser denominado de Síndrome Lipodistrófica ou Síndrome da Lipodistrofia¹²⁷, complicação freqüentemente associada à HAART, e com implicações importantes no risco cardiovascular. Relatos do mais recente de 11 coortes de HIV, o estudo observacional D:A:D evidenciam que a HAART incluindo os NNRTIs, assim como regimes incluindo os IPs e os NRTIs, igualmente conferem risco cardiovascular. Infelizmente, não houve nenhuma análise por agente individual em nenhum dos relatórios do D:A:D¹³². Esta avaliação precisa incluir uma revisão dos outros fatores de risco cardiovascular definidos pelo NCEP⁹⁵, dentre eles história de aterosclerose, tabagismo, hipertensão arterial, HDL-colesterol abaixo de 40 mg/dl, idade acima de 45 anos para os homens e acima de 55 anos para as mulheres e finalmente, história familiar de doença coronariana em parente de primeiro grau do sexo masculino antes dos 55 anos de idade ou do sexo feminino antes dos 65 anos.

Neste estudo, realizado para comparar os efeitos metabólicos entre os principais regimes de HAART, foram encontradas as prevalências de alguns destes fatores de risco cardiovascular definidos pelo NCEP, dentre eles tabagismo, hipertensão e história de aterosclerose.

Os dados referentes aos níveis de colesterol total nos grupos III, IV e V mostraram-se elevados em percentuais concordantes com os dados de literatura, atingindo prevalência que variou entre 31,00% a 47,00%, quando em uso de HAART incluindo Inibidor da Protease (IP) ou Estavudina (NRTI). As taxas de prevalência de hipertrigliceridemia também se mostraram elevadas, variando de 47,00% a 71,00 % nestes mesmos grupos.

Calza et al. relataram que em pacientes recebendo regimes anti-retrovirais contendo IP, a prevalência de dislipidemia variou de 28,00% a 80,00% e incluiu hipertrigliceridemia na maioria dos casos, variando de 40,00% a 80,00%, seguida de hipercolesterolemia em 10,00% a 50,00% dos pacientes.²⁶

Dubé et al. encontraram que o uso de IP está associado com dislipidemia mais severa, e mais comumente do que a observada antes do advento da HAART. Sessenta e dois pacientes (47,00%) de cento e trinta e três recebendo IP apresentavam anormalidades lipídicas conforme critérios da NCEP¹²⁸.

No coorte suíço HIV, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia foram 1,7 a 2,3 vezes mais comuns nos pacientes recebendo HAART que continha um IP¹²⁹. Tsiodras et al. observaram hipercolesterolemia (acima de 240 mg/dl) e severa hipertrigliceridemia (acima de 500 mg/dl) em 60,00% e em 75,00 %, respectivamente, dos pacientes recebendo IPs⁹⁰.

Em um estudo prospectivo randomizado com pacientes em início da HAART incluindo a associação de duas drogas do grupo dos NRTIs e um IP (Estavudina + Lamivudina + Nelfinavir) foi demonstrado significativo aumento no colesterol total, no LDL colesterol e nos triglicérides, comparado com o grupo que usou Zidovudina + Lamivudina + Nelfinavir¹³⁰.

Elevações nos níveis de triglicérides foram mais comuns em regimes de HAART com Estavudina + Didanosina + Indinavir do que com Zidovudina + Lamivudina + Indinavir, em um estudo randomizado publicado¹³³. O inibidor da transcriptase reversa nucleosídeo (ITRN) Tenofovir foi associado com menor elevação de colesterol e triglicérides do que foi a Estavudina, conforme publicação recente¹³⁴.

Dubé et al. concluem que dados adicionais são necessários antes de se definir sobre a relativa tendência deste ITRN (Estavudina) a alterar o perfil lipídico¹²⁸.

Em relação aos níveis lipídicos observados no grupo II deste estudo, com a HAART incluindo duas drogas ITRNs associadas a uma droga do grupo ITRNN (Zidovudina + Lamivudina + Nevirapina ou Efavirenz), também houve concordância com os dados da literatura, que mostram menor grau de repercussão sobre os níveis de colesterol e de triglicérides, quando comparados com regimes contendo IPs e/ou Estavudina .

O grupo dos anti-retrovirais ITRNNs (inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos) causa alterações no perfil lipídico, embora geralmente em menor grau do que o observado com os IPs (Inibidores da protease). O uso dos ITRNNs está associado com substancial elevação nos níveis de HDL colesterol para um grau geralmente não observado com os IPs¹³⁵.

Em estudo comparativo entre dois NNRTIs, os pacientes recebendo Nevirapina tiveram menor elevação dos triglicérides, maior elevação do HDL colesterol e maior redução na taxa colesterol total/HDL colesterol, do que os pacientes recebendo Efavirenz, embora as diferenças tenham sido relativamente pequenas em magnitude¹³⁶.

Montessori et al. encontraram que dislipidemias de gravidades associadas com alto risco de doença cardiovascular ocorre em cerca de 70,00% dos pacientes com AIDS recebendo HAART. A dislipidemia é mais acentuada nos pacientes recebendo IP e naqueles com lipodistrofia¹³⁷.

Na casuística desta pesquisa não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos níveis de HDL-colesterol, de LDL-colesterol e de glicemia de jejum, embora tal diferença seja relatada na literatura. Talvez pelas suas menores prevalências e magnitudes, tais diferenças não tenham sido detectadas nesta amostra avaliada.

Montessori et al. relataram a ocorrência de intolerância à glicose ou diabetes mellitus, clinicamente semelhante ao tipo 2 de diabetes, afetando uma pequena proporção (1 a 6 %) dos pacientes com AIDS tratados com HAART incluindo IPs. Muitos pacientes recebendo IPs têm evidências de resistência à insulina, sem diabetes franco. Entretanto, a resistência à insulina pode estar associada com a infecção pelo HIV em pacientes não recebendo terapia com IP, talvez resultante dos efeitos diretos do vírus HIV sobre a função das células beta- pancreáticas e a secreção de insulina¹³⁷.

Em estudo de Ena et al, a avaliação de pacientes tratados com IP mostrou maiores concentrações de colesterol ($p < 0,001$), triglicérides ($p = 0,004$), glicose ($p = 0,028$) e maiores alterações na distribuição da gordura corporal –lipodistrofia- ($p = 0,001$), do que em pacientes não submetidos à HAART¹³⁸.

Resistência periférica à insulina e redução da tolerância à glicose ocorrem mais freqüentemente em indivíduos tratados com IPs quando comparados a indivíduos não submetidos à HAART ou HIV negativos controles, na ausência de evidências clínicas de obesidade visceral¹³⁹.

Após comparação neste estudo, entre os cinco diferentes regimes de HAART, constatou-se prevalências de hipercolesterolemia e de hipertrigliceridemia significativamente maiores nos grupos III (02 ITRNs -exceto estavudina- e 01 IP), IV (2 ITRNs-incluindo estavudina- e 01 ITRNN) e V (02 ITRNs - incluindo estavudina - e 01 IP), sobretudo no grupo V onde se associou duas drogas consideradas de maior potencial para causar alterações metabólicas (estavudina e IP).

Também no grupo V foram observados os maiores percentuais de variação para os parâmetros colesterol total e triglicérides, 17,26% e 93,48%, respectivamente, ratificando os dados de literatura, que em sua maioria demonstram elevações predominantemente nos níveis de triglicérides.

Confirmando os achados de literatura, é então razoável aceitar-se que, dentre os representantes do grupo dos ITRNs, a estavudina é a droga que mais se relaciona a estas complicações metabólicas. Do mesmo modo, o grupo dos IPs também correlacionou-se mais a tais alterações, porém foi avaliado inicialmente como grupo, não sendo possível atribuir estes efeitos adversos igualmente a todas as drogas desta classe.

Na segunda fase deste estudo, foi realizada uma comparação estatística das prevalências destes mesmos efeitos metabólicos, entre os 156 pacientes cujos regimes de HAART incluíam 2 ITRNs (exceto estavudina) e 1 IP. Dentre os cinco grupos avaliados, o grupo atazanavir apresentou alterações metabólicas significativamente menores quando comparado aos outros grupos de IPs. Foi observada diferença estatisticamente significativa em relação à menor prevalência de hipercolesterolemia entre os pacientes do grupo Atazanavir, quando comparados aos pacientes dos demais grupos, achado este concordante com dados de literatura. Quanto à hipertrigliceridemia, uma menor prevalência no grupo Atazanavir, comparada às prevalências nos demais grupos de IPs também ocorreu, porém em menor magnitude em relação às diferenças nas prevalências de hipercolesterolemia. Tal achado é discordante em relação aos estudos citados na literatura, que mostram predomínio na prevalência de hipertrigliceridemia.

A maioria dos estudos têm demonstrado que o uso de IP está associado com elevação dos níveis de colesterol total (36 de 48 estudos=75%), triglicérides (35 de 48 estudos=73%) e LDL-colesterol (12 de 12 estudos= 100%)¹³⁹.

Em pacientes que recebem HAART contendo IP, a prevalência de hiperlipidemia varia de de 28% a 80%, e inclui hipertrigliceridemia na maioria dos casos (40-80%), seguida por hipercolesterolemia (10-50%)²⁶.

Elevações dos níveis de triglicérides e de colesterol foram inicialmente relatadas com o IP ritonavir em 1995. Após uma semana de terapia, elevações de 30-40% e 200-300% foram observadas nos níveis séricos de colesterol total e de triglicérides, respectivamente. Após 2 e 3 anos de tratamento com IP, 51 e 60%, e 78 e 83% dos pacientes apresentam elevações de colesterol total e de triglicérides, respectivamente⁷⁴.

Comparado a outros IPs, o ritonavir foi associado com maiores níveis de hipertrigliceridemia. Vergis et al. demonstraram que regimes de HAART contendo IP foram associados com maior tendência de elevações do LDL-colesterol e com severa hipertrigliceridemia(>800 mg/dl)⁹².

Behrens et al. relataram que 57% de 98 pacientes com regimes contendo IPs apresentaram hiperlipidemia. Destes 19% tinham elevação do LDL-colesterol isoladamente, 44% tinham hipertrigliceridemia isoladamente, e 37% apresentavam ambas anormalidades⁹³. Carr et al. encontraram triglicérides elevados em 50%, colesterol total em 58% e dislipidemia mista em 38%, num grupo de 116 pacientes recebendo IP¹⁰⁹.

Há poucas comparações sistemáticas dos efeitos lipídicos dos diferentes IPs. Num “trial” randomizado, houve elevações equivalentes de colesterol total comparando doses fixas de lopinavir/ritonavir com nelfinavir (52 e 48 mg/dl, respectivamente), mas houve aumento significativamente maior nos níveis de triglicérides com lopinavir/ritonavir do que com nelfinavir (125 e 47 mg/dl, respectivamente). Anormalidades lipídicas tendem a ser mais intensas com ritonavir e lopinavir/ritonavir. Amprenavir e nelfinavir tendem a ter efeitos intermediários, enquanto indinavir e saquinavir tendem a ter poucos efeitos. O atazanavir, IP mais recentemente aprovado, parece ter menor efeito nas concentrações de lipídios¹³³.

Embora elevações dos níveis de colesterol e de triglicérides tenham sido observadas com todos os IPs disponíveis, hipertrigliceridemia parece mais freqüente em pacientes recebendo ritonavir ou saquinavir/ritonavir, e pode às vezes ser extrema, atingindo concentrações plasmáticas de triglicérides > 1000 mg/dl⁹⁰. Aumento leve a moderado nos níveis de colesterol é observado nos pacientes tratados com ritonavir e provavelmente nelfinavir¹⁴⁰. Com relação aos novos IPs, a real incidência de anormalidades metabólicas não tem sido definida para amprenavir, entretanto a ocorrência de hiperlipidemia parece mais freqüente em sujeitos recebendo tratamento com lopinavir/ritonavir¹⁴¹.

Por outro lado, estudos preliminares têm mostrado que o atazanavir não está associado com aumentos nos níveis de colesterol total, de LDL-colesterol e de triglicérides¹⁴². Em um coorte de 212 pacientes que iniciaram HAART com um novo regime baseado em IP foram encontradas incidências de hipertrigliceridemia e de hipercolesterolemia de 38,2% e 25%, respectivamente, após 12 meses de seguimento.

A frequência na elevação dos níveis de triglicérides foi significativamente maior nos pacientes tratados com ritonavir ou lopinavir/ritonavir, em conformidade com estudos prévios¹⁴³. **Figura 20**

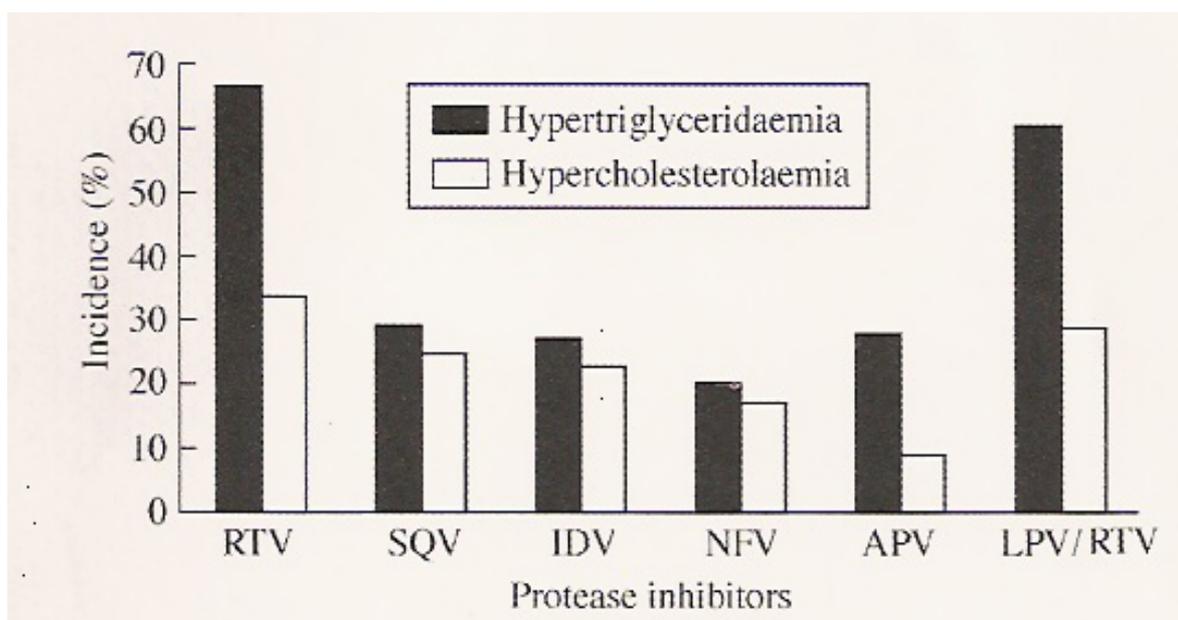


Figura 20. Incidência de dislipidemia com IPs-Coorte- 212 casos

Calza L et al. In J Antimicrob Ag 2003; 22:54-9

Nesta pesquisa, dentre os IPs estudados observou-se hipercolesterolemia em 68,0%, 57,1%, 45,6% e em 32,6% dos pacientes em uso de indinavir/ritonavir, de saquinavir/ritonavir, de nelfinavir e de lopinavir/ritonavir, respectivamente; enquanto que somente em 15,6% no grupo atazanavir.

Em relação à hipertrigliceridemia, este estudo encontrou prevalências de 85,7%, 80,4%, 76,0% e 58,7% para os grupos saquinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir/ritonavir e nelfinavir, respectivamente; enquanto que para o grupo atazanavir foi de 50%. Assim, o percentual de casos com hipertrigliceridemia no grupo lopinavir/ritonavir foi significativamente maior do que aquele para os pacientes tratados com nelfinavir e atazanavir.

Estes achados sugerem, pelo menos em parte, algum grau de potencialização dos efeitos metabólicos adversos nos grupos em que o IP avaliado foi associado ao ritonavir. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas prevalências de alterações entre os demais parâmetros metabólicos avaliados (glicemia, HDL e LDL colesterol) nos diferentes grupos de IPs..

Novos IPs, como o atazanavir, podem resultar em menos resistência à insulina e dislipidemia e, fazendo parte da HAART, podem reduzir as complicações metabólicas associadas a essa terapia¹⁴⁴.

Desta comparação entre os diferentes representantes dos IPs, parece haver até o momento, concordância em relação ao perfil de menores efeitos metabólicos de regimes contendo o IP atazanavir, entretanto devem ser levados em consideração alguns aspectos importantes antes de elegê-lo como droga de primeira escolha nos regimes de HAART incluindo IPs. Dentre os IPs avaliados nesta pesquisa, o atazanavir é a droga de introdução mais recente entre as disponíveis para uso, tendo sido aprovada pelo F.D.A. em 2003, devendo portanto ser realizado seguimento por um período mais prolongado, para que se possa confirmar sua real superioridade sobre os demais IPs. O atazanavir foi usado isoladamente, enquanto lopinavir, indinavir e saquinavir foram associados a ritonavir, um IP que potencializa a eficácia anti-retroviral, mas também os efeitos metabólicos indesejáveis; neste estudo a duração do tratamento no grupo atazanavir foi significativamente menor do que nos outros grupos, podendo isto ter reduzido a incidência de efeitos adversos metabólicos neste grupo, pois já é conhecido que tais efeitos são dependentes e proporcionais à duração do tratamento. E finalmente, apesar da superioridade do grupo atazanavir em relação aos efeitos metabólicos, esta droga isoladamente apresentou eficácia reduzida na supressão viral, quando comparada aos outros IPs, com diferença estatisticamente significativa.

Malan et al. no Estudo AI424-089 compararam diretamente atazanavir com e sem ritonavir em um grupo de pacientes virgens de tratamento, tendo ocorrido mais casos de falha virológica no braço do atazanavir isolado (10% vs. 3%), enquanto houve mais abandonos por hiperbilirrubinemia no braço do atazanavir/ritonavir. Os níveis lipídicos também foram mais elevados com o reforço do ritonavir, embora a maioria dos pacientes de ambos os braços tenha mantido os níveis lipídicos abaixo das metas do NCEP⁷⁶, e poucos tenham iniciado tratamento com redutores de lipídios¹⁴⁵.

Lipodistrofia tem sido associada ao uso da terapia anti-retroviral, em particular contendo IPs e ITRNs.

Outros fatores ligados a esta manifestação incluem idade avançada, doença em fase avançada e HIV infecção de longa duração. A prevalência de lipodistrofia é controversa, com relatos de 15% a 85%, dependendo das definições usadas¹⁰⁸.

Nesta pesquisa, a prevalência global de lipodistrofia foi de 28,53%, avaliada num grupo incluindo 361 pacientes distribuídos entre os diferentes regimes de HAART. Em relação aos diferentes regimes de HAART, foi observada prevalência de lipodistrofia significativamente superior no grupo V, acometendo 52,78% dos pacientes usando a associação estavudina + IP. Nos grupos III e IV, observou-se prevalências intermediárias, 32,19% e 30,00%, respectivamente. No grupo II, sem IP e sem Estavudina, observou-se prevalência de 9,76%. Tais achados são coincidentes com os relatados na literatura.

Terapia com IP tem sido fortemente correlacionada com lipodistrofia, embora os ITRNs, especialmente a estavudina, também estejam associados a esta complicação¹³⁷.

A prevalência de lipodistrofia nos pacientes com HAART contendo IPs e sem o uso concomitante de estavudina foi de 32,05%. Observou-se diferenças significativas favoráveis aos grupos Nelfinavir e Atazanavir, quando comparados aos demais grupos.

O estudo D:A:D (Data Collection on Adverse Events of anti-HIV Drugs), multicoorte, prospectivo de 23.490 pacientes em grande parte da Europa, tem demonstrado uma elevação de duas vezes no risco para infarto do miocárdio. A incidência de infarto do miocárdio foi de 3,5 por 1000 pacientes/ano. HAART foi associada com um aumento relativo de 27% na taxa de infarto do miocárdio por ano de exposição, após os primeiros sete anos de uso¹³². Portanto, os benefícios da HAART contendo IPs devem ser contrabalançados com o risco a longo prazo de doença cardiovascular¹³⁹.

O presente estudo veio confirmar os efeitos metabólicos adversos da HAART, sobretudo com alguns grupos ou drogas anti-retrovirais específicos, e espera-se que seja mais uma contribuição para que os clínicos atentem para o fato de que a AIDS, após o advento da HAART, passou a ter “status” de doença crônica, e assim sendo atenção especial deve ser dada aos possíveis efeitos adversos da terapia anti-retroviral, que a longo prazo podem interferir negativamente nas taxas de sobrevida destes pacientes, sobretudo por complicações cardiocirculatórias.

6. Conclusões

Conforme os resultados obtidos e discutidos nos capítulos anteriores, pôde-se concluir que:

6.1. Os efeitos metabólicos da HAART estão associados à maioria dos regimes atualmente disponíveis, porém com prevalências e magnitudes diferentes, que dependem de fatores atribuíveis aos mecanismos de ação das drogas, à predisposição genética do hospedeiro e à própria infecção viral;

6.2. Considerando os diferentes regimes de HAART atualmente disponíveis, representados pelos três principais grupos de drogas anti-retrovirais: NRTIs, NNRTIs e IPs, esta pesquisa demonstrou que, de um modo geral, por mecanismos fisiopatológicos ainda incompletamente definidos, todas as drogas apresentam interferências, em diferentes graus, sobre o metabolismo de lipídios e de carboidratos, causando a síndrome lipodistrófica e suas possíveis complicações;

6.3. Do grupo dos NRTIs, a estavudina, e do grupo dos IPs, todos, porém o atazanavir em menor magnitude, são anti-retrovirais potencialmente causadores da síndrome lipodistrófica, e devem ser evitados de início em pacientes já portadores de outros fatores de risco cardiovascular;

6.4. Em relação à magnitude da elevação dos lipídios concluiu-se que a maior repercussão ocorreu no grupo V (HAART contendo estavudina e IP), com elevações percentuais de 17,26% para o colesterol total e de 93,48% para triglicérides;

6.5. Dentre os IPs atualmente disponíveis, o atazanavir parece ter o menor potencial causador de efeitos metabólicos adversos, quando usado isoladamente, porém parece perder em eficácia terapêutica e, na prática clínica atual, já se observa freqüentemente sua associação com ritonavir;

6.6. As alterações lipodistróficas relacionadas à HAART são altamente prevalentes, sobretudo nos regimes incluindo estavudina e IPs, e têm conseqüências desastrosas sobre o perfil psicológico do paciente com AIDS, o qual se torna estigmatizado, rotulado e marcado por ser vítima de uma doença sexualmente transmissível, mais relacionada aos promíscuos, homossexuais e usuários de drogas. A depressão, caracterizada por tristeza, anedonia e perda de vontade de viver, dificulta e muitas vezes impossibilita a viabilização de um regime terapêutico, sobretudo se este envolve muitos comprimidos e muitos efeitos adversos;

6.7. Os efeitos metabólicos secundários à HAART não ocorrem em todos os pacientes, deixando claro que existem mecanismos inerentes ao hospedeiro, possivelmente relacionados à genética, que possam justificar diferentes respostas quando utilizado um mesmo regime de HAART ;

6.8. Embora nesta pesquisa não tenha sido possível correlacionar a infecção viral, na ausência de HAART, com alterações metabólicas, não se pode tirar conclusões a respeito da participação do HIV na gênese da síndrome lipodistrófica, pois neste caso a amostra no grupo controle foi pequena;

6.9. Diante da modificação do curso da doença e de sua história natural após o advento da HAART, a AIDS deve ser conduzida como as outras doenças crônicas, com responsabilidade e dedicação por parte dos profissionais envolvidos, tentando expressar ao paciente a importância de medidas preventivas, visando maior sobrevida e com melhor qualidade;

6.10. Apesar do baixo risco relativo de doença circulatória atribuído à HAART, este risco é real, e pode ser reduzido se medidas preventivas forem adotadas.

7. Perspectivas

Após esta avaliação dos efeitos metabólicos associados à HAART nos pacientes com AIDS, além da obtenção dos perfis lipídico e glicêmico mais frequentes em cada regime de HAART, foram estabelecidos aspectos epidemiológicos e clínicos desta população, os quais servirão de linha de base, para o seguimento da morbi-mortalidade, a longo e a curto prazo, relacionada à terapia anti-retroviral.

A avaliação cardiovascular longitudinal destes pacientes poderá ser realizada, a longo prazo, uma vez que foram determinados os parâmetros basais clínico-epidemiológicos, através do exame clínico e de métodos gráficos como eletrocardiograma, ecocardiograma e ergometria, principalmente nos casos com múltiplos fatores de risco para aterosclerose. Com estes dados, e utilizando o Escore de Framingham, que estima o percentual de risco para eventos cardiocirculatórios em 10 anos, poder-se-á realizar estimativas de risco cardiovascular para este grupo específico de pacientes. E assim, reconhecendo o risco, medidas preventivas precoces poderão ser adotadas.

Considerando a elevada prevalência destas importantes complicações metabólicas (dislipidemia, lipodistrofia e diabetes) nos pacientes submetidos à HAART, uma abordagem terapêutica multidisciplinar se faz necessária, incluindo as avaliações cardiológica, endocrinológica e psicológica, possibilitando assim o adequado manejo terapêutico destes efeitos adversos da HAART.

Atualmente, com a emergência da síndrome lipodistrófica secundária à HAART, tem havido grande preocupação em se controlar tais efeitos adversos, porém ainda não existem diretrizes amparadas pela medicina baseada em evidências, para se conduzir de maneira eficaz e segura estas complicações. Assim sendo, as pesquisas envolvendo as diferentes formas de abordagem terapêutica são de grande interesse, pois a HAART mudou o curso da doença e o prognóstico de suas vítimas em relação às complicações específicas da AIDS, porém já existem dados demonstrando óbitos por aterosclerose acelerada e precoce em pacientes jovens submetidos à terapia anti-retroviral.

Durante o desenvolvimento desta pesquisa foram observados alguns casos de pacientes com dislipidemia severa, refratária aos hipolipemiantes disponíveis, e muitas vezes com resposta insatisfatória mesmo após a mudança do regime de HAART. Já existem relatos na literatura de possível envolvimento genético na determinação destas dislipidemias mais severas, havendo portanto, grandes expectativas de que pesquisas desenvolvidas nessa área possam proporcionar medidas terapêuticas mais eficazes para tais complicações.

8. Referências Bibliográficas

1. Kaposi's sarcoma and pneumocystis pneumonia among homosexual men—New York City and California. *Morb Mortal Wkly Rep* 1981; 30:305-308.
2. CDC. Pneumocystis pneumonia - Los Angeles. *Morb Mort Wkly Rep* 1981;30:250-252.
3. Gottlieb MS, *et al.* Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Méd* 1981;305:1425-1431.
4. Masur H , *et al.* An outbreak of community-acquired pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981; 305:1431-38.
5. Francis DP, Curran JW, Essex M. Epidemic acquired immune deficiency syndrome: epidemiologic evidence for a transmissible agent. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71:1-4.
6. Barre-Sinoussi F, *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220:868-871.
7. Gallo RC. Historical essay. The early years of HIV/AIDS. *Science* 2002;298:1728-30.
8. Montagnier L. Historical essay. A history of HIV discovery. *Science* 2002; 298:1727-28.
9. Fauci AS. HIV and AIDS: 20 years of science. *Nat Med* 2003; 9(7):839-43.
10. Fauci A.S. The AIDS epidemic—considerations for the 21st century. *N Engl J Med* 1999; 341:1046-50.
11. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). AIDS epidemic update <<http://www.unaids.org/worldaidsday/2002/press/Epiupdate.html>> (UNAIDS, Geneva, 2002).
12. Burton A. Enfuvirtide approved for defusing HIV. *Lancet Infect Dis* 2003;3:260.
13. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Report on the Global HIV/AIDS Epidemic <http://www.unaids.org/epidemic_update/report_july02/index.html> (UNAIDS, Geneva, 2002).
14. Fichtenbaum CJ. Antiretrovirals and Cardiovascular Disease: Is HAART Bad for Your Heart? *AIDS Clinical Care* 2003; 15(8): 69-73.
15. Boskurt B. Cardiovascular toxicity with highly active antiretroviral therapy: review of clinical study. *Cardiovasc Toxicol* 2004; 4(3):243-60.

16. Tershakovee AM, Frank I, Rader D. HIV-related lipodystrophy and related factor . Atherosclerosis. 2004 May; 174(1): 1-10.
17. Vernochet C, Azoulay S, Duval D, et al. Human Immunodeficiency Virus Protease Inhibitors Accumulate into Cultured Human Adipocytes and Alter Expression of Adipocytokines. J Biol Chem 2005; 280(3):2238-43.
18. ter Hofstede HJM, Burger DM, Koopmans PP. Antiretroviral therapy in HIV patients: aspect of metabolic complications and mitochondrial toxicity. Neth J Med 2003; 61(12):393-403.
19. Shevitz A. Clinical perspectives on HIV- associated lipodystrophy syndrome: an update. AIDS 2001; 15(15): 1917-30.
20. Martinez E, Mocroft A, Garcia –Viejo MA, et al. Risk of lipodystrophy associated with an HIV- protease inhibitor. N Eng J Med 1998; 339:1296.
21. Saint-Marc T, Partisani M, Piozot-Martin I, et al. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. AIDS 2000;14:37-49.
22. Bogner JR, Vilhauer V, Beckmann RA, et al. Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy. J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 27(3): 237-44.
23. Falutz J. Complicações metabólicas associadas ao uso de HAART em pacientes infectados pelo HIV: Patogênese, implicações clínicas e opções terapêuticas. Atividade Científica BMS Virologia 2006; 10: 12-19.
24. Montague CT and O’Rahilly. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. Diabetes, 2000; 49(6): 883-8.
25. Chang K, Kim J, Song Y, et al. Does race protect an Oriental population from developing lipodystrophy in HIV-infected individuals on HAART. J Infect 2002; 44:33-8.
26. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. Antimicrob Chemother 2004; 53(1): 10-4.
27. Jones CY. Insulin resistance in HIV-infected men and women in the nutrition for healthy living cohort. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 40(2): 202-11.
28. Brown TT. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. Arch Intern Med 2005; 165(10):1179-84.
29. Wang SMR, Elosua C. Association of HIV- protease inhibitors with insulin resistance is related to potency of inhibition of GLUT4 and GLUT1 activity in adipocytes and myocytes. Antivir Ther 2003; 8: L36.
30. Carr A . Cardiovascular risk factors in HIV – infected patients. Acquir Immune Defic Syndr 2003; 34 Suppl 1: S73-8.

31. Marin P, Andersson B, Ottosson M, et al. The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. *Metabolism* 1992; 41: 1242-8.
32. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Ver* 2000; 21:697-738.
33. Curat CA, Miranville A, Sengenès C, et al. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages induction of diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes* 2004; 53:1285-92.
34. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003; 52:942-7.
35. Barzilay J, Freedland E. Inflammation and its association with glucose disorders and cardiovascular disease. *Treat Endocrinol* 2003; 2:85-94.
36. Tomas E, Kelly M, Xiang X, et al. Metabolic and hormonal interactions between muscle and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2004; 63:381-385.
37. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991; 14:1132-43.
38. Kissebah AH, Peiris AN. Biology of regional body fat distribution: relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metal Rev* 1989; 5:83-109.
39. Bjorntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990; 10:493-6.
40. Svedberg J, Bjorntop P, Smith U, Lonroth P. Free-fatty acid inhibition of insulin binding, degradation and action in isolated rat hepatocytes. *Diabetes* 1990; 39:570-4.
41. Lam TK, Carpentier A, Lewis GF, et al. Mechanisms of the free-fatty acid-induced increase in hepatic glucose production. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284:E863-E873.
42. Haber EP, Ximenes HM, Procopio J, et al. Pleiotropic effects of fatty acids on pancreatic beta-cells. *J Cell Physiol* 2003; 194:1-12.
43. Zraika S, Dunlop M, Proietto J, Andrikopoulos S. Effects of free fatty acids on insulin secretion in obesity. *Obes Rev* 2002; 3:103-12.
44. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2601-7.
45. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1414-28.

46. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:813-23.
47. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100:2473-6.
48. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83.
49. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1595-9.
50. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001; 103: 1057-63.
51. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002; 277: 37487-91.
52. Gil-Campos M, Canete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr* 2004; 23:63-74.
53. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2005-10.
54. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y et al. Adiponectin simulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8:1288-95.
55. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947-53.
56. Carr A, Samaras K, Chisholm D, Cooper D. Pathogenesis of HIV-1- protease inhibitor- associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351: 1881-3.
57. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1988; 351:867-70.
58. Carr A, Samaras K, Kaufmann G, et al. Diagnosis, prediction and the natural course of HIV- protease inhibitor- associated lipodystrophy, hyperlipidaemia and diabetes mellitus. *Lancet* 1999; 353: 2093-9.
59. Barbaro G, Klatt E. HIV infection and the cardiovascular system. *AIDS Rev* 2002; 4: 93-103.
60. Bastard JP, Caron M, Vidal H, et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipotrophic adipose tissue from HIV-1 infected patients

and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 2002; 359(9311):1026-31.

61. Kreier F, Fliers E, Voshol P, et al. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat-functional implications. *J Clin Invest* 2002; 110(9):1243-50.

62. Christeff N, Melchior JC, Truchis P, et al. Lipodystrophy defined by a clinical score in HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy: correlation between dyslipidaemia and steroid hormone alterations. *AIDS* 1999; 13(16):2251-60.

63. Domingo P, Pujol RM, Matias-Guiu X, et al. Subcutaneous adipocyte apoptosis in HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy. *AIDS* 1999; 13(16): 2261-7.

64. Valk M, Reiss P, van Leth FC, et al. Highly active antiretroviral therapy-induced lipodystrophy has minor effects on human immunodeficiency virus-induced changes in lipolysis, but normalizes resting energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(11): 5066-71.

65. McComsey G. Update on mitochondrial toxicity of antiretrovirals and its link to lipodystrophy. *AIDS Rev* 2002; 4:140-7.

66. van der Valk M, Gisolf EH, Reiss P, et al. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *AIDS* 2001; 15: 847-55.

67. Brinkman K, Reiss P, Smeitnik JA, et al. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside reverse transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354:1112-5.

68. Zaera MG, Miro O, Pedrol E, et al. Mitochondrial involvement in antiretroviral therapy-related lipodystrophy. *AIDS* 2001; 15:1643-51.

69. Nolan D, Hammond E, Martin A, et al. Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *AIDS* 2003; 17(9): 1329-38.

70. Walker U, Bickel M, Walker UA, et al. Evidence of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor-associated genetic and structural defects of mitochondria in adipose tissue of HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29(2):117-21.

71. Behrens GM, Boerner AR, Weber K, et al. Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle cause insulin resistance in HIV-1-infected patients with lipodystrophy. *Clin Invest* 2002; 110(9): 1319-27.

72. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. Indinavir inhibits the glucose transporter isoform GLUT 4 at physiologic concentrations. *AIDS* 2002; 16(6): 925-6.

73. Ben-Romano R, Rudich A, Torok D, et al. Agent and cell-type specificity in the induction of insulin resistance by HIV protease inhibitors. *AIDS* 2003; 17(1):23-32.

74. Penzak SR, Chuck S. Management of Protease Inhibitor-Associated Hyperlipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002; 2(2):91-106.
75. Engelson ES, Glesby MJ, Mendes D, et al. Effect of recombinant human growth hormone in the treatment of visceral fat accumulation in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30(4): 379-91.
76. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report *Circ* 2002; 106: 3143-3421.
77. American Diabetes Association Position Statement. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2004, 27 (1): S5-S10.
78. Noor MA, Mulligan K, Lo JC, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001; 15:11-8.
79. Duong M, Cottin Y. Is there an increased risk for cardiovascular in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* . 2003 ; 52(5): 302-7.
80. Hurwitz BE, Klimas NG, Llabre MM, et al. HIV, Metabolic Syndrome X, Inflammation, Oxidative Stress, and Coronary Heart Disease Risk: Role of Protease Inhibitor Exposure. *Cardiovasc Toxicol.* 2004; 4(3): 303-16.
81. Mondal D, Pradhan L, Ali M, Agrawal KC. HAART drugs induce oxidative stress in human endothelial cells and increase endothelial recruitment of mononuclear cells: exacerbation by inflammatory cytokines and amelioration by antioxidants. *Cardiovasc Toxicol.* 2004; 4(3): 287-302.
82. Holmberg S, Moorman A, Williamson J, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1 infection. *Lancet* 2002; 360:1747-8.
83. Stein J, Klein M, Bellehumer L, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 104:257-62.
84. Passalaris J, Sepkowitz K, Glesby M. Coronary artery disease and human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2000; 31:787-97.
85. Acevedo M, Sprecher DL, Calabrese L, et al. Pilot study of coronary atherosclerotic risk factors and plaque burden in HIV patients: 'a call for cardiovascular prevention'. *Atherosclerosis* 2002; 163: 349-54.
86. Barbaro G. HIV infection, antiretroviral therapy and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Risk* 2002; 9: 295-300.
87. Tashima K, Bausserman L, Alt E, Flanigan T. Lipid changes in patients initiating efavirenz- and indinavir- based antiretroviral regimens. *HIV Clin Trials* 2003; 4:29-36.

88. Bozzete S, Ake C, Tam H, Chang S, Louis T. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med* 2003; 348:702-10.
89. van der Valk M, Kastelein J, Murphy R, et al. Nevirapine- containing antiretroviral therapy in HIV- infected patients results in an anti- atherogenic lipid profile. *AIDS* 2001; 15: 2407-14.
90. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycaemia, hyperlipidaemia and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2050-6.
91. Fichtenbaum CJ. Coronary heart disease risk, dyslipidemia, and management in HIV-infected persons. *HIV Clin Trials* 2004; 5(6):416-33.
92. Green ML. Evaluation and Management of Dyslipidaemia in patients with HIV infection. *JGIM* 2002; 17: 797-802.
93. Dubé M, Fenton M. Lipid abnormalities. *Clin Infect Dis* 2003; 36(S2):79-83.
94. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da SBC. *Arq Bras Cardiol* 2001; 77(S3):1-48.
95. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults(adult treatment panel III – ATP III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
96. Dubé MP, Sprecher D, Henry WK, et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidaemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31:216-24.
97. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003; 17: 851-9.
98. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Use of fibrates in the management of hyperlipidemia in HIV-infected patients receiving HAART. *Infection* 2002; 30:26-31.
99. Negrodo E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* 2002; 34:504-10.
100. Herman WH. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med* 2005; 142(5): 323-32.

101. Stein PP, Black HR. Drug treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14:425-48.
102. Lehtonen A. Doxazosin effects on insulin and glucose in hypertensive patients. The Finnish Multicenter Study Group. *Am Heart J* 1991; 121:1307-11.
103. Sociedade Brasileira de Diabetes. Consenso Brasileiro de Diabetes. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br>, 2002.
104. Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284(4):472-7.
105. Hadigan C, Meigs JB, Rabe J, et al. Increased PAI-1 and tPA antigen levels are reduced with metformin therapy in HIV-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2):939-43.
106. Gelato MC, Mynarcik DC, Quick JL, et al. Improved insulin sensitivity and body fat distribution in HIV-infected patients treated with rosiglitazone: a pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 ; 31(2):163-70.
107. Hadigan C, Corcoran C, Stanley T, Piecuch S, Klibanski A, Grinspoon S. Fasting hyperinsulinemia in human immunodeficiency virus-infected men: relationship to body composition, gonadal function, and protease inhibitor use. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 ; 85(1):35-41.
108. Fichtenbaun CJ. Overview- International AIDS Society- USA . *HIV Clin Trials* 2004; 5(6): 416-33.
109. Carr A, Hudson J, Chuah J, Mallal S, et al. HIV protease inhibitor substitution in patients with lipodystrophy: a randomized, controlled, open-label, multicentre study. *AIDS* 2001 ; 15(14):1811-22.
110. Smith DE, Carr A, Law M, et al. Thymidine analogue withdrawal for lipotrophic patients on protease-sparing therapy improves lipotrophy but compromises antiviral control: the PIILR extension study. *AIDS* 2002; 16(18):2489-91.
111. McComsey G, Fisher R, Sension M, et al. Improvements in Lipotrophy (LA) are observed after 24 weeks when Stavudine (d4T) is replaced by either Abacavir (ABC) or Zidovudine (ADV) [Abs # 701-T] in 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2002. Seattle WA.
112. Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipotrophy: a randomized trial. *JAMA* 2002; 288(2):207-15.
113. Rebuffe-Scrive M, Marin P, Bjorntorp P. Effect of testosterone on abdominal adipose tissue in men. *Int J Obes* 1991; 15(11):791-5.

114. Schwarz JM, Mulligan K, Lee J, et al. Effects of recombinant human growth hormone on hepatic lipid and carbohydrate metabolism in HIV-infected patients with fat accumulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2):942.
115. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84(S1):1-28.
116. Mori Y, Murakawa Y, Okada K, et al. Effect of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22(6):908-12.
117. Kelly IE, Han TS, Walsh K, Lean ME. Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999 ; 22(2):288-93.
118. Arioglu E, Duncan-Morin J, Sebring N, et al. Efficacy and safety of rosiglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. *Ann Intern Med* 2000; 133(4):263-74.
119. Calmy A, H.B., Karsegaard L, et al., A pilot study for the use of pioglitazone in the treatment of highly active antiretroviral therapy lipodystrophy syndromes. *Antivir Ther* 2001; 6 (S4): 32.
120. Sutinen J, H.A., Westerbacka J, et al. Rosiglitazone in the treatment of HAART associated lipodystrophy (HAL): a randomised, double-blind, placebo-controlled study [LB13] in 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2002. Seattle, WA.
121. Jones SP, Doran DA, Leatt PB, Maher B, Pirmohamed M. Short-term exercise training improves body composition and hyperlipidaemia in HIV-positive individuals with lipodystrophy. *AIDS* 2001; 15(15):2049-51.
122. Chow DC, Day LJ, Shikuma CM. Metabolic Complications of HIV therapy. *HIV and AIDS* 2003.
- 123.** Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
124. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005; 28(2): 385-390.
125. Lean MEJ, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995; 311: 158-61.
126. Shott S. *Statistics for health professionals*. London:W.B. Saunders Company, 1990.
127. Carr, A. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12(7): 51-8.

128. Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Dyslipidaemia in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Adults Receiving Antiretroviral Therapy: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 613-27.
129. Fellay J, Bernasconi E, Ledergerber B, et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2001; 358:1322-7.
130. Kumar P, Rodriguez-French A, Thompson M. Prospective study of hyperlipidemia in ART-naïve subjects taking combivir/abacavir (COM/ABC), COM/nelfinavir (NFV), or stavudine (d4T)/lamivudine(3TC)/NFV. *Journal of Retrovirology and Human Health* 2002; 64.
131. Reaven GM. Role of the insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
132. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular risk factors in HIV patients – association with antiretroviral therapy: results from the DAD study. *AIDS* 2003; 17: 1179-93.
133. Eron JJ Jr, Murphy RL, Peterson D. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS* 2000; 14:1601-10.
134. Staszewski S, Gallant JE, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) versus stavudine (d4T) in combination therapy in antiretroviral-naïve patients - a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 191-201.
135. Tashima K, Stryker R, Skiest D, et al. Lipid profiles & clinical lipodystrophy in study 006 patients (abstract 1304). In: 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Diego) Washington, DC: American Society for Microbiology 1999.
136. van Leth F, Phanuphak P, Gazzard B. Lipid changes in a randomized comparative trial of first-line antiretroviral therapy with regimens containing either nevirapine alone, efavirenz alone or both drugs combined, together with stavudine and lamivudine (2NN Study) (abstract 752). In: Program and abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Boston). Alexandria, VA: Foundation for Retrovirology and Human Health 2003; 328.
137. Montessori V, Akagi L, Harris M, Press N, Montaner JSG. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. - *CMAJ*. 2004 Jan;170(2): 229-38.
138. Ena J, Benito C, Yacer P, Pasquau F, Amador C. Abnormal body fat distribution and type of antiretroviral therapy as predictors of cardiovascular disease risk in HIV – infected patients. *Med Clin (Barc)*. 2004 May 22; 122(19): 746-7.

139. Rhew DC, Bernal M, Aguilar D, Iloeje U, Goetz MB . Association between protease inhibitor use and increased cardiovascular risk in patients infected with human immunodeficiency virus: a systematic revision. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (7): 959-72.
140. Periard D, Telenti A, Sudre P, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation* 1999; 100: 700-5.
141. Benson CA, Deeks SG, Brun SC, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and two nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus type-1-infected protease inhibitor-experienced patients. *J Infect Dis* 2002; 185:599-607.
142. Goldsmith DR, Perry CM. Atazanavir. *Drugs* 2003; 63: 1679-93.
143. Calza L, Manfredi R, Farneti B, et al. Incidence of hyperlipidaemia in a cohort of 212 HIV- infected patients receiving a protease inhibitor-based antiretroviral therapy. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2003; 22:54-9.
144. Grinspoon SK. Síndrome Metabólica e doença cardiovascular em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana. *Am J M*; 118(S2): 23S-28S.
145. Gallant JE. Atazanavir: reforço vs. não reforço. *The Hopkins HIV Report* 2006; 18(2):1.

9. Anexos

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Instituições responsáveis pela Pesquisa:

1. Núcleo de Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (NHU / UFMS), Campo Grande, MS;
2. Centro de Doenças Infecto Parasitárias, da Prefeitura Municipal de Campo Grande- MS;
3. Laboratórios de Análises Clínicas do NHU / UFMS e da Prefeitura Municipal de Campo Grande;
4. Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF.

Título do Projeto de Pesquisa:

"Avaliação dos efeitos metabólicos (dislipidemia e resistência à insulina) nos pacientes com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, submetidos à terapia antiretroviral (TARV)".

Pesquisador:

Dr. Hamilton Domingos, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS – CCBS
– Departamento de Clínica Médica

Coordenador da Pesquisa:

Dr. Rivaldo Venâncio da Cunha, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS.

Nome do(a) participante:

Como voluntário, o(a) Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa. Você precisa decidir se concorda ou não.

É importante que o(a) Sr.(a) leia cuidadosamente o que se segue para compreender os princípios gerais que se aplicam a todos os participantes da pesquisa:

1. A sua participação é inteiramente voluntária;
2. Sua saída da pesquisa pode ser feita a qualquer momento, sem nenhuma consequência ou prejuízo para sua pessoa ou para sua família;
3. Esta pesquisa está sendo coordenada pelo Professor Dr. Rivaldo Venâncio da Cunha, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS. Pergunte a ele ou a qualquer outro(a) médico(a), que também esteja colaborando com a pesquisa, qualquer dúvida que você tiver;
4. Os resultados desta pesquisa serão publicados em revistas científicas, no entanto, sua identidade será mantida no mais absoluto sigilo, não sendo revelada em momento algum.

O que é que está sendo pesquisado:

Você veio a este Hospital porque iniciará o uso da terapia antiretroviral (para o tratamento de SIDA). Esta terapia pode apresentar, como efeitos colaterais, alterações nos níveis de colesterol, triglicérides e glicose.

E, para avaliar se isso acontecerá com você, é necessário se fazer alguns exames de sangue antes e depois de iniciado o tratamento. Por isso, o(a) Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa.

Objetivos principais da pesquisa:

O principal objetivo desta pesquisa que você está sendo convidado a participar é determinar a frequência e a gravidade desses efeitos colaterais relacionados à terapia antiretroviral.

Participantes da pesquisa:**Critérios de inclusão:**

Participarão da pesquisa pessoas que já usam ou que irão usar a terapia antiretroviral, atendidas no Hospital Universitário – UFMS ou no Centro de Doenças Infecto Parasitárias da Prefeitura Municipal de Campo Grande- MS, que assinarem este Termo de Consentimento.

Quando o paciente for menor de idade, os pais ou responsáveis serão consultados sobre a autorização para participar da pesquisa.

Como será a sua participação:

Como voluntário, você será entrevistado a respeito dos seus dados pessoais e dados clínicos relacionados a fatores de risco para doença cardiovascular, como idade, sexo, tabagismo, obesidade e hipertensão.

Então, será retirada uma amostra de sangue antes da terapia antiretroviral. Outras 3 (três) amostras deverão ser obtidas após o primeiro, segundo e terceiro mês consecutivamente. Estas amostras de sangue serão coletadas por punção venosa com material de uso individual e descartável.

Benefícios:

O(a) Sr.(a) poderá obter benefício pessoal ao ser informado sobre os efeitos colaterais que os medicamentos antiretrovirais estão lhe causando, e assim escolher um esquema

mais adequado à sua condição clínica. Da mesma forma, ao participar desta pesquisa que tem como objetivo principal determinar a frequência e gravidade dos efeitos colaterais relacionados aos esquemas de medicamentos antiretrovirais, estará contribuindo para a obtenção de informações que ajudarão outras pessoas a se tratar com esquemas mais adequados às suas características individuais, obtendo assim melhores resultados e diminuindo o impacto dos efeitos indesejáveis destes medicamentos. Lembramos que o(a) Sr.(a) não receberá qualquer recurso financeiro para participar desta pesquisa.

Incovenientes:

A coleta de sangue, às vezes, pode ser seguida de dor e/ou hematoma (rouxidão) no local da punção, que pode durar de 3 a 5 dias. Até o momento, não foram identificados outros riscos para a sua saúde, provocados pelos exames citados.

DECLARAÇÃO DO PACIENTE PARTICIPANTE

Declaro estar ciente do teor deste documento, bem como que minha identidade será preservada, não sendo meu nome citado em publicações científicas, nem em apresentações dos resultados da pesquisa.

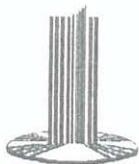
Declaro, ainda, ter recebido uma cópia deste meu consentimento e de estar ciente que outra cópia permanecerá registrada nos arquivos do Hospital em que fui atendido, em Campo Grande, MS.

Assinatura do participante da pesquisa (maior de idade):

Assinatura e CRM do médico responsável:

MÉDICO PESQUISADOR: DR. HAMILTON DOMINGOS – CRM/MS: 2975
ENDEREÇO: RUA SENADOR FILINTO MUELLER S/No.- HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
SALA DE ECOCARDIOGRAFIA- FONES: 345-3187; 314-3119 E 9902-1093(CEL)

*OBS. Este documento será emitido em duas vias, permanecendo uma com o pesquisador e uma com o paciente participante



Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Comitê de Ética em Pesquisa /CEP/UFMS



Carta de Aprovação

A minha assinatura neste documento, atesta que o protocolo nº 510 do Pesquisador Hamilton Domingos intitulado "Avaliação dos efeitos metabólicos (dislipidemia e resistência à insulina) nos pacientes com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, submetidos a terapia antiretroviral (TARV), e o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram revisados por este comitê e aprovados em reunião Ordinária no dia 31 de maio de 2005, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.

Prof. Odair Pimentel Martins

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS

Campo Grande, 02 de junho de 2005

Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
<http://www.propp.ufms.br/bioetica/cep/>
bioetica@propp.ufms.br
fone 0XX67 345-7187

ANEXO 3

GRUPO : RETROSPECTIVO () PROSPECTIVO ()

PROTOCOLO PARA PROJETO DE PESQUISA – PACIENTE No.: _____ DATA: _____

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS METABÓLICOS (DISLIPIDEMIA E RESISTENCIA A INSULINA)
NOS PACIENTES COM AIDS SUBMETIDOS A TERAPIA ARV

I- DADOS PESSOAIS

INICIAIS: _____ SEXO: _____ IDADE: _____
PESO: _____ ALTURA: _____ SC: _____ RAÇA: _____

II- DADOS CLÍNICOS:

HAS () DISLIPIDEMIA () DM () TABAGISMO () LIPODISTROFIA ()
EXAME FÍSICO _____

OUTROS FATORES DE RISCO P/ DCV: () obesidade () sedentarismo () hist. Familiar () idade

TERAPÊUTICA: GRUPO I - SEM TARV () GRUPO II - AZT+3TC+LPV/RTV ()
GRUPO III- AZT+3TC+EFV () GRUPO IV- AZT+DDI+LPV/RTV () GRUPO V- AZT+DDI+EFV ()
DURAÇÃO TRATAMENTO: _____ DURAÇÃO DIAGNÓSTICO: _____

III- EXAMES LABORATORIAIS

EXAME/ DATA					OBSERVAÇÕES
COLESTEROL					
HDL COL					
LDL COL					
VLDL COL					
TRIGLICERÍDEOS					
GLICEMIA JEJUM INSULINA GLIC. POS PRAND.					
TSH/T4 L CPK					
TGO/TGP					

ANEXO 4

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
 DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
 PROTOCOLO DE PESQUISA Nº _____ - CPQ/PROPP
 PESQUISADOR/ COORDENADOR : HAMILTON DOMINGOS E RIVALDO VENÂNCIO DA
 CUNHA

Termo de Compromisso para Utilização de Dados de Prontuários de Pacientes em Projeto de Pesquisa

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DOS EFEITOS METABÓLICOS EM PACIENTES PORTADORES DA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA, SUBMETIDOS À TERAPÊUTICA ANTIRETROVIRAL

Nome: HAMILTON DOMINGOS Matrícula SIAPE/UFMS: 3182167

Estudantes: DIEGO MIRA MARTINS - Matrícula: 5º ANO de Medicina- CCBS/UFMS
 EDUARDO BRANDÃO ELKHOURY - Matrícula: 5º ANO de Medicina –CCBS/UFMS

Como pesquisador(a) acima qualificado(a) comprometo-me cumprir rigorosamente, sob as penas da Lei, as Normas Internas aqui estabelecidas para a utilização de dados de prontuários de pacientes do Ambulatório de Infectologia- NHU/UFMS, que se constituem na base de dados do presente Projeto de Pesquisa (Formulário de Pesquisa-Coleta de Dados), tomando por base as determinações legais previstas nos itens III.3.i e III.3.t das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS 196/96) e Diretriz 12 das Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS 1993), que dispõem:

d) o acesso aos dados registrados em prontuários de pacientes ou em bases de dados para fins de pesquisa científica (Formulário de Pesquisa – Coleta de Dados) será autorizado apenas para pesquisadores do Projeto de Pesquisa devidamente aprovado pelas instâncias competentes da UFMS e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/UFMS).

e) os pesquisadores (auxiliares, adjuntos, coordenador) terão compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados pesquisados, preservando integralmente o anonimato dos pacientes.

f) os dados obtidos (Formulário de Pesquisa – Coleta de Dados) somente poderão ser utilizados neste presente projeto, pelo qual se vinculam. Todo e qualquer outro uso que venha a ser necessário ou planejado, deverá ser objeto de novo projeto de pesquisa e que deverá, por sua vez, sofrer todo o trâmite legal institucional para o fim a que se destina.

Por ser esta a legítima expressão da verdade, firmo o presente Termo de Compromisso.

Campo Grande(MS), 17/03/2005.

Pesquisador: HAMILTON DOMINGOS – CRM/MS 2975
 END. R. QUINTINO BOCAIUVA, 1014 – TV MORENA
 CAMPO GRANDE – MS F.: 3425563 E 9902-1093

DIEGO MIRA MARTINS
 EDUARDO BRANDÃO ELKHOURY

Coordenador: Prof. Dr. RIVALDO V. DA CUNHA