



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**

MAX WEYLER NERY

**DISLIPIDEMIAS EM PORTADORES DE HIV/AIDS EM USO DE
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**

Dissertação de Mestrado

Goiânia

2007



**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES
ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: **Dissertação** **Tese**

2. Identificação da Dissertação:

Nome completo do autor: **Max Weyler Nery**

Título do trabalho: **Dislipidemias em portadores de HIV/aids em uso de terapia antirretroviral**

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento **SIM** **NÃO**¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.

Assinatura do autor²
Max Weyler Nery

Ciente e de acordo:

Assinatura da orientadora²

Data: 18/09/2017

¹Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente
- Submissão de artigo em revista científica
- Publicação como capítulo de livro
- Publicação da dissertação/tese em livro

²A assinatura deve ser escaneada.

MAX WEYLER NERY

**DISLIPIDEMIAS EM PORTADORES DE HIV/AIDS EM USO DE
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Mestre em Medicina Tropical e Saúde Pública, área de concentração em Epidemiologia.

Orientadora: Prof^a. Dra. Marília Dalva Turchi

Goiânia

2007

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Nery, Max Weyler

Dislipidemias em portadores de HIV/aids em uso de terapia antirretroviral [manuscrito] / Max Weyler Nery. - 2007. xiii, 64 f.: il.

Orientador: Prof. Marília Dalva Turchi.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Goiânia, 2007.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

Inclui siglas, abreviaturas, gráfico, tabelas.

1. HIV. 2. Aids. 3. Dislipidemia. 4. Terapia Antirretroviral. 5. Estudos Transversais. I. Dalva Turchi, Marília, orient. II. Título.

CDU 614

ATA DE APROVAÇÃO DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
 INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
 Rua Delenda Rezende Melo, S/N- Setor Universitário - Goiânia-GO
 CEP 74605-050-Fone (062)3521 1837 - 3209.6102 - FAX (062)3521-1839 - E-
 mail: ppgmt@iptsp.ufg.br

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: EPIDEMIOLOGIA

Aos trinta dias do mês de março do ano de dois mil e sete realizou-se nas dependências do IPTSP/UFG, a sessão pública de defesa da Dissertação: **"Dislipidemias em pacientes portadores de HIV/Aids, em tratamento com terapia anti-retroviral"**. Apresentada pelo mestrando: **Max Weyler Nery**, que concluiu os créditos e demais quesitos exigidos para obtenção do grau de Mestre. Os trabalhos foram instalados às quatorze horas pela Professora **Maria de Fátima Costa Alves**, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, que apresentou a banca examinadora composta pelas professoras: Dr. **Bruno Caramelli** - USP/SP, Dr^a. **Celina Maria Turchi Martelli** - IPTSP/UFG e Dr^a. **Marília Dalva Turchi** - IPTSP/UFG, orientadora e presidente da Banca Examinadora. A Professora **Maria de Fátima Costa Alves** orientou o Mestrando sobre como utilizar o tempo durante a apresentação de seu trabalho passando em seguida a presidência da sessão à orientadora do Mestrando. Após a apreciação e arguição, os examinadores reuniram-se e deram o parecer final sobre a Dissertação, tendo aprovada. O presidente da Banca Examinadora ao proclamar o resultado declarou o candidato **Aprovado**. Nada mais havendo a ser tratado, encerrou-se a sessão às 16 horas e 30 minutos e para constar, eu José Clementino de O. Neto, lavrei a presente ata que será assinada pelos membros da Banca Examinadora e por mim.

Goiânia, 30 de março de 2007.

Dr. **Bruno Caramelli** - USP/SP: _____

Dr^a. **Celina Maria Turchi Martelli** - IPTSP/UFG: _____

Dr^a. **Marília Dalva Turchi** - IPTSP/UFG: _____

Secretário Pós-Graduação: _____



Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública
da Universidade Federal de Goiás

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Discente: Max Weyler Nery

Orientadora: Prof^a. Dra. Marília Dalva Turchi

Membros:

1. Prof. Dr. Bruno Caramelli – USP/SP

2. Prof^a. Dra. Celina Maria Turchi Martelli – IPTSP/UFG

3. Prof^a. Dra. Marília Dalva Turchi (presidente) – IPTSP/UFG

Data:30/03/2007

Há muito o que aprender.

Dedico...

*À minha esposa, Roberta
e às nossas filhas Mariana e Juliana.*

AGRADECIMENTOS

À Profª Drª Marília Dalva Turchi, exemplo invejável de competência e dedicação, pelas oportunidades e ensinamentos, imprescindíveis para o meu crescimento técnico, científico e humanístico. Serei eternamente grato. Obrigado!

Aos professores das disciplinas de Epidemiologia do Programa de Pós-graduação do IPTSP/UFG, pelos valiosos ensinamentos que possibilitaram o entendimento das etapas de uma pesquisa.

À Dra. Celina Maria Turchi Martelli, por orientar no esclarecimento de dúvidas metodológicas, pela leitura crítica e sugestões.

À Dra. Gisner Alves de Souza Pereira, pela leitura crítica e sugestões.

Ao Dr. Salvador Rassi, pela leitura crítica e sugestões.

À amiga Cristiane Reis Kobal, fonte inspiradora do tema a ser trabalhado, pela abertura deste novo horizonte.

À Diretoria do Hospital de Doenças Tropicais do Estado de Goiás, Dr. Anuar Auad (HDT), pelo apoio incondicional à esta pesquisa.

Aos funcionários da Farmácia Central, do Serviço de Dispensação de Medicamentos antirretrovirais e do Serviço de Arquivo Médico e Estatística do HDT, pela ajuda e oportunidade de viver momentos de grande crescimento.

Aos amigos do Departamento de Medicina da Universidade Católica de Goiás, pelo apoio incondicional dado em cada etapa do Mestrado.

Aos pacientes que, com desprendimento, concordaram em participar desta pesquisa.

Aos funcionários do IPTSP/UFG e a todos aqueles que direta ou indiretamente participaram das diferentes etapas desta pesquisa.

Aos meus pais, Jaldo e Mariana, que me deram, ao longo da vida, oportunidades de crescimento.

A Deus, por me conceder saúde, proteção e perseverança para a realização deste grande projeto de vida.

LISTA DE ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
aids	Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida
APV	Amprenavir
ARV	Antirretrovirais
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
CD4+	Linfócito T-CD4+
CRABP-1	<i>Cytoplasmatic Retinoic-Acid Binding Protein Type-1</i>
CT	Colesterol Total
d4T	Stavudina
ddI	Didanosina
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
EFZ	Efavirenz
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i> (Terapia Antirretroviral Potente)
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HDT	Hospital de Doenças Tropicais
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IDV	Indinavir
IP	Inibidores da Protease
ITRN	Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeo
ITRNN	Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeo
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
Log	Logarítmico
LPV	Lopinavir
LRC	Lipid Research Clinics
LRP	<i>Low Density Lipoprotein-Receptor-Related Protein</i>
MEDLINE	Literatura Internacional em Ciências da Saúde

MRFIT	Multiple Risk Factor Intervention Trial
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
NFV	Nelfinavir
OMS	Organização Mundial de Saúde
PN-DST/AIDS	Programa Nacional de DST e Aids
RTV	Ritonavir
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SES	Secretaria de Estado da Saúde
SICLOM	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SIM	Sistema de Informações de Mortalidade
SINAN	Sistema de Informações de Agravos De Notificação
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais
SISGHIV	Sistema de Informações de Gestantes HIV Positivas e Crianças Expostas
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i>
SQV	Saquinavir
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDF	Tenofovir
TG	Triglicerídeos
UNAIDS	<i>Joint United Nations Programme on HIV/Aids</i>
VLDL	Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade

SUMÁRIO

1 REVISÃO	1
1.1 Epidemiologia do HIV/aids	1
1.1.1 Pandemia global	1
1.1.2 Epidemiologia do HIV/aids no Brasil	5
1.1.3 Terapia antirretroviral.....	8
1.2 Lípidos, lipoproteínas e dislipidemias	13
1.2.1 Avaliação laboratorial dos lípidos sanguíneos.....	14
1.2.2 Consequências das dislipidemias.....	15
1.2.3 Estratificação do risco cardiovascular e tratamento do paciente portador de dislipidemia.....	16
1.2.4 Dislipidemias em pacientes portadores de HIV/aids.....	17
1.2.5 Etiopatogenia das dislipidemias secundárias aos inibidores da protease	19
1.3 Prevalência das dislipidemias em pacientes portadores de HIV/aids	20
2 JUSTIFICATIVA	24
3 OBJETIVOS.....	25
4 RESULTADOS	26
5 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES	46
ANEXOS	58
ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	58
APÊNDICES	59
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	59
APÊNDICE B – Questionário	62

RESUMO

Introdução: em dez anos de terapia antirretroviral potente (HAART) houve uma importante redução da morbi-mortalidade da aids, entretanto, o uso prolongado dessas drogas tem sido associado com efeitos adversos frequentes, sobretudo, alterações metabólicas. **Objetivo:** determinar a prevalência e avaliar fatores de risco para dislipidemias em pacientes em uso de HAART, em Goiânia-Goiás-Brasil. **Método:** estudo de prevalência conduzido em adultos utilizando HAART, entre 2005 e 2006. Realizada entrevista, revisão de prontuários e coleta de sangue para avaliação do perfil lipídico. Considerou-se dislipidemias quando CT \geq 240 mg/dL, LDL \geq 160 mg/dL, TG $>$ 200 mg/dL e/ou HDL $<$ 40 mg/dL. Abordagem tipo caso-controle com análise de regressão logística múltipla. Protocolo aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Goiás. **Resultados:** recrutados 113 pacientes, média de idade de 39,3 anos; 68,1% do sexo masculino; 51,9% com carga viral não detectável e 42,4% com CD4 $>$ 350 cel/mL. Metade (50,4%) usava inibidores da transcriptase reversa análogo nucleosídeo (ITRNs) com inibidores da transcriptase reversa análogo não nucleosídeo (ITRNNs) e 42,5% usavam ITRNs com inibidores de protease (IPs). A prevalência de dislipidemia foi de 66,7%, sendo a alteração mais frequente HDL $<$ 40 mg/dL (53,7%), seguida de TG $>$ 200 mg/dL (36,1%). Pacientes em uso de esquemas contendo IPs apresentaram risco 5,2 vezes maior (IC95% 1,8-14,8) de dislipidemia, após ajuste por sexo, idade e tempo de HIV/aids. **Conclusão:** foi evidenciada elevada frequência de dislipidemia, sinalizando para a necessidade de intervenções com a finalidade de reduzir eventos cardiovasculares futuros.

Palavras-chave: HIV; Aids; Dislipidemia; Terapia Antirretroviral; Estudos Transversais.

ABSTRACT

Background: in a decade of highly active antiretroviral therapy (HAART), morbidity and mortality of aids remarkable decreased, however prolonged treatment has been associated with adverse effects, mainly metabolic abnormalities. **Objective:** to determine the prevalence and risk factors for dyslipidemia among patients on HAART, in Goiânia-Goiás-Brazil. **Methods:** a cross-sectional study was conducted in adults on HAART, during 2005 and 2006. Patients were interviewed; their medical and laboratory records abstracted and blood obtained for lipid measurements. Dyslipidemia was defined as CT \geq 240 mg/dL, LDL \geq 160 mg/dL, TG $>$ 200 and/or HDL $<$ 40 mg/dL. Case-control approach and multiple logistic regression analysis were applied (SPSS 11.0). Protocol was approved by Ethical Committee of Federal University of Goiás. **Results:** 113 patients were recruited; mean age 39.3; 68.1% males; 51.9% with undetectable HIV-1 viral load; 42.4% with CD4 + $>$ 350 cel/mL. Half (50.4%) of them were on nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NTRIs) plus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNTRIs); 42.5% were on NTRI plus protease inhibitors (PIs). Prevalence of dyslipidemia was 66.7%, being HDL $<$ 40mg/dL (53.5%) the most frequent abnormality, followed by TG $>$ 200 mg/dL (36.1%). Patients on PIs based regimen showed a 5.2 higher risk (CI95% 1.8-14.8) of dyslipidemia after adjusting by gender, age and HIV/aids disease onset. **Conclusion:** disclosed a high prevalence of dyslipemia and point out for interventions programs to reduce future cardiovascular events.

Key words: HIV; Aids; Dyslipidemia; Antiretroviral Therapy; Cross-Sectional Studies.

1 REVISÃO

1.1 Epidemiologia do HIV/aids

1.1.1 *Pandemia global*

Desde o relato dos primeiros casos, em junho de 1981, de imunodeficiência adquirida grave expressa por pneumonia por *Pneumocystis carini* em cinco adultos jovens, previamente saudáveis em Los Angeles, Califórnia (CDC, 1981), até os dias de hoje, muito se evoluiu no conhecimento da aids (CDC, 2006; SIMON et al., 2006; UNAIDS, 2006a). Em vinte e cinco anos, a infecção pelo HIV passou de um agravo restrito a determinados grupos populacionais de risco (homens que fazem sexo com homens, usuários de drogas injetáveis e pacientes que receberam sangue ou hemoderivados) para uma pandemia global, com grande impacto na saúde, na qualidade de vida e com importantes repercussões econômicas de transcendência mundial (CDC, 2006; SIMON et al., 2006; UNAIDS, 2006a).

Nestas últimas três décadas, alguns marcos científicos contribuíram para a compreensão da epidemiologia, da patogênese e do controle da infecção pelo HIV/aids. Em 1982, esta síndrome foi denominada de síndrome da imunodeficiência humana adquirida (aids); em 1983, um retrovírus T linfotrópico foi isolado de pacientes com aids e posteriormente denominado de vírus da imunodeficiência humana (HIV) (BARRE-SINOUSSE et al., 1983). Em 1984, foi desenvolvido um teste imunoenzimático (*ELISA*) para detecção de anticorpos anti-HIV. Dois anos depois (1986), os cientistas identificaram uma molécula de superfície do linfócito T-CD4+ como receptor do vírus (MCDOUGAL et al., 1986) e outros pesquisadores identificaram o HIV-2 (CLAVEL et al., 1986). No ano seguinte (1987), a zidovudina foi aprovada como primeira droga antirretroviral, porém, em menos de dois anos, já havia sido detectado cepas resistentes a esta droga. Em 1994, a zidovudina foi recomendada para grávidas HIV positivas para reduzir a transmissão vertical (CONNOR et al., 1994). Em 1995, testes para detecção da carga viral foram desenvolvidos e estudos sobre a dinâmica da replicação viral e “turn-over” das células CD4+ foram publicados permitindo uma melhor compreensão da patogênese da infecção pelo HIV-1 (BARRE-SINOUSSE, 1996). No mesmo ano, uma nova classe de drogas, os inibidores da protease, foi aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA), nos Estados Unidos e em 1996, os resultados do uso da terapia antirretroviral de alta potência

ou em inglês *highly active antiretroviral therapy* (HAART) foram apresentados à comunidade científica. Em 1998, o uso de HAART demonstrou uma redução dramática da morbi-mortalidade pela aids (MOCROFT et al., 1998), sendo preconizada como terapia padrão até os dias de hoje (CDC, 2006; GAYLE, 2006; SIMON et al., 2006).

Vinte e cinco anos depois da publicação de cinco casos de aids, estima-se que cerca de 40 milhões de indivíduos, no mundo, estejam infectados pelo HIV (UNAIDS, 2006a). O número de pessoas vivendo com HIV continua crescendo, assim como o número de mortes por aids. Entre o ano de 2004 e 2006, o maior crescimento aconteceu no leste da Ásia, leste da Europa e Ásia Central. Em algumas regiões do mundo, as novas infecções estão concentradas entre os indivíduos com idade entre 15 e 24 anos. Dois terços dos adultos e crianças que vivem com HIV, no mundo, estão na África Sub-Saariana. Três quartos das mortes por aids, em 2006, aconteceram nesta região. O sul da África ainda é o epicentro da aids e abriga um terço de todas as pessoas portadoras do HIV. Na região Sub-Saariana, para cada dez homens adultos, vivendo com aids, existe cerca de 14 mulheres adultas infectadas por este vírus. Cincoenta e nove por cento de todos os indivíduos infectados, desta região, são mulheres. No Caribe, Oriente médio, norte da África e Oceania, as mulheres representam cerca de 50% dos adultos infectados. Na Ásia, Leste da Europa e América Latina, a proporção de mulheres infectadas continua crescendo. As desigualdades econômicas, raciais étnicas e de gênero favorecem a disseminação da infecção e dificultam o controle em segmentos populacionais mais vulneráveis o que expõe a inequidade no acesso aos serviços de saúde para diagnóstico e tratamento precoce das populações menos favorecidas socioeconomicamente (UNAIDS, 2006a).

Em reconhecimento à magnitude da pandemia de HIV/aids, em 2001, foi realizada uma Assembleia Geral das Nações Unidas sobre HIV e aids, com participação de 189 países, que resultou na elaboração de um documento consenso intitulado Declaração de Compromisso sobre HIV e aids. Esse documento estabelece as principais diretrizes mundiais para uma resposta à epidemia de HIV/aids, incluindo estratégias para um maior acesso a programas efetivos de tratamento e prevenção (UN, 2001; BASTOS et al., 2006). Entretanto, apesar dos esforços crescentes, o número de pessoas que vivem com aids, assim como o número de mortes devido à aids continua aumentando, em subpopulações mais vulneráveis, em várias partes do mundo. Estima-se que em 2006, cerca de 4,3 milhões (3,6 a 6,6 milhões) de pessoas foram infectadas pelo HIV (UNAIDS, 2006b), sendo que 25% das novas infecções aconteceram em indivíduos com até 25 anos de idade

(SIMON et al., 2006). Estima-se ainda que, em 2006, 39,5 milhões (34,1 a 47,1 milhões) de pessoas viviam com aids, sendo 37,2 milhões (32,1 a 44,4 milhões) de adultos, dos quais, 17,7 milhões são mulheres (15,1 a 20,9 milhões). São 2,6 milhões de pessoas a mais que em 2004. Cerca de 2,9 milhões de pessoas morreram em decorrência da doença, no ano de 2006 (UNAIDS, 2006b) e estima-se que até este ano, 25 milhões de pessoas tenham morrido em decorrência da aids (UNAIDS, 2006a).

A Tabela 1 apresenta uma estimativa da magnitude da epidemia HIV, com ampla variação em diferentes regiões do mundo, em 2006 (UNAIDS, 2006b).

Tabela 1 - Estimativa do número de adultos e crianças infectados pelo HIV e a prevalência de indivíduos, com idade entre 15 e 49 anos, infectados pelo HIV, no ano de 2006, em diferentes regiões do mundo.

Região/população	Adultos e crianças infectados pelo HIV (em milhões)	Prevalência de indivíduos com idade entre 15 e 49 anos infectados pelo HIV
África Sub-Saariana	24,7 milhões (21,8 a 27,7 milhões)	5,9% (5,2% a 6,7%)
Meio Leste e Norte da África	460 mil (270 a 760 mil)	0,2% (0,1% a 0,3%)
Sul e Sudeste da África	7,8 milhões (5,2 a 12,0 milhões)	0,6% (0,4% a 1,0%)
Leste da Ásia	750 mil (460 mil a 1,2 milhão)	0,1% (<0,2%)
Oceania	81 mil (50 a 170 mil)	0,4% (0,29% a 0,9%)
América Latina	1,7 milhões (1,3 a 2,5 milhões)	0,5% (0,4% a 1,2%)
Caribe	250 mil (190 a 320 mil)	1,2% (0,99% a 1,7%)
Leste Europeu e Ásia Central	1,7 milhões (1,2 a 2,6 milhões)	0,9% (0,6% a 1,4%)
Oeste e Centro da Europa	740 mil (580 a 970 mil)	0,3% (0,2% a 0,4%)
América do Norte	1,4 milhões (880 mil a 2,2 milhões)	0,8% (0,6% a 1,1%)
Total	39,5 milhões (34,1 a 47,1 milhões)	1,0% (0,99% a 1,2%)

Fonte: Modificado de UNAIDS, 2006a.

Atualmente, praticamente todos os países são afetados pela epidemia HIV/aids, entretanto o impacto e as características dessa epidemia apresentam larga variação em diferentes regiões no mundo (INCIARDI, WILLIAMS, 2005). De modo geral pode-se afirmar que a transmissão heterossexual continua sendo a principal via de transmissão do HIV-1, sendo responsável por cerca de 90% dos casos. Estima-se que, fora da África Sub-Saariana, um terço das transmissões acontecem pelo uso de drogas injetáveis, especialmente no Leste Europeu e no Sudeste Asiático (SIMON et al., 2006).

Uma das características da epidemia de HIV/aids, a partir da década de 90, foi o aumento do número de mulheres infectadas. Estima-se que as mulheres representam, atualmente, cerca de 42% de todos os infectados pelo HIV no mundo, com importantes implicações para a transmissão vertical (SIMON et al., 2006). São cerca de 20 milhões de mulheres vivendo com o HIV, com as maiores proporções em países em desenvolvimento. Os determinantes sociais da vulnerabilidade feminina ao HIV-1 incluem disparidade entre os gêneros, pobreza, normas culturais e sexuais, falta de educação e violência (QUINN, OVERBAUGH, 2005). Aproximadamente 5,1 milhões de crianças foram infectadas pelo HIV-1, sendo a transmissão vertical responsável por 90% dos casos. Mais de 70% das mulheres soropositivas vivem na África do Sul, que permanece como o centro desta pandemia e tem as maiores frequências de novas infecções pelo HIV-1 (SIMON et al., 2006).

Após 1996, foi evidenciada uma redução significativa nas taxas de transmissão vertical do HIV-1, sobretudo nos países desenvolvidos, associada com a adoção de estratégias de prevenção que incluem triagem pré-natal e acesso universal aos antirretrovirais para as gestantes infectadas e os seus conceptos (CONNOR et al., 1994; NEWELL, 2001; UNAIDS, 2006a).

O impacto da epidemia de HIV/aids varia amplamente de região para região e tem sido documentado com precisão crescente, nos últimos anos, à medida que as estratégias de vigilância e de análise epidemiológica são aperfeiçoadas. Segundo avaliação do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/aids, em inglês "*Joint United Nations Programme on HIV/aids*" (UNAIDS) (UNAIDS, 2006a), ainda não se conhece plenamente, sobretudo a longo prazo, o impacto dessa epidemia em diferentes populações. A epidemia de HIV/aids poderia ser descrita por sucessivas ondas: a primeira onda caracterizada pela disseminação do HIV, seguida muitos anos após por uma onda de doenças oportunistas, posteriormente por aids e morte. Nenhum dos países altamente

afetados pela epidemia, segundo a UNAIDS, teria atingido o ápice da terceira onda. Uma quarta onda seria representada pelos efeitos sócio-econômicos da epidemia em diferentes cenários, sendo o impacto dessa onda, ainda pouco conhecido. A ampliação do acesso à terapia antirretroviral sinaliza para uma nova onda da epidemia com redução da morbidade e letalidade por doenças oportunistas, porém com aumento de doenças metabólicas e cardiovasculares (MONTESSORI et al., 2004; CARAMELLI et al., 2006; UNAIDS, 2006a).

1.1.2 Epidemiologia do HIV/aids no Brasil

No Brasil, a aids é uma doença de notificação compulsória, desde 1986, por médicos e outros profissionais de saúde no exercício da profissão ou responsáveis por organizações e estabelecimentos de saúde. Em 2000, a notificação de gestantes HIV positivas e crianças expostas passou a ser obrigatória, em conformidade com a lei e recomendações do Ministério da Saúde (MS, 2007).

O Programa Nacional de DST e aids (PN-DST/aids) utiliza-se da notificação de casos de aids gerados no registro compulsório no Sistema de Informações de Agravos de Notificação (Sinan), no Sistema de Informações de Gestantes HIV Positivas e Crianças Expostas (SISGHIV), bem como do número de óbitos, registrados no Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), para delinear o perfil epidemiológico da aids no Brasil. Atualmente, a vigilância do HIV/aids engloba, também, a realização de inquéritos periódicos em populações específicas; vigilância sentinela (clínicas de Doenças Sexualmente Transmissíveis e parturientes) e informações geradas no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL) e no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) do Ministério da Saúde do Brasil (MS, 2006a).

De acordo com o PN-DST/aids, desde a identificação dos primeiros casos, até junho de 2006, já foi registrado, um total de 433.067 casos de aids, no Brasil, correspondendo a uma taxa de incidência de 18 casos por 100.000 habitantes em 2006 (MS, 2006a). Em números absolutos, o Brasil é o país mais afetado pela epidemia de aids na América Latina. Estima-se que 1,8 milhões de pessoas vivam com HIV-1 na região e um terço delas no Brasil, o que corresponde a cerca de 600 mil indivíduos infectados, com prevalência em torno de 0,6% (0,5% a 0,8%). Entretanto, prevalências superiores a 1,5% têm sido registradas em alguns países do Caribe (SOUZA JUNIOR et al., 2004; UNAIDS, 2006a).

A epidemia de HIV/aids, em quase três décadas, passou por várias mudanças no seu perfil epidemiológico, com importantes diferenças regionais (BASTOS, BARCELLOS, 1995; SZWARCOWALD et al., 2000; BRITO et al., 2001; HACKER et al., 2006). O número de casos notificados de aids aumentou rapidamente na primeira década da epidemia, com redução da velocidade de crescimento e uma tendência à estabilização no final da década de 90, sobretudo entre a população masculina. Entretanto, o aumento do número de mulheres infectadas apresentou crescimento persistente desde o início dos anos 90. A taxa de incidência caiu de 20,7/100.000 habitantes, em 2003 para 18/100.000 habitantes, em 2005, sendo 21,9 em homens e 14,2 em mulheres. A razão de sexos diminuiu significativamente, passando de 15,1 homens por mulher em 1986 para 1,5 homens por mulher em 2005 (DOURADO et al., 2006; MS, 2006a).

Aproximadamente 80% dos casos notificados de aids estão concentrados nas regiões Sudeste e Sul, as regiões mais atingidas desde o início da epidemia, com altas taxas de incidência, mas que seguem em processo de estabilização, desde 1998. As demais regiões do Brasil apresentam ainda tendência de crescimento nas taxas de incidência (SZWARCOWALD et al., 2000; BRITO et al., 2005; MS, 2006a).

No Brasil, a aids tem se configurado como sub-epidemias, atingindo inicialmente homens que fazem sexo com homens, os usuários de drogas injetáveis e, na década de 80, os indivíduos que receberam transfusão de sangue e hemoderivados. Teve início nos estratos sociais de maior renda e escolaridade com expansão entre as populações com menor escolaridade, principalmente mulheres por meio de exposições heterossexuais e em municípios com menos de 200 mil habitantes. Uma outra importante mudança foi a expansão da aids para os segmentos populacionais mais empobrecidos e vulneráveis, fenômeno conhecido como “pauperização” da epidemia (MARTELLI, ANDRADE, 1997; BASTOS, SZWARCOWALD, 2000; FONSECA et al., 2002).

Em 2006, as taxas de incidências de HIV persistem altas principalmente pela tendência de crescimento entre as mulheres. No sexo masculino, observa-se estabilidade na proporção de casos devido à transmissão homo ou bissexual, aumento proporcional da heterossexual e redução dos casos em usuários de drogas injetáveis. Entre as mulheres, observa-se, após 1998, tendência à estabilidade entre aquelas na faixa de 13 a 24 anos, com crescimento persistente em praticamente todas as outras faixas etária (MS, 2006a). Estima-se que 0,5% das gestantes estejam infectadas pelo HIV, o que corresponde a aproximadamente 16.000 gestantes e crianças expostas por ano no Brasil

(SZWARCOWALD, CASTILHO, 2000; SOUZA JUNIOR et al., 2004). Em Goiânia, estudo de prevalência em população de cerca de 30.000 gestantes, atendidas entre 2003 a 2005, evidenciou uma prevalência de infecção pelo HIV de 0,13% (COSTA, 2006).

O crescimento da aids em mulheres, evidenciado a partir da década de 90, foi seguido por um crescimento anual dos casos de transmissão vertical do HIV, em todas as regiões. Após 1997, com a progressiva implantação das recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV pelo Ministério da Saúde (MS, 2003), foi evidenciada uma significativa redução nas taxas de transmissão vertical, com significativas diferenças regionais (TESS et al., 1998; VERMELHO et al., 1999; BRITO et al., 2006). Em Goiás, análise de uma coorte de gestantes HIV soropositivas, no período de 1995 a 2001, mostrou uma redução de 97,5% nos índices de transmissão vertical, quando se comparou o grupo que recebeu profilaxia adequada em relação ao grupo que não recebeu nenhuma intervenção (TURCHI et al., 2007).

No Brasil, de 1985 a 2005, foram registrados 183.074 óbitos por aids (MS, 2006). A taxa de mortalidade entre os homens vem decrescendo desde 1995, passando de 15,1/100.000 habitantes para níveis em torno de 9,0/100.000 habitantes. Entre as mulheres, a taxa de mortalidade apresentou menor variação, passando de 4,8/100.000 habitantes, em 1996, para níveis de 4,0/100.000 habitantes (DOURADO et al., 2006; MS, 2006a). As taxas de mortalidade decresceram no Brasil, entretanto, esse fenômeno foi mais evidente em São Paulo e no Distrito Federal (MS, 2006a). A queda na mortalidade aconteceu após a introdução da política de acesso universal ao tratamento antirretroviral, que combina drogas com diferentes formas de ação. Análise regional mostra diferenças na tendência de óbitos por aids, sendo evidenciada diminuição da mortalidade na região Sudeste e aumento da mortalidade entre mulheres das regiões Norte, Nordeste e Sul (DOURADO et al., 2006). Em Goiás, de 1985 até 2005, foram registrados 2.616 óbitos por aids, com taxa de mortalidade de 3,4 óbitos por 100.000 habitantes no ano de 2005. Houve um crescimento persistente da proporção de óbitos por aids nas categorias de raça/cor “preta” e “parda”, em ambos os sexos, entre 1998 e 2005, o que sugere uma iniquidade no acesso aos serviços de saúde para diagnóstico e tratamento precoces das populações menos favorecidas socioeconomicamente (MS, 2006a).

1.1.3 Terapia antirretroviral

A terapia antirretroviral de alta potência torna as manifestações clínicas decorrentes da infecção pelo HIV menos frequentes, retarda o desenvolvimento da aids, melhora substancialmente o prognóstico e a qualidade de vida dos indivíduos que vivem com o HIV por reduzir a carga viral e possibilitar a reconstituição do sistema imunológico do paciente (DETELS et al., 1998; PALELLA et al., 1998; HOGG et al., 1999). A supressão da carga viral plasmática para valores inferiores a 50 cópias/mL acompanhada de aumento da contagem de linfócitos T-CD4⁺ são associados a resolução de infecções oportunistas e diminuição do risco de novas infecções oportunistas com subsequente redução da morbidade e mortalidade (EGGER et al., 2002; ENANORIA et al., 2004; SIMON et al., 2006).

A HAART consiste na combinação de pelo menos três drogas pertencentes a diferentes classes de antirretrovirais: inibidores da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos (ITRNN), inibidores de protease (IP) e dois ou mais inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeos/nucleotídeos (ITRN). Desde 2003, uma quarta classe de drogas, inibidora da fusão, foi aprovada para uso em combinação com outros antirretrovirais em situações de resgate terapêutico (ENANORIA et al., 2004; MS, 2006b; OARAC, 2006; SIMON et al., 2006).

Até o presente, a HAART não se mostrou capaz de erradicar a infecção pelo HIV, devendo ser usada durante toda a vida, para inibir a replicação viral, nos indivíduos cronicamente infectados. A resistência viral, a toxicidade das drogas e a necessidade de elevada adesão ao tratamento permanecem como importantes barreiras ao sucesso prolongado da terapia (PENZAK, CHUCK, 2000; JAIN et al., 2001; MONTESSORI et al., 2004; SIMON et al., 2006).

No Brasil, em 1991, foi iniciada a implantação da política de acesso aos antirretrovirais com o fornecimento da zidovudina. Em 1996, foram adotadas políticas de saúde para a melhoria do atendimento aos portadores do HIV/aids, permitindo acesso universal e gratuito da população à terapia antirretroviral de alta potência (GRANGEIRO et al., 2006; UNAIDS, 2006a). Hoje, cerca de 165 mil pacientes estão em tratamento com os 17 antirretrovirais distribuídos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (MS, 2007).

1.1.3.1 Indicações da terapia antirretroviral

A terapia antirretroviral está indicada para pacientes com manifestações clínicas associadas ao HIV, independentemente da contagem de linfócitos T-CD4+ e da carga viral plasmática, e para aqueles com contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de 200/mm³, independentemente da presença de sintomas ou da magnitude da carga viral. Em indivíduos assintomáticos com contagem de linfócitos T-CD4+ entre 200 e 350/mm³, o tratamento depende da evolução dos parâmetros imunológicos (contagem de linfócitos T-CD4+) e virológicos (carga viral), da motivação, capacidade de adesão e presença de comorbidades (MS, 2006b). A redução da morbi-mortalidade com a HAART já foi claramente demonstrada em pacientes com doença sintomática avançada e naqueles que, apesar de assintomáticos, apresentam imunodeficiência acentuada (contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de 200/mm³) (MS, 2006b).

Os medicamentos antirretrovirais recomendados pelo comitê assessor para terapia antirretroviral do PN DST/aids do Ministério da Saúde pertencem a quatro classes de drogas. O primeiro grupo consiste de drogas que inibem a transcriptase reversa e são análogos de nucleosídeo ou de nucleotídeos (ITRN). Fazem parte deste grupo: abacavir (ABC), didanosina (ddI), lamivudina (3TC), stavudina (d4T), tenofovir (TDF) e zidovudina (AZT). Uma segunda classe de drogas é representada pelos os inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo: efavirenz (EFZ) e nevirapina (NVP). A terceira classe é formada pelas drogas inibidoras da protease e são representadas por amprenavir (APV), atazanavir (ATV), indinavir (IDV), nelfinavir (NFV), lopinavir (LPV), ritonavir (RTV) e saquinavir (SQV). A classe mais recentemente incorporada ao esquema terapêutico, em 2004, é representada pela droga enfurvitida que inibe a processo de fusão viral (MS, 2006b; OARAC, 2006).

Os ITRN atuam na enzima transcriptase reversa, incorporando-se à cadeia de DNA que o vírus cria, tornando essa cadeia defeituosa e impedindo que o vírus se reproduza e os ITRNN inibem a transcriptase reversa do HIV, suprimem a replicação do genoma viral, impedindo sua multiplicação e o desenvolvimento da infestação no organismo humano. Os inibidores da transcriptase reversa (ITRN e ITRNN) inibem a replicação viral após a entrada do vírus na célula, porém, antes da sua integração. Os inibidores de protease inibem a maturação viral com consequente produção de partículas virais não infectantes. Os inibidores de fusão impedem a entrada do vírus na célula (MS, 2006b; OARAC, 2006).

As recomendações técnicas consensuais para utilização de antirretrovirais são estabelecidas por Comitês Assessores do PN DST/aids do MS do Brasil, desde 1996, com revisões periódicas. O último consenso, publicado em 2006, reforça que a terapia inicial sempre deve incluir pelo menos três drogas, dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo associados a um inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo ou a um inibidor de protease. Uma nova classe de antirretrovirais, os inibidores de fusão, até o momento representada por um único medicamento disponível na prática clínica, a enfuvirtida, passou a ser disponibilizada para terapia de resgate (MS, 2006b; OARAC, 2006).

Os pacientes que estão utilizando terapia dupla, mesmo aqueles que se encontram estáveis clínica, imunológica e virologicamente devem ser reavaliados, pois a terapia dupla é sub-ótima em termos de supressão viral e evolui mais rapidamente para falha, comprometendo, frequentemente, toda a classe de ITRN e reduzindo a chance de se obter um esquema subsequente potente (MS, 2006b).

Para que a HAART seja iniciada, os objetivos e a necessidade de adesão ao tratamento devem ser entendidos e aceitos pelo paciente. A baixa adesão à terapia depende da ocorrência de efeitos colaterais, esquemas com posologias incompatíveis com as atividades diárias do paciente, número elevado de comprimidos, necessidade de restrição alimentar, falta de compreensão da prescrição e falta de informação sobre as consequências da má adesão (MS, 2006b).

1.1.3.2 Impacto da terapia antirretroviral de alta potência na morbimortalidade

O tratamento da infecção pelo HIV-1 evoluiu, de forma marcante, com os avanços no conhecimento da imunopatogênese desta infecção, resultando nos conceitos do uso combinado de antirretrovirais, a partir de 1996 (CARPENTER et al., 1996; HAMMER, 1996; PERELSON et al., 1996).

No período que compreende o começo do ano de 1995 até o final de 1997, a mortalidade nos Estados Unidos, relacionada a infecção pelo HIV, diminuiu de 24,4 por 100 pessoas/ano para 8,8 por 100 pessoas/ano. Esta redução da mortalidade está intimamente relacionada com a introdução da terapia de alta potência (HOGG, 1998; PALELLA et al., 1998), sendo que a redução mais dramática da mortalidade coincidiu com o início do uso dos inibidores de protease do HIV. O desenvolvimento destes agentes antirretrovirais foi um dos mais significantes avanços da década passada para o controle da

infecção pelo HIV (MONTESSORI et al., 2004; CDC, 2006; SIMON et al., 2006; UNAIDS, 2006a).

Após 1996, houve uma rápida expansão do uso da HAART, transformando a aids em uma doença crônica, principalmente nos países industrializados. Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) e UNAIDS indicam que, entre 2001 e 2005, o número de indivíduos em uso de terapia antirretroviral, em países de baixa e média renda, aumentou mais que cinco vezes, passando de 240.000 para, aproximadamente, 1,3 milhões de indivíduos. Entretanto, a meta da OMS e UNAIDS era de tratar 3,0 milhões de indivíduos HIV/aids em 2005. Até a metade de 2005, 21 países ofereciam antirretrovirais, com cobertura de pelo menos 50% dos indivíduos com indicação de tratamento, com importantes desigualdades sócio-regionais (UNAIDS, 2006a). Neste contexto, Brasil apresenta uma situação privilegiada, garantindo acesso universal à terapia antirretroviral para os pacientes HIV/aids, desde 1996 (GRANGEIRO et al., 2006).

Vários estudos evidenciaram marcante redução de infecções oportunistas e da mortalidade de pacientes HIV/aids, durante a primeira década de HAART (EGGER et al., 2002; ENANORIA et al., 2004). Em 2006 foi publicado um estudo colaborativo envolvendo mais de 20.000 pacientes, em tratamento com HAART, a partir de 1995, em 12 coortes prospectivas na Europa e nos Estados Unidos. Os principais resultados dessa análise evidenciaram que a tendência de melhor controle virológico não foi acompanhada por uma redução da mortalidade, em anos mais recentes. Esses resultados, aparentemente paradoxais poderiam ser explicados, em parte, pelas mudanças do perfil da população em uso de HAART, durante esses 10 anos. Entretanto, a interrupção da tendência de queda da mortalidade, nos últimos anos, poderia estar associada, ao aumento de infecções oportunistas não adequadamente diagnosticadas, à síndrome da restauração imune e ao aumento de óbitos não diretamente relacionados à aids (DORE, COOPER, 2006; MAY et al., 2006).

No Brasil, entre 1996 e 2000, foi evidenciada uma redução da mortalidade por aids, em todas as regiões, sobretudo entre os homens, possivelmente refletindo desigualdades de gênero ao acesso aos serviços de saúde e tratamento (HACKER et al., 2004). Análise da evolução temporal da aids, entre 1990 e 2003, confirmou a tendência de redução da morbimortalidade, a partir de 1996, e evidenciou a redução do número de internações na rede pública, entre os usuários da terapia antirretroviral de alta potência (DOURADO et al., 2006).

1.1.3.3 Complicações da terapia antirretroviral

A terapia antirretroviral possibilitou uma melhora na qualidade e na expectativa de vida dos portadores do vírus HIV/aids, através da redução da viremia, da reconstituição das defesas imunológicas e redução das infecções oportunistas. Entretanto, até o presente, a erradicação viral é improvável e, conseqüentemente, os pacientes devem utilizar terapia antirretroviral ao longo da vida. Tratamentos prolongados com regimes de terapia combinada, frequentemente, estão associados a problemas com aderência, toxicidade e custos (JAIN et al., 2001; MONTESSORI et al., 2004). Estima-se que mais de 25% dos pacientes descontinuam o tratamento antirretroviral, nos primeiros oito meses por falência, efeitos tóxicos ou por não adesão (D'ARMINIO MONFORTE et al., 2000).

Toda droga antirretroviral pode apresentar efeitos adversos a curto ou longo prazo. O risco de efeitos adversos específicos varia de droga para droga e de classe de droga para classe de droga. O melhor entendimento dos efeitos adversos da terapia antirretroviral é de interesse não só dos especialistas em HIV, mas também de outros médicos que cuidam de pacientes portadores de HIV/aids (BARBARO et al., 2001; MONTESSORI et al., 2004; CARAMELLI et al., 2006).

Ao longo de dez anos de HAART, a tendência de redução da morbimortalidade dos pacientes com HIV/aids, tem sido acompanhada pelo aparecimento de efeitos colaterais e toxicidades em vários órgãos, que não eram evidentes no passado (SHEVITZ et al., 2001; DORE, COOPER, 2006; SIMON et al., 2006; UNAIDS, 2006a). As alterações metabólicas como as dislipidemias, a resistência à insulina, a hiperglicemia e a redistribuição da gordura corporal ou síndrome lipodistrófica são exemplos clássicos desta situação (SHEVITZ et al., 2001; MONTESSORI et al., 2004). O aparecimento de efeitos colaterais diminui a adesão ao tratamento (D'ARMINIO MONFORTE et al., 2000) e a exposição de longa data às dislipidemias, nesta população, pode aumentar o risco de doenças cardiovasculares (PENZAK, CHUCK, 2000; DAVID et al., 2002; BARBARO, 2003a; 2003b; BARBARO et al., 2003; HADIGAN et al., 2003; RHEW et al., 2003; SAVES et al., 2003; HSUE, WATERS, 2005; STEIN, 2005).

As alterações corporais observadas na síndrome lipodistrófica estão relacionadas com a redistribuição da gordura corporal, devido à perda da gordura periférica e ao acúmulo de gordura central. Essa síndrome compreende: lipoatrofia periférica (membros superiores, inferiores, nádegas e face) e/ou acúmulo de gordura central (abdome, mamas,

região dorso-cervical) e/ou alterações do metabolismo lipídico e/ou glicídico. Embora seja frequentemente atribuída ao uso de antirretrovirais, esta síndrome pode ocorrer independente do uso destes (HRUZ et al., 2001; JAIN et al., 2001; SHEVITZ et al., 2001; MONTESSORI et al., 2004; VALENTE et al., 2005).

A dislipidemia é uma disfunção metabólica importante em indivíduos infectados pelo HIV que estão recebendo terapia antirretroviral (DUBE, FENTON, 2003; DUBE et al., 2003). As alterações nos lípides sanguíneos precedem as alterações morfológicas e podem acontecer com ou sem perda de peso e redistribuição da gordura corpórea (JAIN et al., 2001).

1.2 Lípidos, lipoproteínas e dislipidemias

O colesterol é uma substância com propriedades semelhantes às das gorduras (lípidos), está presente nas membranas das células, é um precursor dos ácidos biliares e hormônios esteroides e é transportado no sangue em forma de partículas que contém lípidos e proteínas, as lipoproteínas (NCEP, 2001).

Três grandes classes de lipoproteínas são encontradas no sangue de um indivíduo em jejum, as lipoproteínas de baixa densidade (LDL), as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e as lipoproteínas de alta densidade (HDL). A LDL contém cerca de 60 a 70% do colesterol sérico total, é a lipoproteína mais aterogênica e é considerada o principal alvo de uma terapia hipolipemiante. A HDL contém cerca de 20 a 30% do colesterol sérico total, faz o transporte reverso de colesterol e apresenta relação inversa com o risco de doença cardiovascular. A VLDL contém cerca de 10 a 15% do colesterol sérico total, é rica em triglicerídeos, é produzida pelo fígado e é uma precursora de LDL (NCEP, 2001).

Uma quarta classe de lipoproteínas, os quilomícrons, são ricos em triglicerídeos e são produzidos pelo intestino a partir de uma ingestão de alimentos gordurosos (NCEP, 2001).

Baixos níveis de LDL colesterol como 25 a 60 mg/dL são fisiologicamente suficientes. Crianças recém-nascidas apresentam LDL colesterol de aproximadamente 30 mg/dL e indivíduos que vivem com níveis extremamente baixos de LDL devido a hipobetalipoproteinemia familiar apresentam longevidade (NCEP, 2001).

As dislipidemias são alterações metabólicas lipídicas decorrentes de distúrbios em qualquer fase do metabolismo lipídico, que ocasionem repercussão nos níveis séricos das

lipoproteínas. Podem ocorrer às custas de aumento do colesterol sérico (hipercolesterolemia isolada), aumento dos triglicérides (hipertrigliceridemia isolada) aumento de colesterol e triglicérides (dislipidemia mista) e/ou por redução de HDL colesterol (NCEP, 2001).

1.2.1 Avaliação laboratorial dos lípides sanguíneos

Segundo as III Diretrizes Brasileiras sobre dislipidemias e Diretrizes de prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, a avaliação dos lípides sanguíneos é realizada pela determinação do perfil lipídico que consiste na dosagem do colesterol total (CT), HDL colesterol (HDL), triglicérides (TG) em sangue periférico, após jejum de 12 a 14 horas e estimativa do LDL colesterol (LDL), através da fórmula de Friedewald ($LDL = CT - HDL - TG/5$), válida para situações de triglicérides menor que 400 mg/dL (SBC, 2001).

O perfil lipídico deve ser avaliado em indivíduos com estado metabólico estável. Dieta habitual e peso devem ser mantidos por pelo menos duas semanas antes da realização do exame. Doenças sistêmicas ou cirurgias podem alterar temporariamente o perfil lipídico e nestas condições, recomenda-se, portanto, aguardar pelo menos oito semanas para a determinação dos lípides sanguíneos. Nenhuma atividade física vigorosa deve ser realizada nas 24 horas que antecedem o exame e o paciente deve evitar a ingestão de álcool nas 72 horas que antecederem a coleta do sangue. Devem-se realizar dosagens seriadas, sempre que possível, no mesmo laboratório para tentar minimizar o efeito da variabilidade analítica (SBC, 2001).

A determinação do perfil lipídico em pacientes portadores do HIV/aids em tratamento regular com terapia antirretroviral deve ser realizada de rotina antes de se iniciar esta terapia, um mês após o seu início e posteriormente a cada três a seis meses de forma regular (SBC, 2001; DUBE et al., 2003; MONTESSORI et al., 2004).

Os valores de referência dos lípides sanguíneos para indivíduos adultos estão apresentados na Tabela 2, através de variáveis categóricas e denominamos dislipidemia, a situação onde o paciente ultrapassa os valores mencionados, tais como: $CT \geq 240$ mg/dL, $LDL \geq 160$ mg/dL, $TG > 200$ mg/dL e $HDL < 40$ mg/dL (NCEP, 2001; SBC, 2001).

Tabela 2 - Valores de referência dos lípides para indivíduos > 20 anos de idade segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia e “National Cholesterol Education Program”.

Lípides	Valores (mg/dL)	Categoria
Colesterol total	< 200	Ótimo
	200-239	Limítrofe
	≥240	Alto
LDL colesterol	<100	Ótimo
	100-129	Desejável
	130-159	Limítrofe
	160-189	Alto
HDL colesterol	≥190	Muito alto
	<40	Baixo
	>60	Alto
Triglicerídeos	<150	Ótimo
	150-200	Limítrofe
	201-499	Alto
	≥500	Muito alto

LDL colesterol: colesterol contido nas lipoproteínas de baixa densidade

HDL colesterol: colesterol contido nas lipoproteínas de alta densidade

Fonte: SBC, 2001; NCEP, 2001.

1.2.2 Consequências das dislipidemias

A hipercolesterolemia desencadeia aterogênese, podendo produzir isquemia miocárdica por redução do fluxo sanguíneo secundária a aterosclerose coronariana. Estudos epidemiológicos em populações humanas descrevem a relação entre os níveis de LDL colesterol e aterosclerose (WILSON et al., 1998). Estudos populacionais demonstraram que o valor do colesterol total é um bom indicador dos níveis de LDL colesterol. O Framingham Heart Study (WILSON et al., 1998), o Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) (STAMLER et al., 1986) e o Lipid Research Clinics (LRC) trial (LRC-CPPTI, 1984; LRC-CPPTII, 1984) demonstraram uma relação direta entre os níveis de LDL colesterol ou do colesterol total com a taxa de novos eventos de doença coronariana em homens e mulheres sem história pregressa de doença cardiovascular. Elevações do colesterol também estão relacionadas a recorrência de eventos coronarianos em indivíduos com doença aterosclerótica coronariana manifesta. Qualquer valor acima de 100 mg/dL parece ser aterogênico. Estudos de diferentes populações demonstram que grupos com maiores níveis de colesterol apresentam mais aterosclerose e doença

aterosclerótica coronariana quando comparados com aqueles que têm níveis mais baixos (MCGILL, 1968; KEYS, 1980; KEYS et al., 1984).

A maior complicação secundária a elevação do colesterol total, do LDL colesterol e diminuição do HDL colesterol é a aterosclerose coronariana prematura e consequente doença arterial coronariana (HENRY et al., 1998; MEHTA et al., 2002). Em indivíduos não infectados pelo HIV, a doença aterosclerótica coronariana é uma das principais causas de mortalidade em países em desenvolvimento ou desenvolvidos (NCEP, 2001; SBC, 2001). Em pacientes infectados pelo HIV, o risco cardiovascular imposto pelas dislipidemias, a longo prazo, é objeto de pesquisa em vários estudos, que apresentam resultados conflitantes, não estando ainda bem estabelecido (PENZAK, CHUCK, 2000; DAVID et al., 2002; BARBARO, 2003a; BARBARO et al., 2003; HADIGAN et al., 2003; RHEW et al., 2003; SAVES et al., 2003; HSUE, WATERS, 2005; STEIN, 2005).

Ainda não há evidências definitivas de que os distúrbios dos lípides associados a terapia antirretroviral resultará em aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular (KLEIN et al., 2002; BOZZETTE et al., 2003). Alguns autores relatam que as dislipidemias relacionadas ao tratamento do HIV aumentam a tendência a aterogênese, particularmente quando combinadas com outras alterações metabólicas associadas a esta terapia (RICKERTS et al., 2000; HOLMBERG et al., 2002; CURRIER et al., 2003; DUBE, FENTON, 2003; DUBE et al., 2003; FRIIS-MOLLER et al., 2003; HAJJAR et al., 2005; HSUE, WATERS, 2005; STEIN, 2005).

1.2.3 Estratificação do risco cardiovascular e tratamento do paciente portador de dislipidemia

O LDL colesterol é fator causal e independente de aterosclerose sobre o qual devemos agir para diminuir a morbi-mortalidade cardiovascular. A prevenção deve ser baseada no risco absoluto de eventos coronarianos, realizada através da somação de fatores de risco para aterosclerose (NCEP, 2001; SBC, 2001).

Os valores ideais dos lípides sanguíneos de cada paciente dependem da estratificação individual do risco cardiovascular avaliado pela presença de fatores de risco modificadores do LDL colesterol (Quadro 1) (NCEP, 2001; SBC, 2001).

Quadro 1 - Fatores de risco para aterosclerose que modificam as metas de LDL colesterol

- Fumo
- Hipertensão arterial sistêmica (PA \geq 140/90 mmHg) ou em tratamento medicamentoso
- HDL colesterol* < 40 mg/dL
- Diabetes melito (diabéticos são considerados como portadores de aterosclerose)
- Idade (\geq 45 anos para homens e \geq 55 anos para mulheres)
- História familiar precoce de aterosclerose (parentes de primeiro grau < 55 anos para homens e < 65 anos para mulheres)
- HDL colesterol* > 60 mg/dL é considerado como fator protetor devendo ser descontado um fator de risco da soma

*HDL colesterol: colesterol contido nas lipoproteínas de alta densidade.

Fonte: SBC, 2001.

Os pacientes portadores de dislipidemias são classificados em baixo, médio ou alto risco de desenvolver doença aterosclerótica em dez anos, de acordo com a presença dos fatores de risco modificadores do LDL colesterol e as metas a serem atingidas dependem desta classificação (NCEP, 2001; SBC, 2001).

Todos os indivíduos dislipidêmicos devem ser submetidos à mudança do estilo de vida, tais como: dieta, exercício físico, abstenção do fumo, perda de peso e em situações especiais devem utilizar medicamento hipolipemiante (NCEP, 2001; SBC, 2001).

1.2.4 Dislipidemias em pacientes portadores de HIV/aids

A infecção pelo HIV, por si só, causa alterações metabólicas como diminuição do colesterol plasmático e do LDL colesterol, aumento do triglicérido e do VLDL colesterol. Antes da introdução da HAART, já havia sido relatado aumento nos níveis de triglicéridos, diminuição do HDL colesterol e colesterol total, que ocorrem com a progressão da doença (GRUNFELD et al., 1989; SHOR-POSNER et al., 1993; SPOSITO et al., 1997; JAIN et al., 2001; DUBE, FENTON, 2003). Entretanto após a introdução da HAART, como terapia padrão, houve um aumento crescente de relatos de alterações metabólicas, nessa população (CARR et al., 1998a; HENRY et al., 1998; BEHRENS et al., 1999; PERIARD et al., 1999; SAFRIN, GRUNFELD, 1999; SCHMIDT et al., 1999; CARR, COOPER, 2000; CARR et al., 2000; TSIODRAS et al., 2000; CARAMELLI et al., 2001; JAIN et al., 2001; KILBOURNE et al., 2001; ESTRADA et al., 2002a; ESTRADA

et al., 2002b; SAVES et al., 2002; SMITH, 2002; BARBARO et al., 2003; BARBARO, KLATT, 2003; DUBE, FENTON, 2003; FORRESTER, GORBACH, 2003; FRIIS-MOLLER et al., 2003; HUI, 2003; TANWANI, MOKSHAGUNDAM, 2003; KORTHUIS et al., 2004; MONIER, WILCOX, 2004; MONTESSORI et al., 2004; ALBUQUERQUE et al., 2005; JÚNIOR et al., 2005; TROIAN et al., 2005; VALENTE et al., 2005; TIEN et al., 2006).

Após uma década de HAART, a dislipidemia passou a ser considerada como distúrbio metabólico comum, emergente e importante que afeta os pacientes recebendo terapia antirretroviral (DUBE, FENTON, 2003; DUBE et al., 2003; DORE, COOPER, 2006). A maioria dos estudos evidenciou associação entre o uso de inibidores de protease e alterações lipídicas, entretanto, outras classes de drogas, tais como os inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeos e os inibidores da transcriptase reversa não análogos dos nucleosídeos também foram associados, porém com menor frequência destas alterações (MARTINEZ, GATELL, 1999; PERIARD et al., 1999; HEATH et al., 2002; FRIIS-MOLLER et al., 2003; FONTAS et al., 2004).

Pacientes em uso de HAART podem apresentar hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e/ou diminuição do HDL colesterol, podendo ser causadas ou agravadas pelos inibidores da protease, por um mecanismo ainda não bem definido (KAUL et al., 1999; PERIARD et al., 1999; SBC, 2001; SHEVITZ et al., 2001; DUBE, FENTON, 2003; DUBE et al., 2003). O ritonavir isolado ou em combinação com saquinavir tem sido mais fortemente associado com dislipidemias em comparação a outros inibidores da protease (KAUL et al., 1999; PERIARD et al., 1999; PENZAK, CHUCK, 2000; DUBE, FENTON, 2003; DUBE et al., 2003).

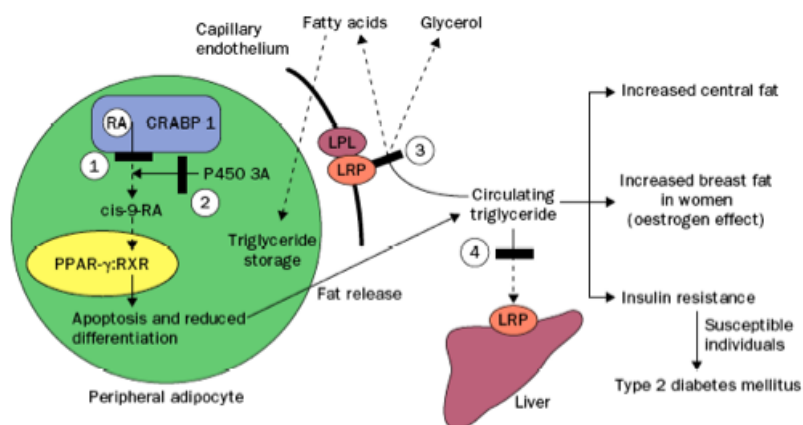
As anormalidades lipídicas acontecem tão logo se inicia a terapia com os inibidores da protease, com alterações já no primeiro mês (KAUL et al., 1999). Alterações significativas podem ser vistas na primeira semana (PENZAK, CHUCK, 2000), não são atenuadas ao longo do tempo (PERIARD et al., 1999) e reverterem após a suspensão dos mesmos (MARTINEZ et al., 1999). Walli et al. (1998) descreveram que a duração do tratamento apresenta relação com aumento do colesterol total, mas não se relaciona com elevação dos triglicerídeos. SCHMIDT ET AL (1999). não encontraram correlação estatisticamente significativa entre qualquer alteração lipídica e a duração do tratamento com HAART.

Os inibidores da protease têm ação específica nos lípides sanguíneos, independente do seu efeito na replicação viral. Os fatores de risco que podem predispor a hiperlipidemia associada ao uso de inibidores da protease ainda não foram identificados de forma conclusiva. Nenhum dos seguintes fatores foi associado ao colesterol elevado: valor do colesterol e triglicerídeo antes de iniciar a terapia com inibidores da protease, gênero, idade, raça, log CD4+, log HIV-RNA (carga viral), índice de massa corpórea e inibidores da protease específico. Idade e gênero masculino foram associados à elevação do triglicerídeo (PENZAK, CHUCK, 2000).

1.2.5 Etiopatogenia das dislipidemias secundárias aos inibidores da protease

Alguns autores sugerem que exista uma homologia entre o sítio catalítico da protease do HIV-1 onde se liga o inibidor da protease e regiões de duas proteínas envolvidas no metabolismo lipídico, a "cytoplasmatic retinoic-acid binding protein type-1 (CRABP-1) e a low density lipoprotein-receptor-related protein" (LRP). De acordo com esta hipótese, os inibidores da protease inibem a CRABP-1 e se ligam a LRP, resultando em hiperlipidemia. Ocupando o sítio da CRABP-1, os inibidores da protease inibem a ligação do ácido retinóico, anulando seu papel e com isto reduzindo a diferenciação e aumentando a apoptose de adipócitos periféricos. Estes fenômenos levam a hiperlipidemia por redução do armazenamento periférico e aumento da liberação de lípides na circulação (Figura 1) (CARR et al., 1998; MARTINEZ, GATELL, 1999; SBC, 2001).

Figura 1 - Mecanismo proposto através do qual os inibidores de protease induziriam a lipodistrofia, hiperlipidemia, obesidade central, hipertrofia da mama e resistência à insulina.



Fonte: Carr et al., 1998b.

Uma das funções do LRP é interagir com a lipase lipoprotéica, promovendo acúmulo de ácidos graxos livres dentro dos adipócitos. O LRP ainda se liga as VLDL e quilomicrons remanescentes. A inibição do LRP pode prejudicar a entrada de quilomicrons no fígado e o clareamento de triglicérides, resultando em hiperlipidemia e hipoteticamente em adiposidade central (HRUZ et al., 2001).

A descontinuação dos inibidores da protease reverte as alterações metabólicas produzidas por eles (SHEVITZ et al., 2001; DUBE, FENTON, 2003), o que reforça a hipótese da ação direta desta classe de droga sobre o metabolismo lipídico (MARTINEZ et al., 1999).

1.3 Prevalência das dislipidemias em pacientes portadores de HIV/aids

Estimativas de prevalência das dislipidemias em pacientes portadores de HIV/aids apresentam ampla variação, em diferentes estudos. A comparação desses resultados apresenta algumas limitações devido às diferenças metodológicas. Estima-se que 15% a 30% dos pacientes infectados pelo HIV apresentam dislipidemia e que 60% dos pacientes infectados pelo HIV que utilizam inibidores de protease apresentam esta alteração metabólica (CAMELLI et al., 2001), sendo mais frequentes em homens (SHEVITZ et al., 2001). Em um ano de tratamento, a prevalência das dislipidemias em pacientes infectados com o HIV tratados com inibidores de protease ultrapassa 50% (MARTINEZ, GATELL, 1999).

No Brasil, Caramelli et al. (2001) evidenciaram elevação do colesterol total (> 200 mg/dL) e dos triglicérides (> 200 mg/dL) em 43% e 53% de trinta pacientes portadores de HIV/aids depois da introdução de inibidores de protease, respectivamente. Sessenta por cento dos pacientes apresentavam elevações do colesterol total ou dos triglicérides. Albuquerque et al. (2005) evidenciaram colesterol total ≥ 200 mg/dL em 33% dos pacientes, LDL colesterol ≥ 100 mg/dL em 61% dos pacientes, triglicérides ≥ 150 mg/dL em 46% dos pacientes e HDL colesterol menor que 40 mg/dL em 65% de 257 pacientes portadores de HIV/aids, sendo que 93% destes (238 pacientes) estavam em uso de terapia antirretroviral (224 pacientes tratados com inibidores de protease associados a inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo e 14 pacientes tratados com inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo de forma isolada).

Realizamos uma revisão da literatura para identificar trabalhos publicados que avaliaram a prevalência das dislipidemias em pacientes portadores de HIV/aids em uso de

terapia antirretroviral. Utilizamos as bases de dados da Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE) e da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). As palavras-chaves utilizadas foram: “aids”, “dislipidemia”, “dyslipidemia”, “hiperlipemia”, “hyperlipidaemia”, “hiperlipidemia”, “HIV”, “hyperlipidemia”, “lipides abnormalities”, “prevalence” e “prevalência”. Consideramos elegíveis, os trabalhos publicados a partir do ano de 1995, período que coincide com o início da HAART, independentemente do número de casos analisados, da metodologia utilizada para avaliação dos lípides sanguíneos e dos valores de corte para determinação de dislipidemia. Analisamos o número de casos avaliados, o país onde o estudo foi conduzido, o período de avaliação, a população estudada, os critérios de definição de dislipidemias e a prevalência dos diferentes tipos de dislipidemias (hipercolesterolemia isolada, hipertrigliceridemia isolada, diminuição do HDL colesterol, dislipidemias mistas ou qualquer alteração do perfil lipídico).

A Tabela 3 apresenta um sumário de artigos publicados, entre 1998 e 2006, sobre prevalência de dislipidemias em adultos, portadores de HIV/aids, em tratamento com drogas antirretrovirais. A maioria dos estudos foi conduzida em países desenvolvidos, sobretudo nos EUA e em países da Comunidade Europeia. Na América Latina as publicações são relativas a estudos conduzidos no Brasil e no México.

Nesta revisão, a prevalência de dislipidemias variou amplamente, indo desde 17% até cerca de 90%, nos grupos estudados, possivelmente refletindo diferentes cenários epidemiológicos. A maioria dos pacientes estava em uso de inibidor de protease, exceto no estudo de Pujari et al. (2005), conduzido na Índia, onde os pacientes não usaram essa classe de antirretrovirais. A maioria dos estudos foi conduzida, predominantemente, em pacientes do sexo masculino.

As comparações entre os resultados de prevalência de dislipidemia, obtidos em diferentes trabalhos, entretanto, devem ser feitas com cautela, levando em consideração diferenças metodológicas nos estudos. O local de recrutamento dos pacientes, bem como os critérios de inclusão de casos não estão explicitados em alguns dos estudos (HENRY et al., 1998; TROIAN et al., 2005). Houve uma ampla variação no tamanho da amostral, com casuísticas variando de menos de 50 pacientes, até estudos com avaliação de quase 8 mil pacientes (BEHRENS et al., 1999; FRISS-MOLLER et al., 2003).

Tabela 3 - Prevalência de dislipidemias em pacientes adultos portadores de HIV/aids em tratamento com HAART.

Autores, ano de publicação	n	País	Período de estudo	HAART	Prevalência de dislipidemias	Prevalência de alterações do CT (ponto de corte)	Prevalência de alterações do LDL (ponto de corte)	Prevalência de alterações do HDL (ponto de corte)	Prevalência de alterações do TG (ponto de corte)
Henry, 1998	124	EUA	ND	IP	33%	ND	ND	ND	ND
Behrens, 1999	38	Alemanha	ND	IP	71%	18% (>200mg/dL)	ND	ND	44% (>200mg/dL)
Carr, 1999	104	Australia	1998	IP	74%	61% (>5.5mmol/L)	ND	25% (<0.9mmol/L)	50% (>2.0mmol/L)
Periard, 1999	93	Suíça	1998	IP	ND	44% (>6.2mmol/L)	ND	ND	ND
Schmidt, 1999	98	Alemanha	ND	IP	57%	24%	ND	ND	33%
Tsiodras, 2000	221	EUA	1993-1998	IP	ND	60% (>240mg/dL)	ND	ND	75% (>500mg/dL)
Caramelli, 2001	30	Brasil	ND	IP	60%	43% (>200mg/dL)	ND	ND	53% (>200mg/dL)
Kilbourne, 2001	881	EUA	1999-2000	87% HAART	17%	ND	ND	ND	ND
Saves, 2002	614	França	1997-1999	IP	ND	57% (≥5.5mM)	59% (≥3.4mM)	22% (<0.9mM)	28% (≥2.2mM)
Barbaro, 2003	776	Itália	1999	IP	ND	23% (>200mg/dL)	ND	ND	62% (>170mg/dL)
Friss-Moller, 2003	7.74 9	Dinamarca	1999-2001	IP	ND	27% (≥240mg/dL)	ND	27.1% (≤35mg/dL)	40% (≥200mg/dL)
Albuquerque, 2005	238	Brasil	ND	224 com IP	ND	33% (>200mg/dL)	61% (>100mg/dL)	65% (<40mg/dL)	46% (>150mg/dL)
Pujari, 2005	150	Índia	2003	d4T/3TC/NVP	ND	41,3% (≥200mg/dL)	30,7% (≥130mg/dL)	26% (<40mg/dL)	44,7% (≥150mg/dL)
	30	Índia	2003	ZDV/3TC/NVP	ND	40% (≥200mg/dL)	26,7% (≥130mg/dL)	26,7% (<40mg/dL)	43,3% (≥150mg/dL)
Troian, 2005	151	Brasil	ND	ND	87,4%	ND	ND	ND	ND
Valerio, 2005	142	França	1999-2002	IP	ND	17% (≥6.2mmol l ⁻¹)	ND	63% (≤1mmol l ⁻¹)	49% (≥2.3mmol l ⁻¹)
Castro-Sansores, 2006	211	México	ND	ND	44%	20% (≥200mg/dL)	ND	ND	38% (≥200mg/dL)

CT: colesterol total, HAART: *highly active antiretroviral therapy*, HDL: lipoproteína de alta densidade, IP: inibidores da protease, LDL: lipoproteína de baixa densidade, TG: triglicéridos, ND: não disponível, NVP: nevirapina, ZDV: zidovudina, 3TC: lamivudina, d4T: stavudina.

Os parâmetros utilizados para definição de dislipidemia, também variaram muito entre os estudos analisados. A escolha de pontos de cortes mais próximos dos valores normais aumenta a capacidade de detectar indivíduos com alterações dislipêmicas, com potencial perda de especificidade.

Henry et al. (1998), Kilbourne et al. (2001) nos EUA e Troian et al. (2005) no Brasil, evidenciaram dislipidemia em 33%, 17% e 87,4%, respectivamente, dos pacientes em uso de HAART, mas não apresentaram os valores utilizados para a definição de dislipidemia. Behrens et al. (1999), Caramelli et al. (2001), Bárbaro et al. (2003), Albuquerque et al. (2005), Pujari et al. (2005) e Castro-Sansores (2006) utilizaram 200 mg/dL como limite de corte para colesterol total, enquanto, Periard et al. (1999), Tsiodras et al. (2000), Friss-Moller et al. (2003) e Valério et al. (2005) utilizam o valor de 240 mg/dL. HDL menor que 40 mg/dL e/ou triglicérides maior que 200 mg/dL foram os limites de corte mais frequentemente utilizado em várias casuísticas. Entretanto, alguns autores utilizaram, para avaliação de triglicérides, pontos de corte entre 150 mg/dL e 170 mg/dL (ALBUQUERQUE et al., 2005; PUJARI et al., 2005; CARR et al., 1999; BARBARO et al., 2003). Já Tsiodras et al. (2000) utilizaram valores bem superiores (> 500 mg/dL) como limite de corte para estabelecer a prevalência de alterações de triglicérides em pacientes HIV/aids. Apesar das diferenças metodológicas, a maioria dos estudos analisados evidenciou elevada frequência de dislipidemia em pacientes HIV/aids, em uso de terapia antirretroviral, sinalizando para risco de doenças cardiovasculares futuras.

2 JUSTIFICATIVA

As dislipidemias isoladas ou mistas são comuns em pacientes portadores de HIV/aids em uso regular de terapia antirretroviral e têm como consequências a elevação do risco de doenças cardiovasculares (SBC, 2001; DUBE et al., 2003; RHEW et al., 2003). Preconiza-se que a avaliação do perfil lipídico deva ser realizada de rotina para todos os indivíduos antes de iniciar a HAART, um mês após o início e, posteriormente, a cada três a seis meses de forma regular (DUBE et al., 2003), mas provavelmente esta recomendação não é seguida em vários serviços que tratam portadores de HIV/aids.

Estima-se que no Brasil as dislipidemias sejam eventos frequentes entre os pacientes em uso de HAART (CARAMELLI et al., 2001; ALBUQUERQUE et al., 2005). Entretanto, até o presente, as poucas avaliações de prevalência dessas alterações estão restritas a pacientes de serviços de referências localizados nas regiões sul e sudeste do Brasil.

Em Goiás, o Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad, da Secretaria de Estado da Saúde, é referência para tratamento de pacientes portadores de HIV/aids, de acordo com as recomendações para a terapia antirretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV, preconizadas pelo Programa Nacional de DST/aids do Ministério da Saúde (MS, 2006b). Este centro de referência é responsável pela notificação e atendimento da maioria dos casos de aids do Estado de Goiás (TURCHI, 2002). Atualmente existe cerca de 1.500 pacientes em uso de terapia antirretroviral cadastrados na farmácia central do HDT. Até o presente, não se conhece a prevalência de dislipidemias nessa população e estima-se que a maioria dos pacientes em uso HAART não foi submetida, de forma rotineira, à avaliação do perfil lipídico.

Estudos de prevalência das alterações do perfil lipídico podem gerar informações relevantes para a elaboração de estratégias e/ou políticas de avaliação e estratificação do risco visando o aprimoramento do manejo clínico-terapêutico e a redução dos riscos de doenças cardiovasculares futuras, nos pacientes em uso de terapia antirretroviral.

3 OBJETIVOS

Estimar a prevalência e os fatores de risco associados às dislipidemias em pacientes portadores de HIV/aids em uso de terapia antirretroviral, cadastrados no serviço de dispensação de medicamentos antirretrovirais do Hospital de Doenças Tropicais do Estado de Goiás Dr. Anuar Auad, da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás.

4 RESULTADOS

Os resultados da presente dissertação são apresentados na forma de um artigo científico a ser publicado em periódico especializado.

Título: Prevalência e fatores de risco para dislipidemias em pacientes portadores de HIV/aids em uso de terapia antirretroviral, em Goiânia-Goiás.

Introdução

A terapia antirretroviral de alta potência (HAART) torna as manifestações clínicas decorrentes da infecção pelo HIV menos frequentes, retarda o desenvolvimento da aids, melhora substancialmente o prognóstico e a qualidade de vida dos indivíduos que vivem com o HIV por reduzir a carga viral e possibilitar a reconstituição do sistema imunológico do paciente (DETELS et al., 1998; PALELLA et al., 1998; HOGG et al., 1999). A supressão da carga viral plasmática para valores inferiores a 50 cópias/mL acompanhada de aumento da contagem de linfócitos T-CD4⁺ são associados a resolução de infecções e diminuição do risco de novas doenças oportunistas com subsequente redução da morbidade e mortalidade (EGGER et al., 2002; ENANORIA et al., 2004; SIMON et al., 2006).

Ao longo de dez anos de HAART, a tendência de redução da morbimortalidade dos pacientes com HIV/aids, tem sido acompanhada pelo aparecimento de efeitos colaterais e toxicidades em vários órgãos, que não eram evidentes no passado (CARR, COOPER, 2000; SHEVITZ et al., 2001; BARBARO, 2003; DORE, COOPER, 2006; SIMON et al., 2006). As alterações metabólicas como as dislipidemias, a resistência à insulina, a hiperglicemia e a redistribuição da gordura corporal ou síndrome lipodistrófica são exemplos clássicos desta situação (SHEVITZ et al., 2001; MONTESSORI et al., 2004). O aparecimento de efeitos colaterais diminui a adesão ao tratamento (D'ARMINIO MONFORTE et al., 2000) e a exposição de longa data às dislipidemias, nesta população, pode aumentar o risco de doenças cardiovasculares (PENZAK, CHUCK, 2000; DAVID et al., 2002; HADIGAN et al., 2003; RHEW et al., 2003; SAVES et al., 2003; HAJJAR et al., 2005; STEIN, 2005; CARAMELLI et al., 2006).

No Brasil, em 1991, foi iniciada a implantação da política de acesso aos antirretrovirais com o fornecimento da zidovudina e em 1996, houve expansão desta política, permitindo acesso universal e gratuito à terapia antirretroviral de alta potência, aos

portadores de HIV/aids. Atualmente, cerca de 170 mil pacientes estão em tratamento com antirretrovirais, distribuídos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (GRANGEIRO et al., 2006). A análise do impacto da HAART no Brasil tem evidenciado, de forma semelhante ao descrito em países desenvolvidos, uma importante redução de doenças oportunistas, com consequente redução das internações hospitalares e da mortalidade por aids (SARACENI et al., 2005; DOURADO et al., 2006; PEREIRA et al., 2007). Entretanto, relatos de efeitos adversos e alterações metabólicas associadas ao uso de antirretrovirais têm sido descritos com frequência crescente, nos últimos anos (CARAMELLI et al., 2001; ALBUQUERQUE et al., 2005; HAJJAR et al., 2005; TROIAN et al., 2005; CARAMELLI et al., 2006).

Estima-se que no Brasil as dislipidemias sejam eventos frequentes entre os pacientes em uso de HAART, entretanto, até o presente, os poucos estudos publicados sobre a prevalência destas alterações, no Brasil, foram conduzidos em pacientes na região sul e sudeste (CARAMELLI et al., 2001; ALBUQUERQUE et al., 2005; TROIAN et al., 2005). O presente estudo foi delineado com o objetivo de estimar a prevalência e avaliar fatores associados às dislipidemias, em pacientes HIV/aids, em tratamento com terapia antirretroviral, em um serviço de referência, no município de Goiânia- Goiás.

Material e métodos

Foram recrutados para o estudo os pacientes com idade superior a dezenove anos, portadores de HIV/aids, em uso de terapia antirretroviral, há pelo menos 30 dias, cadastrados no serviço de dispensação de medicamentos do Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT), na cidade de Goiânia-Goiás. O HDT é um hospital público, vinculado à Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (SES), integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS), referência no atendimento de pacientes portadores de HIV/aids no Estado.

A investigação foi delineada como um estudo de prevalência com amostragem por conveniência. O tamanho da amostra foi estabelecido levando-se em conta os dados disponíveis de estimativas de prevalências de dislipidemias em pacientes em uso de HAART (DUBE et al., 2003). O cálculo do tamanho da amostra foi realizado para detectar prevalências iguais ou maiores que 40%, entre os pacientes em uso de terapia antirretroviral, com precisão de 10% (n=93 pacientes). Estimou-se um percentual de recusas ou inelegibilidade de 20%, resultando em 111 pacientes. A captação dos casos foi realizada durante os meses de novembro de 2005 a janeiro de 2006.

Os pacientes foram informados e convidados a participar da pesquisa quando compareceram ao guichê de entrega de medicamentos. Aqueles que concordaram em participar foram encaminhados para um local apropriado, preservando a privacidade dos sujeitos, para esclarecimentos adicionais, assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A) e entrevista (Apêndice B). Foram excluídos, através de entrevista, os pacientes com história de doença oportunista diagnosticada há menos de dois meses ou com início há mais tempo, mas sem resolução clínica neste mesmo período.

Todos os participantes foram submetidos à entrevista estruturada, pelo pesquisador principal, contendo informações sócio-demográficas e clínicas. Utilizou-se, também, como fonte de dados o registro de controle de dispensação de medicação antirretroviral e o prontuário clínico dos participantes, para obtenção de informações sobre tempo de uso de antirretrovirais, contagem de linfócitos T-CD4+, quantificação da carga viral do HIV-1 e avaliação prévia do perfil lipídico. Para efeito de análise, a quantificação da carga viral foi classificada em detectável e indetectável. A contagem de linfócitos T-CD4+ foi categorizada em >350 e em ≤ 350 células/mm³. Quando disponível mais de uma avaliação laboratorial escolhia-se aquela com menor intervalo de tempo decorrido entre a coleta de sangue e a realização da entrevista.

Após a entrevista, os pacientes foram orientados de acordo com diretrizes brasileiras de dislipidemias da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2001) e encaminhados para determinação do perfil lipídico, em sangue periférico. O perfil lipídico foi obtido em indivíduos com quadro metabólico estável (SBC, 2001), através da dosagem do colesterol total (CT), colesterol contido nas lipoproteínas de alta densidade (HDL) e triglicerídeos (TG) por método enzimático automatizado. Os valores do colesterol contido nas lipoproteínas de baixa densidade (LDL) foram estimados através da equação de Friedwald, para indivíduos com triglicerídeos ≤ 400 mg/dL. Os lípides sanguíneos foram classificados em variáveis categóricas e considerou-se dislipidemias as situações que demonstravam CT maior ou igual a 240 mg/dL, LDL maior ou igual a 160 mg/dL, TG maior que 200 mg/dL e/ou HDL menor que 40 mg/dL (NCEP, 2001; SBC, 2001). Para avaliação de risco cardiovascular, calculou-se o índice de Castelli I através da razão: colesterol total/HDL colesterol e considerou-se risco aumentado as situações com índice de Castelli I $> 5,1$ para homens e $> 4,4$ para mulheres (CASTELLI et al., 1983).

Foi construído um banco de dados eletrônico, contendo informações sócio-demográficas e clínicas, para armazenamento e posterior análise estatística, em programa

“*Statistical Package for Social Science*”(SPSS) versão 11.0. Inicialmente, foi realizada análise descritiva das principais características sócio-demográficas, antecedentes de uso de antirretrovirais, antecedentes de diagnóstico e tratamento de dislipidemias. Foram utilizadas as estatísticas descritivas e exploratórias: medidas de tendência central e dispersão para variáveis contínuas; distribuição percentual com respectivos intervalos de confiança para variáveis categóricas, gráfico de caixas e intervalo interquartilico. Foram aplicados teste de χ^2 e teste de Fisher quando necessário, para avaliar as diferenças nas distribuições de frequências. O teste *t* de Student foi utilizado para avaliar diferença entre duas médias e o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para avaliar diferença no tempo de uso entre mais de duas classes de drogas antirretrovirais. Foram calculadas as prevalências de dislipidemias com respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

Para avaliar a associação entre dislipidemias e variáveis de exposição foi realizada uma análise do tipo caso-controle. Os pacientes com dislipidemia foram considerados “casos” e os pacientes sem esta alteração, considerados “controles”. Calculou-se a razão de Odds (OR) e respectivos intervalos de confiança (IC 95%). As variáveis de exposição que apresentaram associação estatisticamente significativa, em análise univariada, com a variável de efeito (presença de dislipidemia), após teste de interação, foram incorporadas ao modelo de regressão logística múltipla, com ajuste simultâneo para as potenciais variáveis de confusão: sexo, idade e tempo de infecção/doença pelo HIV. Foi construído um diagrama de dispersão para avaliar a correlação entre o tempo de uso de inibidores da protease e os níveis séricos de HDL, como variáveis contínuas. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes, para todos os testes utilizados.

O processamento e análise de dados foram realizados no Departamento de Saúde Coletiva do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (Anexo A). O TCLE (Apêndice A) foi obtido de todos os participantes. Todos os pacientes foram comunicados sobre os resultados dos seus exames laboratoriais e, quando necessário, receberam orientações sobre o tratamento.

Resultados

Foram recrutados 113 pacientes, HIV positivos, em uso de terapia antirretroviral, durante o período de estudo. A média de idade dos participantes foi de 39,3 anos (dp=

10,4), variando de 20 a 64 anos, com predomínio de pacientes do sexo masculino (68,1%) e procedente do município de Goiânia (77,0%). Aproximadamente metade (47,0%) dos participantes referia ser solteiro, 52,2% tinham até oito anos de escolaridade e 53,1% relatavam renda mensal de até um salário mínimo. Contagem de linfócito T-CD4+ maior que 350 céls/mL foi evidenciada em 42,4% do pacientes e carga viral indetectável em 51,9% dos participantes (Tabela 1).

O esquema terapêutico mais frequentemente prescrito consistiu na associação de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN) com inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (ITRNN), representando 50,4% da casuística. Logo em seguida, com 42,5%, aparece a associação de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo com inibidores da protease (IP). O uso combinado de três classes de antirretrovirais (ITRN, ITRNN e IP) foi evidenciado em 4,4% dos pacientes (Tabela 2). A maioria dos pacientes (64,6%) estava em uso de três drogas; 25,7% de quatro drogas e 8,0% de cinco ou mais drogas. As drogas mais frequentemente prescritas foram a lamivudina (92,9%), a zidovudina (66,4%) e o efavirenz (49,6%). Cinquenta e cinco pacientes (48,7%) estavam em uso de pelo menos uma droga pertencente à classe dos IP, sendo o ritonavir a mais frequente (32,7%).

A Tabela 3 apresenta as frequências referentes ao conhecimento dos participantes quanto ao seu perfil metabólico. Cerca de 40,0% dos pacientes diziam ter percebido alguma alteração na distribuição da gordura corpórea depois que iniciaram a terapia antiretroviral, sendo o aumento da gordura abdominal a alteração mais frequentemente citada (91,1%). Menos da metade dos pacientes referiu avaliação prévia do perfil lipídico (45,1%), dos quais 47,0% relataram elevação de colesterol e/ou triglicérides. Cerca de 20% dos pacientes que referiram alterações dos lípides sanguíneos estavam em uso de medicação hipolipemiante.

Dos 113 pacientes entrevistados, 97 (85,8%) foram avaliados quanto ao perfil lipídico, estando em uso de drogas antirretrovirais há pelo menos 30 dias. A Figura 1 representa o tempo de uso das diferentes classes de drogas antirretrovirais, em relação à época da dosagem do perfil lipídico. Houve diferença estatisticamente significativa na duração do tempo de uso das três classes de drogas, sendo o tempo de uso de IP, menor que o tempo de uso das duas outras classes de drogas ($p < 0,043$).

A Tabela 4 apresenta o índice de Castelli I, estratificado por gênero, e as distribuições percentuais para as dosagens do perfil lipídico, por estratos, de acordo com a

classificação da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e “*National Cholesterol Education Program*” (NCEP), para os 97 pacientes avaliados. Cerca de 37% dos homens apresentavam índice de Castelli I > 5,1 e 40% das mulheres, índice de Castelli I > 4,4, sinalizando para maior risco de doenças cardiovasculares nesta população.

A avaliação do perfil lipídico demonstrou que a maioria dos pacientes, 66,7% apresentava pelo menos uma alteração laboratorial compatível com o diagnóstico de dislipidemia (Figura 2). A alteração mais frequente foi o baixo nível de HDL colesterol, sendo que 53,7% dos participantes apresentavam valores inferiores a 40 mg/dL. Cerca de 36% dos participantes tinham níveis de triglicérides > 200 mg/dL. Entre as dislipidemias mistas, a associação de HDL colesterol < 40 mg/dL e triglicérido > 200 mg/dL foi a mais encontrada, sendo diagnosticada em 27,4% dos participantes (Figura 3).

Possíveis fatores de risco associados à presença de dislipidemia são apresentados na Tabela 5. Pacientes dislipidêmicos apresentaram média de idade e média de tempo de doença maiores que os pacientes não dislipidêmicos, entretanto estas diferenças não atingiram significância estatística. Casos e controles também não apresentaram diferenças quando comparados em relação: ao sexo, situação imunológica avaliada pela contagem de células T-CD4+ e pela quantificação da carga viral.

Em análise univariada, pacientes em uso de IP e apresentaram um risco 3,4 vezes maior (IC95% 1,4-8,4) de dislipidemia em comparação com os pacientes em uso de esquemas terapêuticos sem IP. Em contrapartida, pacientes em uso de esquemas contendo ITRNN apresentaram menor risco de dislipidemia (OR = 0,3 IC95% 0,1-0,6). Entretanto, foi evidenciada interação estatisticamente significativa ($p < 0,003$) entre essas variáveis de exposição (uso de esquema contendo IP e uso de esquema contendo ITRNN) e a variável de efeito (presença de dislipidemia).

O uso de IP persistiu associado com a presença de dislipidemia, mesmo após ajuste simultâneo para potenciais variáveis de confusão como sexo, idade e tempo de HIV dos participantes (OR_{ajustado}=5,2 IC95% 1,8-14,8) (tabela 6). Não houve correlação entre tempo de uso de IP (em meses) e nível sérico de HDL colesterol ($r = -0,2$; $p = 0,12$) (Figura 4).

Discussão

A presente investigação evidenciou uma elevada prevalência de dislipidemias em pacientes sob terapia antirretroviral em Goiás. Os resultados obtidos apontam para um cenário de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares em uma parcela

significativa dos pacientes HIV/aids nos próximos anos. Desta forma, os benefícios alcançados com o uso da HAART, na última década, podem ser reduzidos caso não sejam adotadas medidas para dimensionar e para minimizar o impacto negativo das doenças cardiovasculares nesta população.

No presente estudo, estimou-se que a maioria (66,7%) dos pacientes apresentava algum tipo de alteração do perfil lipídico. Em uma comparação inicial, esse resultado é concordante com uma vasta literatura internacional que mostra elevada frequência de dislipidemias, com possíveis complicações cardiovasculares futuras, entre os pacientes em uso de terapia antirretroviral (Carr, Cooper, 2000; Barbaro, 2003; Montessori et al., 2004). Entretanto, a infecção pelo HIV/aids, mesmo na ausência de terapia antirretroviral, pode estar associada com mudanças no perfil lipídico (Grunfeld et al., 1989; Rovira et al., 1995; Sposito et al., 1997). As estimativas de prevalência de dislipidemias, associadas com terapia antirretroviral, variam amplamente, desde 17% até quase 90%, em diferentes cenários (Kilbourne et al., 2001; Troian et al., 2005). Alguns estudos apresentam casuísticas pequenas, resultando em estimativas pouco precisas (Behrens et al., 1999; Caramelli et al., 2001).

Os pacientes em uso de terapia hipolipemiante não foram excluídos da análise de prevalência das dislipidemias. Todos estes pacientes apresentavam alguma alteração do perfil lipídico compatível com o diagnóstico de dislipidemia, sugerindo a necessidade de melhor controle clínico, de acordo com recomendações consensuais (NCEP, 2001; SBC, 2001; Dubé, 2003).

As comparações entre os resultados de diferentes estudos de prevalência devem ser feitas com cautela, tendo em vista as diferenças metodológicas, diferenças das populações estudadas, diferenças nos esquemas antirretrovirais utilizados pelos pacientes e as diferenças nos pontos de cortes adotados para definição das alterações do perfil lipídico (Safrin, Grunfeld, 1999). A tendência atual, para fins de manejo clínico, é atingir níveis mais baixos de lípidos sanguíneos, desta forma o ponto de corte para definição de alterações lipídicas é menor (NCEP, 2001; SBC, 2001; Grundy et al., 2004). Entretanto, no presente estudo, optou-se por utilizar critérios mais conservadores, com limites de cortes mais altos para definição de dislipidemia, garantindo maior especificidade aos resultados. As estimativas de alterações do perfil lipídico seriam ainda mais elevadas, na presente casuística, caso tivesse sido adotado pontos de cortes mais baixos.

Até o momento, poucos estudos de prevalência de dislipidemias conduzidos no Brasil, foram publicados. Na nossa casuística, o HDL baixo foi a alteração mais frequente (53,7% abaixo de 40 mg/dL), seguida da elevação dos triglicerídeos (36,1% acima de 200 mg/dL). Aproximadamente 40% dos pacientes apresentavam índice de Castelli I elevado, sinalizando para o aumento do risco de doença aterosclerótica cardiovascular, nessa população (Castelli et al., 1983; Wilson et al., 1998). Albuquerque et al. (2005) avaliaram 238 pacientes predominantemente em uso de IP e encontraram HDL baixo em 65% dos pacientes e hipertrigliceridemia em 46% destes, utilizando pontos de corte diferentes dos utilizados em nosso estudo (Albuquerque et al., 2005). Caramelli et al. (2001) encontraram CT > 200 mg/dL, triglicerídeos > 200 mg/dL em 43% e 53%, respectivamente, em uma amostra de 30 brasileiros em uso de HAART (Caramelli et al., 2001).

Diferentes drogas antirretrovirais podem estar associadas à alterações no perfil lipídico. Vários estudos têm demonstrado a associação entre o uso de IP e dislipidemias. A prevalência e o grau de anormalidade lipídicas, entretanto, variam com as diferentes drogas, dentro de uma mesma classe e, possivelmente, com a duração do tratamento (Carr et al., 1999; Fontas et al., 2004). O presente estudo não foi desenhado para avaliar diferenças entre drogas da mesma classe. De forma semelhante ao descrito por outros autores (Enanoria et al., 2004; Montessori et al., 2004), o uso de inibidores da protease foi associado com a presença de dislipidemias ($OR_{ajustado}=5,2$ IC95% 1,8-14,8), mesmo após o ajuste simultâneo para possíveis variáveis de confusão como sexo, idade e tempo de diagnóstico do HIV/aids. O tempo de uso dos IP não foi incorporado ao modelo de regressão logística. Entretanto não foi evidenciada uma correlação entre o tempo de uso desta classe de drogas e os níveis séricos de HDL colesterol ($p=0,12$). Diferentemente dos nossos resultados, Albuquerque et al. (2005) relataram uma correlação entre duração do uso de IP e níveis de HDL colesterol.

A associação entre o uso de ITRNN e dislipidemias é bastante controversa. Um crescente número de relatos sugere que essa classe de drogas possa provocar aumento dos lípides (Friis-Moller et al., 2003; Fontas et al., 2004; Manfredi et al., 2005; Rimland et al., 2006). De forma semelhante aos nossos resultados, Matthews et al. (2000) não evidenciaram aumento do colesterol total e de triglicerídeos em pacientes em uso de ITRNN (Matthews et al., 2000). Outros autores, evidenciaram um aumento do HDL colesterol em pacientes em uso dessa classe de drogas, o que poderia ter efeito protetor para o desenvolvimento de doenças coronarianas (van der Valk et al., 2001).

Uma das limitações do desenho deste estudo de prevalência é não incorporar a história cumulativa prévia do uso de antirretrovirais. É possível que pacientes em uso de IP, sobretudo aqueles com esquemas de “*booster*” com ritonavir, tenham mais tempo de doença e tenham sido expostos a várias drogas anteriormente, o que poderia interferir no perfil lipídico atual. Para minimizar esse efeito, foi incorporado no modelo de regressão logística, uma estimativa do tempo de infecção pelo HIV/aids, como marcador indireto do tempo de uso de drogas antirretrovirais.

Cabe ressaltar alguns outros aspectos metodológicos relativos ao local de captação dos casos e ao processo de amostragem. Foram recrutados pacientes cadastrados no principal serviço de referência para HIV/aids do Estado de Goiás. Esse Centro de Referência é responsável pela notificação da quase totalidade dos casos de aids no Estado (Turchi, 2002). As drogas antirretrovirais são distribuídas gratuitamente, de acordo com as recomendações preconizadas pelo PN DST/aids do Ministério da Saúde do Brasil (MS, 2006). Este cenário poderia ser considerado como representativo da maioria dos pacientes em uso de HAART em Goiás.

A identificação de cerca de metade (48,0%) dos pacientes com carga viral detectável não permite concluir que estes pacientes estivessem inadequadamente tratados. A avaliação da carga viral é um dos principais parâmetros na monitorização terapêutica. Cerca da metade destes pacientes foram submetidos a mudança no esquema terapêutico após a avaliação da viremia plasmática.

A amostragem foi de conveniência e o recrutamento dos pacientes ocorreu no momento em que estes compareciam ao Centro de Referência, para obtenção da medicação antirretroviral. Essa medicação é liberada mensal ou bimensal, mediante prescrição médica. Com o intuito de minimizar possíveis vieses de amostragem, a captação dos casos foi realizada durante três meses. A determinação do perfil lipídico foi realizada em indivíduos em estado metabólico estável e em laboratório com acreditação para minimizar as variações pré-analíticas e analíticas.

A elevada frequência de dislipidemias juntamente com o desconhecimento, pela maioria dos pacientes, das alterações do seu perfil lipídico, no presente estudo, apontam para a necessidade de adoção de estratégias para avaliação rotineira do risco de doenças cardiovasculares, nesta população. Indicam, também, a necessidade de intervenções para reduzir o risco de doenças cardiovasculares, possibilitando melhor qualidade de vida para os pacientes em uso prolongado de terapia antirretroviral.

Referências

- Albuquerque EM, de Faria EC, Oliveira HC, Magro DO, Castilho LN 2005. High frequency of Fredrickson's phenotypes IV and IIb in Brazilians infected by human immunodeficiency virus. *BMC Infect Dis.* 5: 47.
- Barbaro G 2003. Highly active antiretroviral therapy and the cardiovascular system: the heart of the matter. *Pharmacology.* 69: 177-179.
- Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Korner T, Stoll M, Schmidt RE 1999. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *Aids.* 13: F63-70.
- Caramelli B, de Bernoche CY, Sartori AM, Sposito AC, Santos RD, Monachini MC, Strabelli T, Uip D 2001. Hyperlipidemia related to the use of HIV-protease inhibitors: natural history and results of treatment with fenofibrate. *Braz J Infect Dis.* 5: 332-338.
- Caramelli B, Gualandro D, Giuliano I 2006. Dyslipidemia and AIDS. A big challenge for interdisciplinary medicine. *Int J Atheroscler.* 1: 170-172.
- Carr A, Cooper DA 2000. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet.* 356: 1423-1430.
- Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA 1999. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet.* 353: 2093-2099.
- Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM 1983. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation.* 67: 730-734.
- d'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, Pezzotti P, Antinori A, Phillips AN, Angarano G, Colangeli V, De Luca A, Ippolito G, Caggese L, Soscia F, Filice G, Gritti F, Narciso P, Tirelli U, Moroni M 2000. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. *Aids.* 14: 499-507.
- David MH, Hornung R, Fichtenbaum CJ 2002. Ischemic cardiovascular disease in persons with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 34: 98-102.
- Detels R, Munoz A, McFarlane G, Kingsley LA, Margolick JB, Giorgi J, Schragger LK, Phair JP 1998. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS Cohort Study Investigators. *JAMA.* 280: 1497-1503.
- Dore GJ, Cooper DA 2006. HAART's first decade: success brings further challenges. *Lancet.* 368: 427-428.

Dourado I, Veras MA, Barreira D, de Brito AM 2006. AIDS epidemic trends after the introduction of antiretroviral therapy in Brazil. *Rev Saude Publica*. 40 Suppl: 9-17.

Dube MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, Henry WK, Currier JS, Sprecher D, Glesby MJ 2003. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis*. 37: 613-627.

Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, Costagliola D, D'Arminio Monforte A, de Wolf F, Reiss P, Lundgren JD, Justice AC, Staszewski S, Leport C, Hogg RS, Sabin CA, Gill MJ, Salzberger B, Sterne JA 2002. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 360: 119-129.

Enanoria WT, Ng C, Saha SR, Colford Jr JM 2004. Treatment outcomes after highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 4: 414-425.

Fontas E, van Leth F, Sabin CA, Friis-Moller N, Rickenbach M, d'Arminio Monforte A, Kirk O, Dupon M, Morfeldt L, Mateu S, Petoumenos K, El-Sadr W, de Wit S, Lundgren JD, Pradier C, Reiss P 2004. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *J Infect Dis*. 189: 1056-1074.

Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, Pradier C, Morfeldt L, Mateu S, Law M, El-Sadr W, De Wit S, Sabin CA, Phillips AN, Lundgren JD 2003. Cardiovascular disease risk factors in HIV patient - association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *Aids*. 17: 1179-1193.

Grangeiro A, Teixeira L, Bastos FI, Teixeira P 2006. Sustainability of Brazilian policy for access to antiretroviral drugs. *Rev Saude Publica*. 40 Suppl: 60-69.

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Jr., Stone NJ 2004. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 44: 720-732.

Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN 1989. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*. 86: 27-31.

Hadigan C, Meigs JB, Wilson PW, D'Agostino RB, Davis B, Basgoz N, Sax PE, Grinspoon S 2003. Prediction of coronary heart disease risk in HIV-infected patients with fat redistribution. *Clin Infect Dis*. 36: 909-916.

Hajjar LA, Calderaro D, Yu PC, Giuliano I, Lima EM, Barbaro G, Caramelli B 2005. Cardiovascular manifestations in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Arq Bras Cardiol*. 85: 363-377.

Hogg RS, Yip B, Kully C, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, Montaner JS 1999. Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens. *CMAJ*. 160: 659-665.

Kilbourne AM, Justice AC, Rabeneck L, Rodriguez-Barradas M, Weissman S 2001. General medical and psychiatric comorbidity among HIV-infected veterans in the post-HAART era. *J Clin Epidemiol*. 54 Suppl 1: S22-28.

Manfredi R, Calza L, Chiodo F 2005. An extremely different dysmetabolic profile between the two available nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors: efavirenz and nevirapine. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 38: 236-238.

Matthews GV, Moyle GJ, Mandalia S, Bower M, Nelson M, Gazzard BG 2000. Absence of association between individual thymidine analogues or nonnucleoside analogues and lipid abnormalities in HIV-1-infected persons on initial therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 24: 310-315.

Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JS 2004. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ*. 170: 229-238.

MS 2006. Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Programa Nacional de DST e aids Disponível em:
<http://www.aids.gov.br/main.asp?ViewID=%7BA62BDF6E%2D914A%2D4DF7%2DA10E%2DCE06AB4E26F7%7D¶ms=itemID=%7B0975B4D7%2D9F43%2D4CD2%2DBA50%2D35A715124786%7D;&UIPartUID=%7B585687B3%2DF650%2D459E%2DAC6E%2D23C0B92FB5C4%7D>. Acessado em: 03/11/2006.

NCEP 2001. 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). *JAMA*. 285: 2486-2497.

Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD 1998. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 338: 853-860.

Penzak SR, Chuck SK 2000. Hyperlipidemia associated with HIV protease inhibitor use: pathophysiology, prevalence, risk factors and treatment. *Scand J Infect Dis*. 32: 111-123.

Pereira CC, Machado CJ, Rodrigues Rdo N 2007. Profiles of multiple causes of death related to HIV/AIDS in the cities of Sao Paulo and Santos, Brazil, 2001. *Cad Saude Publica*. 23: 645-655.

Rhew DC, Bernal M, Aguilar D, Iloeje U, Goetz MB 2003. Association between protease inhibitor use and increased cardiovascular risk in patients infected with human immunodeficiency virus: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 37: 959-972.

- Rimland D, Guest JL, Hernandez-Ramos I, Del Rio C, Le NA, Brown WV 2006. Antiretroviral therapy in HIV-positive women is associated with increased apolipoproteins and total cholesterol. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 42: 307-313.
- Rovira E, Belda A, Martinez MD, Gonzalvo F, Pascual JM, Redon J 1995. The prognostic value of plasma triglycerides in human immunodeficiency virus infection. *Rev Clin Esp*. 195: 455-458.
- Safrin S, Grunfeld C 1999. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *Aids*. 13: 2493-2505.
- Saraceni V, da Cruz MM, Lauria Lde M, Durovni B 2005. Trends and characteristics of AIDS mortality in the Rio de Janeiro city after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Braz J Infect Dis*. 9: 209-215.
- Saves M, Chene G, Ducimetiere P, Leport C, Le Moal G, Amouyel P, Arveiler D, Ruidavets JB, Reynes J, Bingham A, Raffi F 2003. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 37: 292-298.
- SBC 2001. III Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Guideline of Atherosclerosis Prevention from Atherosclerosis Department of Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 77 Suppl 3: 1-48.
- Shevitz A, Wanke CA, Falutz J, Kotler DP 2001. Clinical perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome: an update. *Aids*. 15: 1917-1930.
- Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q 2006. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet*. 368: 489-504.
- Sposito AC, Caramelli B, Sartori AM, JA FR 1997. The Lipoprotein Profile in HIV Infected Patients. *Braz J Infect Dis*. 1: 275-283.
- Stein JH 2005. Managing cardiovascular risk in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 38: 115-123.
- Troian MC, Castilhos Cd, Castilhos Md, Bialeski N 2005. Prevalência de síndrome metabólica e dislipidemia em pacientes HIV-positivos em uso de terapia antirretroviral. *J Bras Med*. 89: 31-34.
- Turchi MD. *Situação Epidemiológica da aids no Município de Goiânia*. Seminário sobre Diagnóstico Precoce do HIV. Goiânia. 2002.
- van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, van Leth F, Katlama C, Horban A, Glesby M, Behrens G, Clotet B, Stellato RK, Molhuizen HO, Reiss P 2001. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *Aids*. 15: 2407-2414.

Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB 1998. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 97: 1837-1847.

Tabelas e figuras

Tabela 1 - Características sócio-demográficas e clínicas de 113 pacientes em uso de terapia antirretroviral, em Goiânia.

Variáveis	n (%)
Sexo	
Masculino	77 (68,1)
Feminino	36 (31,9)
Faixa etária (anos)	
20 a 29	22 (19,5)
30 a 39	38 (33,6)
40 a 49	31 (27,4)
≥ 50	22 (19,5)
Município de Residência	
Goiânia	87 (77)
Outros	26 (23)
Estado Civil	
Solteiro	53 (46,9)
Casado	40 (35,4)
Viúvo	4 (3,5)
Desquitado	16 (14,1)
Renda Mensal (salário mínimo)	
≤ 1	60 (53,1)
1 a 3	37 (32,7)
> 3	16 (14,2)
Escolaridade (anos)	
≤ 8 anos de escolaridade	59 (52,2)
> 8 anos de escolaridade	54 (47,8)
Carga viral do HIV-1 ^a	
Indetectável	54 (51,9)
Detectável	50 (48,1)
Contagem de células CD4+ (células/uL) ^b	
< 200	36 (34,0)
200 a 350	25 (23,6)
> 350	45 (42,4)

^a 9 participantes sem informação.

^b 7 participantes sem informação.

Tabela 2 - Frequência de esquemas terapêuticos, de acordo com as classes de drogas, em 113 pacientes em uso de terapia antirretroviral, em Goiânia.

Terapia antirretroviral	n (%)
ITRN + ITRNN	57 (50,4)
ITRN + IP	48 (42,5)
ITRN + ITRNN + IP	5 (4,4)
ITRNN + IP	2 (1,8)
ITRN	1 (0,9)

ITRN: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo

ITRNN: inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo

IP: inibidores de protease

Tabela 3 - Percepção de alterações corpóreas e conhecimento sobre avaliação do perfil lipídico de 113 pacientes em uso de terapia antirretroviral, em Goiânia.

Perguntas e respostas	n (%)
Você notou alguma diferença no seu corpo depois que iniciou o tratamento contra o vírus HIV/aids?	
Sim	45 (39,8)
Não	68 (60,2)
Você já dosou o seu colesterol ou triglicérideo?	
Sim	51 (45,1)
Não	62 (54,9)
Você tem colesterol ou triglicérideo elevado? (n=51)	
Sim	24 (47)
Não	25 (49)
Não sei	2 (3,9)
Você toma algum medicamento para tratar o colesterol ou triglicérideo? (n=24)	
Sim	5 (20,8)
Não	19 (79,2)

Tabela 4 - Prevalência dos estratos do perfil lipídico, de acordo com NECP e índice de Castelli I em 97 pacientes em uso de terapia antirretroviral, em Goiânia.

Variáveis (valores de referência mg/dL)	n	%	Intervalo de Confiança 95%
Colesterol total			
Ótimo (<200)	70	72,2	62,1-80,8
Limítrofe (200-239)	17	17,5	10,6-26,6
Alto (≥ 240)	10	10,3	5,0-18,1
HDL colesterol ^a			
Baixo (<40)	51	53,7	43,1-64,0
Normal (>60)	44	46,3	36,0-56,8
LDL colesterol ^b			
Ótimo (<100)	45	50,6	39,7-61,3
Desejável (100-129)	26	29,2	20,0-40,0
Limítrofe (130-159)	13	14,6	8,0-23,7
Alto (160-189)	3	3,4	0,7-9,5
Muito alto (≥ 190)	2	2,2	0,3-7,9
Triglicerídeos			
Ótimo (<150)	51	52,6	42,2-62,8
Limítrofe (150-200)	11	11,3	5,8-19,4
Alto (201-499)	32	33,0	23,8-43,3
Muito alto (≥500)	3	3,1	0,6-8,8
Índice de Castelli I ^{a, c, d}			
Homens > 5,1	24	36,9	25,5-49,8
Mulheres > 4,4	12	40,0	23,2-59,3

^a 2 pacientes sem informação

^b 8 pacientes sem informação

^c índice de Castelli I = colesterol total/HDL colesterol

^d 65 participantes do sexo masculino e 30 do sexo feminino

Tabela 5 - Análise univariada de fatores associados à presença de dislipidemia em 96 pacientes em uso de terapia antirretroviral, em Goiânia.

Variáveis	Dislipidemia		Odds Ratio (Intervalo de Confiança 95%)	p-valor
	Sim	Não		
Média de idade (anos)	40,6	37,0	-	0,110
Tempo de HIV/aids (meses)	80,0	67,4	-	0,194
Sexo				
Feminino	17	13	1	
Masculino	47	19	1,9 (0,8-4,6)	0,164
Carga viral HIV-1 ^a				
Indetectável	29	16	1	
Detectável	31	14	1,2 (0,6-2,9)	0,655
Contagem de células T-CD4+ (/uL) ^b				
> 350	29	10	1	
≤ 350	32	21	1,9 (0,8-4,8)	0,161
Esquema terapêutico com IP				
Não	25	22	1	
Sim	39	10	3,4 (1,4-8,4)	0,007*
Esquema terapêutico com ITRNN				
Não	36	8	1	
Sim	28	24	0,3 (0,1-0,6)	0,005*
Percepção de alteração da distribuição da gordura corpórea				
Não	33	22	1	
Sim	31	10	2,0 (0,8-5,0)	0,111

^a 6 pacientes sem informação

^b 4 pacientes sem informação

*Associação estatisticamente significativa.

IP: inibidores da protease

ITRNN: inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo

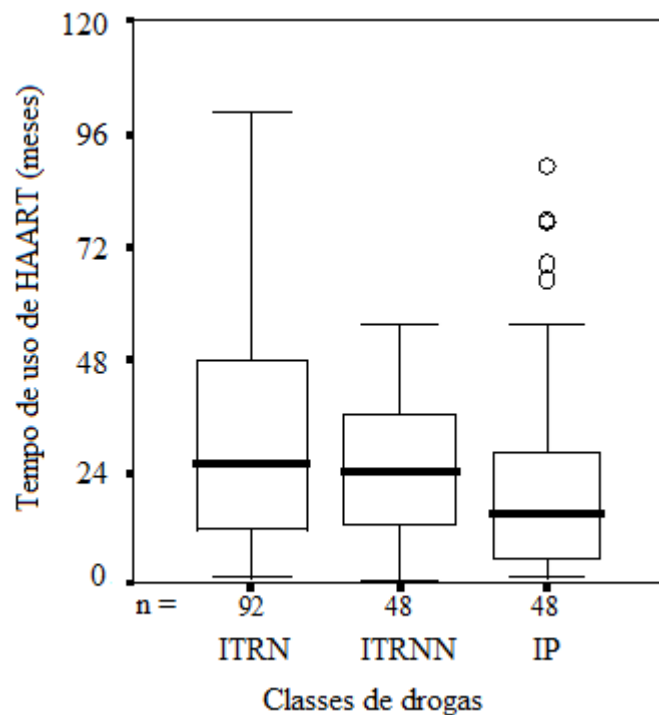
Tabela 6 - Análise de regressão logística múltipla de fatores associados com alteração do perfil lipídico em 96 pacientes em uso de terapia antirretroviral, em Goiânia.

Variáveis	Dislipidemia (%)	OR _{bruto} (IC95%)	OR _{ajustado} (IC95%)	p-valor
Uso de IP	79,6	3,4 (1,4-8,4)	5,2 (1,8-14,8)	0,002*
Sexo masculino	71,2	1,9 (0,8-4,6)	2,7 (1,0-7,6)	0,053
Idade (anos)	-	-	1,0 (1,0-1,1)	0,013*
Tempo de HIV (meses)	-	-	1,0 (1,0-1,0)	0,360

IP: inibidores da protease. Idade e tempo de diagnóstico de HIV/aids foram incluídas no modelo como variáveis contínuas. OR ajustado por sexo, idade e tempo de diagnóstico de infecção por HIV/aids.

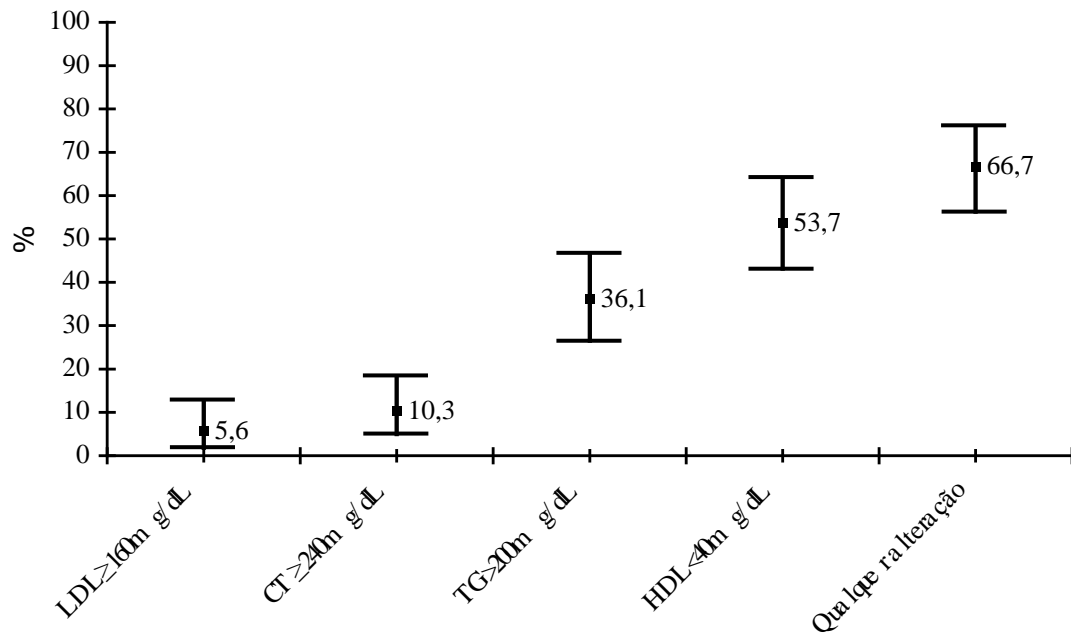
*Associação estatisticamente significativa.

Figura 1 - Distribuição do tempo de uso das diferentes classes de drogas antirretrovirais para 97 indivíduos, em relação à época da dosagem do perfil lipídico.



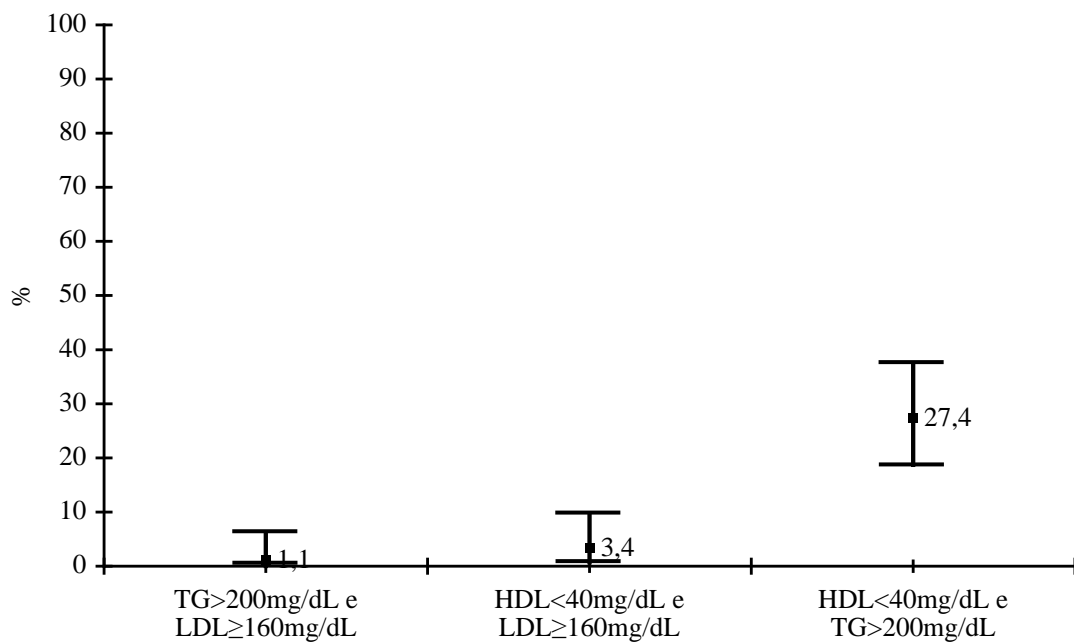
ITRN: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo. ITRNN: inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo. IP: inibidores da protease. As caixas representam os percentis 25% a 75%. As faixas centrais representam a mediana de tempo de uso da classe de droga. Os círculos representam os valores extremos. Kruskal-Wallis; $p=0,043$.

Figura 2 - Prevalência das dislipidemias em 97 pacientes em uso de terapia antirretroviral, em Goiânia.



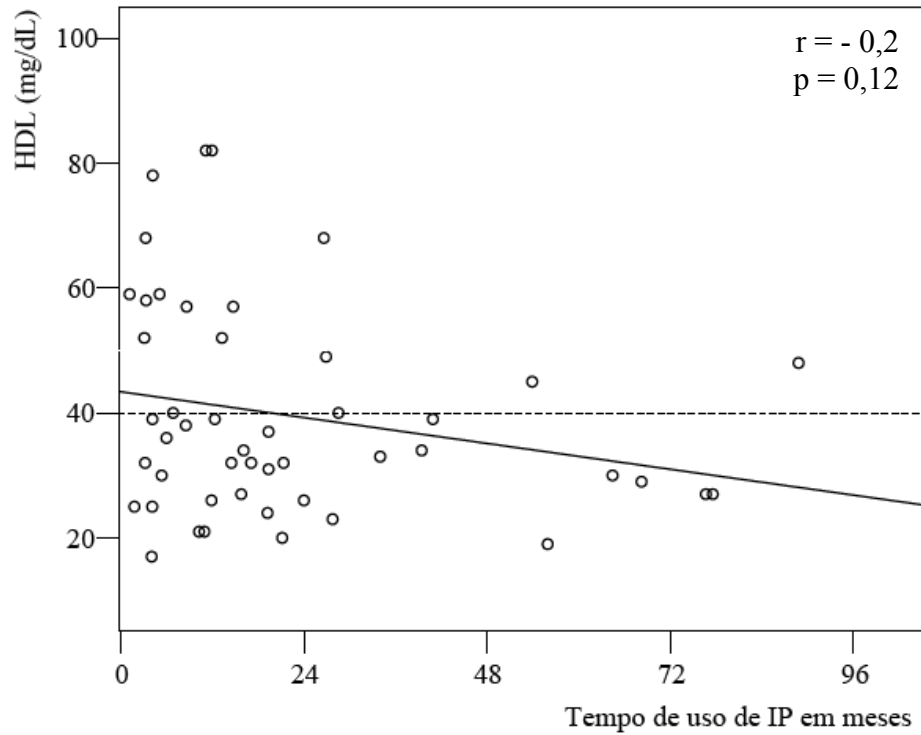
Qualquer alteração: LDL \geq 160 mg/dL ou CT \geq 200 mg/dL ou TG $>$ 200 mg/dL ou HDL $<$ 40 mg/dL
 LDL: lipoproteína de baixa densidade. CT: colesterol total. TG: triglicerídeos. HDL: lipoproteína de alta densidade.

Figura 3 - Prevalência das dislipidemias mistas em 96 pacientes em uso de terapia antirretroviral, em Goiânia.



TG: triglicerídeos. LDL: lipoproteína de baixa densidade. HDL: lipoproteína de alta densidade.

Figura 4 - Correlação entre o tempo de uso de IP (em meses) e nível sérico de HDL colesterol, em 50 pacientes.



HDL: lipoproteína de alta densidade. IP: inibidor de protease. Linha pontilhada indica o ponto de corte para HDL baixo. Linha completa indica regressão linear.

5 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

O presente estudo evidenciou uma elevada prevalência de dislipidemias (66,7%) em pacientes sob terapia antirretroviral, atendidos no principal centro de referência para tratamento dos pacientes HIV/aids, em Goiás. Atualmente, cerca de 1500 pacientes estão cadastrados para receber medicação antirretroviral, de acordo com as recomendações do PN DST/aids do MS do Brasil, neste centro de referência. Considerando que a amostra de pacientes estudada é representativa do conjunto de pacientes, os nossos resultados apontam para o risco de aparecimento de doenças cardiovasculares em uma parcela significativa dos pacientes HIV/aids, nos próximos anos, em Goiás.

A população estudada foi composta predominantemente por adultos, do sexo masculino, de baixa renda e procedente de Goiânia. Considerando que diferentes drogas antirretrovirais podem estar associadas à diferentes alterações no perfil lipídico é importante conhecer as drogas antirretrovirais utilizadas pelos pacientes. O esquema terapêutico mais frequentemente prescrito consistiu na associação de duas classes de drogas: ITRN com ITRNN (50,4%), seguido da associação de ITRN com IP (42,5%). Cinquenta e cinco pacientes (48,7%) estavam em uso de pelo menos uma droga pertencente à classe dos IP, sendo o ritonavir a mais frequente (32,7%).

Mais da metade dos pacientes desconhecia o seu perfil lipídico e cerca de 40,0% diziam ter percebido alguma alteração na distribuição da gordura corpórea depois que iniciaram a HAART, sendo o aumento da gordura abdominal a alteração mais frequentemente citada (91,1%).

A maioria dos pacientes apresentava pelo menos uma alteração laboratorial compatível com o diagnóstico de dislipidemia. A alteração mais frequente foi o HDL colesterol < 40 mg/dL (53,7%) seguida por níveis de triglicérides > 200 mg/dL (36,1%). A associação de HDL colesterol < 40 mg/dL e triglicéride > 200 mg/dL foi a dislipidemia mista mais frequente, acometendo 27,4 % dos participantes.

Pacientes em uso de IP apresentaram um risco 5,2 vezes maior (IC95% 1,8-14,8) de dislipidemia, independentemente do sexo, idade e tempo de doença HIV/aids, quando comparados com os pacientes em uso de esquemas terapêuticos sem IP. Não houve correlação entre tempo de uso de IP (em meses) e nível sérico de HDL colesterol ($r = -0,2$; $p = 0,13$).

Este estudo gerou informações necessárias para a elaboração de estratégias e/ou políticas de avaliação e estratificação do risco visando o aprimoramento do manejo clínico-terapêutico e a redução dos riscos de doenças cardiovasculares futuras nos pacientes em uso de terapia antirretroviral na cidade de Goiânia. Os benefícios alcançados com o uso da HAART, na última década, podem ser reduzidos caso não sejam adotadas medidas para dimensionar e para minimizar o impacto negativo das doenças cardiovasculares nesta população.

REFERÊNCIAS

- Albuquerque EM, de Faria EC, Oliveira HC, Magro DO, Castilho LN 2005. High frequency of Fredrickson's phenotypes IV and IIb in Brazilians infected by human immunodeficiency virus. *BMC Infect Dis.* 5: 47.
- Barbaro G 2003a. Guidelines for the prevention and management of cardiovascular complications in HIV-infected patients receiving HAART: The Pavia Consensus Statement. *Adv Cardiol.* 40: 226-232.
- Barbaro G 2003b. HIV-associated lipodystrophy: pathogenesis and clinical features. *Adv Cardiol.* 40: 97-104.
- Barbaro G, Di Lorenzo G, Cirelli A, Grisorio B, Lucchini A, Hazra C, Barbarini G 2003. An open-label, prospective, observational study of the incidence of coronary artery disease in patients with HIV infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Ther.* 25: 2405-2418.
- Barbaro G, Fisher SD, Pellicelli AM, Lipshultz SE 2001. The expanding role of the cardiologist in the care of HIV infected patients. *Heart.* 86: 365-367.
- Barbaro G, Klatt EC 2003. Highly active antiretroviral therapy and cardiovascular complications in HIV-infected patients. *Curr Pharm Des.* 9: 1475-1481.
- Barre-Sinoussi F 1996. HIV as the cause of AIDS. *Lancet.* 348: 31-35.
- Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dautet C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L 1983. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science.* 220: 868-871.
- Bastos FI, Barcellos C 1995. The social geography of AIDS in Brazil. *Rev Saude Publica.* 29: 52-62.
- Bastos FI, Buchalla CM, Ayres JR, da Silva LJ 2006. Brazilian response to the HIV/AIDS epidemic, 2001-2005. *Rev Saude Publica.* 40 Suppl: 1-4.
- Bastos FI, Szwarcwald CL 2000. AIDS and pauperization: principal concepts and empirical evidence. *Cad Saude Publica.* 16: 65-76.
- Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Korner T, Stoll M, Schmidt RE 1999. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *Aids.* 13: F63-70.
- Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA 2003. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 348: 702-710.

Brito AM, Castilho EA, Szwarcwald CL 2001. AIDS and HIV infection in Brazil: a multifaceted epidemic. *Rev Soc Bras Med Trop.* 34: 207-217.

Brito AM, Castilho EA, Szwarcwald CL 2005. Regional patterns of the temporal evolution of the AIDS epidemic in Brazil following the introduction of antiretroviral therapy. *Braz J Infect Dis.* 9: 9-19.

Brito AM, de Sousa JL, Luna CF, Dourado I 2006. Trends in maternal-infant transmission of AIDS after antiretroviral therapy in Brazil. *Rev Saude Publica.* 40 Suppl: 18-22.

Caramelli B, de Bernoche CY, Sartori AM, Sposito AC, Santos RD, Monachini MC, Strabelli T, Uip D 2001. Hyperlipidemia related to the use of HIV-protease inhibitors: natural history and results of treatment with fenofibrate. *Braz J Infect Dis.* 5: 332-338.

Caramelli B, Gualandro D, Giuliano I 2006. Dyslipidemia and AIDS. A big challenge for interdisciplinary medicine. *Int J Atheroscler.* 1: 170-172.

Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Saag MS, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Yeni PG, Volberding PA 1996. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA. *JAMA.* 276: 146-154.

Carr A, Cooper DA 2000. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet.* 356: 1423-1430.

Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA 2000. A syndrome of lipodatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *Aids.* 14: F25-32.

Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA 1998a. Abnormal fat distribution and use of protease inhibitors. *Lancet.* 351: 1736.

Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA 1998b. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet.* 351: 1881-1883.

CDC 1981. Morbidity and Mortality Weekly Report. *MMWR Weekly* 30: 250-252.

CDC 2006. Twenty-five years of HIV/AIDS-United States, 1981-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 55: 585-589.

Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, Laurent AG, Dauguet C, Katlama C, Rouzioux C, et al. 1986. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science.* 233: 343-346.

Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL, et al. 1994. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med.* 331: 1173-1180.

- Costa ZB 2006. *Rastreamento para a infecção pelo vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana em gestantes no Estado de Goiás: Programa de proteção à gestante, 2003 a 2005*. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. Universidade Federal: Goiânia. 109 pp.
- Currier JS, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, Maa JF, Hodder S 2003. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 33: 506-512.
- d'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, Pezzotti P, Antinori A, Phillips AN, Angarano G, Colangeli V, De Luca A, Ippolito G, Caggese L, Soscia F, Filice G, Gritti F, Narciso P, Tirelli U, Moroni M 2000. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. *Aids*. 14: 499-507.
- David MH, Hornung R, Fichtenbaum CJ 2002. Ischemic cardiovascular disease in persons with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 34: 98-102.
- Detels R, Munoz A, McFarlane G, Kingsley LA, Margolick JB, Giorgi J, Schragger LK, Phair JP 1998. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS Cohort Study Investigators. *JAMA*. 280: 1497-1503.
- Dore GJ, Cooper DA 2006. HAART's first decade: success brings further challenges. *Lancet*. 368: 427-428.
- Dourado I, Veras MA, Barreira D, de Brito AM 2006. AIDS epidemic trends after the introduction of antiretroviral therapy in Brazil. *Rev Saude Publica*. 40 Suppl: 9-17.
- Dube M, Fenton M 2003. Lipid abnormalities. *Clin Infect Dis*. 36: S79-83.
- Dube MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, Henry WK, Currier JS, Sprecher D, Glesby MJ 2003. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis*. 37: 613-627.
- Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, Costagliola D, D'Arminio Monforte A, de Wolf F, Reiss P, Lundgren JD, Justice AC, Staszewski S, Leport C, Hogg RS, Sabin CA, Gill MJ, Salzberger B, Sterne JA 2002. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 360: 119-129.
- Enanoria WT, Ng C, Saha SR, Colford Jr JM 2004. Treatment outcomes after highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 4: 414-425.

Estrada V, De Villar NG, Larrad MT, Lopez AG, Fernandez C, Serrano-Rios M 2002a. Long-term metabolic consequences of switching from protease inhibitors to efavirenz in therapy for human immunodeficiency virus-infected patients with lipoatrophy. *Clin Infect Dis.* 35: 69-76.

Estrada V, Serrano-Rios M, Martinez Larrad MT, Villar NG, Gonzalez Lopez A, Tellez MJ, Fernandez C 2002b. Leptin and adipose tissue maldistribution in HIV-infected male patients with predominant fat loss treated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 29: 32-40.

Fonseca MG, Szwarcwald CL, Bastos FI 2002. A sociodemographic analysis of the AIDS epidemic in Brazil, 1989-1997. *Rev Saude Publica.* 36: 678-685.

Fontas E, van Leth F, Sabin CA, Friis-Moller N, Rickenbach M, d'Arminio Monforte A, Kirk O, Dupon M, Morfeldt L, Mateu S, Petoumenos K, El-Sadr W, de Wit S, Lundgren JD, Pradier C, Reiss P 2004. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *J Infect Dis.* 189: 1056-1074.

Forrester JE, Gorbach SL 2003. Fat distribution in relation to drug use, human immunodeficiency virus (HIV) status, and the use of antiretroviral therapies in Hispanic patients with HIV infection. *Clin Infect Dis.* 37 Suppl 2: S62-68.

Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, Pradier C, Morfeldt L, Mateu S, Law M, El-Sadr W, De Wit S, Sabin CA, Phillips AN, Lundgren JD 2003. Cardiovascular disease risk factors in HIV patient - association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *Aids.* 17: 1179-1193.

Gayle HD 2006. AIDS anniversaries in 2006 mark the time to deliver. *Lancet.* 368: 425-427.

Grangeiro A, Teixeira L, Bastos FI, Teixeira P 2006. Sustainability of Brazilian policy for access to antiretroviral drugs. *Rev Saude Publica.* 40 Suppl: 60-69.

Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN 1989. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med.* 86: 27-31.

Hacker MA, Leite IC, Renton A, Torres TG, Gracie R, Bastos FI 2006. Reconstructing the AIDS epidemic among injection drug users in Brazil. *Cad Saude Publica.* 22: 751-760.

Hacker MA, Petersen ML, Enriquez M, Bastos FI 2004. Highly active antiretroviral therapy in Brazil: the challenge of universal access in a context of social inequality. *Rev Panam Salud Publica.* 16: 78-83.

Hadigan C, Meigs JB, Wilson PW, D'Agostino RB, Davis B, Basgoz N, Sax PE, Grinspoon S 2003. Prediction of coronary heart disease risk in HIV-infected patients with fat redistribution. *Clin Infect Dis.* 36: 909-916.

- Hajjar LA, Calderaro D, Yu PC, Giuliano I, Lima EM, Barbaro G, Caramelli B 2005. Cardiovascular manifestations in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Arq Bras Cardiol.* 85: 363-377.
- Hammer SM 1996. Advances in antiretroviral therapy and viral load monitoring. *Aids.* 10 Suppl 3: S1-11.
- Heath KV, Chan KJ, Singer J, O'Shaughnessy MV, Montaner JS, Hogg RS 2002. Incidence of morphological and lipid abnormalities: gender and treatment differentials after initiation of first antiretroviral therapy. *Int J Epidemiol.* 31: 1016-1020.
- Henry K, Melroe H, Huebsch J, Hermundson J, Levine C, Swensen L, Daley J 1998. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet.* 351: 1328.
- Hogg RS 1998. Improving survival among HIV infected individuals initiation of antiretroviral therapy. *JAMA.* 279: 450-454.
- Hogg RS, Yip B, Kully C, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, Montaner JS 1999. Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens. *CMAJ.* 160: 659-665.
- Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, Greenberg AE, Janssen RS 2002. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet.* 360: 1747-1748.
- Hruz PW, Murata H, Mueckler M 2001. Adverse metabolic consequences of HIV protease inhibitor therapy: the search for a central mechanism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 280: E549-553.
- Hsue PY, Waters DD 2005. What a cardiologist needs to know about patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation.* 112: 3947-3957.
- Hui DY 2003. Effects of HIV protease inhibitor therapy on lipid metabolism. *Prog Lipid Res.* 42: 81-92.
- Inciardi JA, Williams ML 2005. Editor's introduction: the global epidemiology of HIV and AIDS. *Aids Care.* 17 Suppl 1: S1-8.
- Jain RG, Furfine ES, Pedneault L, White AJ, Lenhard JM 2001. Metabolic complications associated with antiretroviral therapy. *Antiviral Res.* 51: 151-177.
- Júnior MGT, Issa A, Soares VE 2005. Dislipidemia associada à terapia antirretroviral em pacientes com AIDS. *Rev SOCERJ.* 18: 542.
- Kaul DR, Cinti SK, Carver PL, Kazanjian PH 1999. HIV protease inhibitors: advances in therapy and adverse reactions, including metabolic complications. *Pharmacotherapy.* 19: 281-298.

Keys A 1980. Coronary heart disease, serum cholesterol, and the diet. *Acta Med Scand.* 207: 153-160.

Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordevic BS, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, et al. 1984. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med.* 13: 141-154.

Kilbourne AM, Justice AC, Rabeneck L, Rodriguez-Barradas M, Weissman S 2001. General medical and psychiatric comorbidity among HIV-infected veterans in the post-HAART era. *J Clin Epidemiol.* 54 Suppl 1: S22-28.

Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP, Jr., Sidney S 2002. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 30: 471-477.

Korthuis PT, Asch SM, Anaya HD, Morgenstern H, Goetz MB, Yano EM, Rubenstein LV, Lee ML, Bozzette SA 2004. Lipid screening in HIV-infected veterans. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 35: 253-260.

LRC-CPPTI 1984. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA.* 251: 351-364.

LRC-CPPTII 1984. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA.* 251: 365-374.

Martelli CMT, Andrade ALSS 1997. *Epidemiologia da AIDS na região Centro-Oeste.* Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS, Brasília, 311 pp.

Martinez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM 1999. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *Aids.* 13: 805-810.

Martinez E, Gatell JM 1999. Metabolic abnormalities and body fat redistribution in HIV-1 infected patients: the lipodystrophy syndrome. *Curr Opin Infect Dis.* 12: 13-19.

May MT, Sterne JA, Costagliola D, Sabin CA, Phillips AN, Justice AC, Dabis F, Gill J, Lundgren J, Hogg RS, de Wolf F, Fatkenheuer G, Staszewski S, d'Arminio Monforte A, Egger M 2006. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet.* 368: 451-458.

McDougal JS, Maddon PJ, Dalgleish AG, Clapham PR, Littman DR, Godfrey M, Maddon DE, Chess L, Weiss RA, Axel R 1986. The T4 glycoprotein is a cell-surface receptor for the AIDS virus. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 51 Pt 2: 703-711.

McGill HC, Jr. 1968. Introduction to the geographic pathology of atherosclerosis. *Lab Invest.* 18: 465-467.

Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Gowda RM 2002. Acute coronary syndrome in patients with human immunodeficiency virus disease. *Angiology*. 53: 545-549.

Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, d'Arminio Monforte A, Yust I, Bruun JN, Phillips AN, Lundgren JD 1998. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet*. 352: 1725-1730.

Monier PL, Wilcox R 2004. Metabolic complications associated with the use of highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults. *Am J Med Sci*. 328: 48-56.

Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JS 2004. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ*. 170: 229-238.

MS 2003. *Guia de tratamento: Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia antirretroviral em gestantes*. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS, Brasília, 46. 83 pp.

MS 2006a. Boletim Epidemiológico aids e DST. Ano III - No 1 - 1a - 26a semanas epidemiológicas. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Programa Nacional de DST e aids Disponível em:
<http://www.aids.gov.br/main.asp?ViewID=%7BA62BDF6E%2D914A%2D4DF7%2DA10E%2DCE06AB4E26F7%7D¶ms=itemID=%7BEAAC7DCE%2D951A%2D4285%2DB349%2DAC661589DB6B%7D;&UIPartUID=%7B585687B3%2DF650%2D459E%2DAC6E%2D23C0B92FB5C4%7D>. Acessado em: 30/11/2006.

MS 2006b. *Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV*. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Programa Nacional de DST e aids. Disponível em:
<http://www.aids.gov.br/main.asp?ViewID=%7BA62BDF6E%2D914A%2D4DF7%2DA10E%2DCE06AB4E26F7%7D¶ms=itemID=%7B0975B4D7%2D9F43%2D4CD2%2DBA50%2D35A715124786%7D;&UIPartUID=%7B585687B3%2DF650%2D459E%2DAC6E%2D23C0B92FB5C4%7D>. Acessado em: 03/11/2006.

MS 2007. Aprenda sobre HIV e aids. Disponível em:
<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISF86565C9PTBRIE.htm>. Acessado em: 12/01/2007.

NCEP 2001. 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). *JAMA*. 285: 2486-2497.

Newell ML 2001. Prevention of mother-to-child transmission of HIV: challenges for the current decade. *Bull World Health Organ*. 79: 1138-1144.

OARAC 2006. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Disponível em: <http://AIDSinfo.nih.gov>. Acessado em: 03/11/2006.

Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD 1998. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 338: 853-860.

Penzak SR, Chuck SK 2000. Hyperlipidemia associated with HIV protease inhibitor use: pathophysiology, prevalence, risk factors and treatment. *Scand J Infect Dis.* 32: 111-123.

Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD 1996. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science.* 271: 1582-1586.

Periard D, Telenti A, Sudre P, Cheseaux JJ, Halfon P, Reymond MJ, Marcovina SM, Glauser MP, Nicod P, Darioli R, Mooser V 1999. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation.* 100: 700-705.

Quinn TC, Overbaugh J 2005. HIV/AIDS in women: an expanding epidemic. *Science.* 308: 1582-1583.

Rhew DC, Bernal M, Aguilar D, Iloeje U, Goetz MB 2003. Association between protease inhibitor use and increased cardiovascular risk in patients infected with human immunodeficiency virus: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 37: 959-972.

Rickerts V, Brodt H, Staszewski S, Stille W 2000. Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: the Frankfurt HIV-cohort study. *Eur J Med Res.* 5: 329-333.

Safrin S, Grunfeld C 1999. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *Aids.* 13: 2493-2505.

Saves M, Chene G, Ducimetiere P, Leport C, Le Moal G, Amouyel P, Arveiler D, Ruidavets JB, Reynes J, Bingham A, Raffi F 2003. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis.* 37: 292-298.

Saves M, Raffi F, Capeau J, Rozenbaum W, Ragnaud JM, Perronne C, Basdevant A, Leport C, Chene G 2002. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 34: 1396-1405.

SBC 2001. III Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Guideline of Atherosclerosis Prevention from Atherosclerosis Department of Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 77 Suppl 3: 1-48.

Schmidt HH, Behrens G, Genschel J, Stoll M, Dejam A, Haas R, Manns MP, Schmidt RE 1999. Lipid evaluation in HIV-1-positive patients treated with protease inhibitors. *Antivir Ther.* 4: 163-170.

Shevitz A, Wanke CA, Falutz J, Kotler DP 2001. Clinical perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome: an update. *Aids*. 15: 1917-1930.

Shor-Posner G, Basit A, Lu Y, Cabrejos C, Chang J, Fletcher M, Mantero-Atienza E, Baum MK 1993. Hypocholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus-1 infection. *Am J Med*. 94: 515-519.

Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q 2006. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet*. 368: 489-504.

Smith KY 2002. Selected metabolic and morphologic complications associated with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 185 Suppl 2: S123-127.

Souza Junior PR, Szwarcwald CL, Barbosa Junior A, Carvalho MF, Castilho EA 2004. HIV infection during pregnancy: the Sentinel Surveillance Project, Brazil, 2002. *Rev Saude Publica*. 38: 764-772.

Sposito AC, Caramelli B, Sartori AM, JA FR 1997. The Lipoprotein Profile in HIV Infected Patients. *Braz J Infect Dis*. 1: 275-283.

Stamler J, Wentworth D, Neaton JD 1986. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 256: 2823-2828.

Stein JH 2005. Managing cardiovascular risk in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 38: 115-123.

Szwarcwald CL, Bastos FI, Esteves MA, de Andrade CL 2000. The spread of the AIDS epidemic in Brazil from 1987 to 1996: a spatial analysis. *Cad Saude Publica*. 16: 7-19.

Szwarcwald CL, Castilho EA 2000. Estimated number of HIV-infected individuals aged 15-49 years in Brazil, 1998. *Cad Saude Publica*. 16: 135-141.

Tanwani LK, Mokshagundam SL 2003. Lipodystrophy, insulin resistance, diabetes mellitus, dyslipidemia, and cardiovascular disease in human immunodeficiency virus infection. *South Med J*. 96: 180-188; quiz 189.

Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML, Dunn DT, Lago TD 1998. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. *Aids*. 12: 513-520.

Tien PC, Benson C, Zolopa AR, Sidney S, Osmond D, Grunfeld C 2006. The study of fat redistribution and metabolic change in HIV infection (FRAM): methods, design, and sample characteristics. *Am J Epidemiol*. 163: 860-869.

Troian MC, Castilhos Cd, Castilhos Md, Bialeski N 2005. Prevalência de síndrome metabólica e dislipidemia em pacientes HIV-positivos em uso de terapia antirretroviral. *J Bras Med.* 89: 31-34.

Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M 2000. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch Intern Med.* 160: 2050-2056.

Turchi MD. Situação Epidemiológica da aids no Município de Goiânia. Seminário sobre Diagnóstico Precoce do HIV. Goiânia. 2002.

Turchi MD, Duarte LdS, Martelli CMT 2007. Transmissão Vertical do HIV: Fatores Associados e Perdas de Oportunidades de Intervenção em Gestantes Atendidas em Goiânia, Goiás, Brasil. *Cad Saúde Pública* no prelo.

UN 2001. Declaration of commitment on HIV/AIDS. "Global crisis-global action". *IAPAC Mon.* 7: 209-216.

UNAIDS 2006a. 2006 Report on the global AIDS epidemic. A UNAIDS 10th anniversary special edition. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) Disponível em: http://www.unaids.org/en/HIV_data/2006GlobalReport/default.asp. Acessado em: 30/01/2007.

UNAIDS 2006b. AIDS epidemic update: special report on HIV/AIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) Disponível em: http://www.unaids.org/en/HIV_data/epi2006/default.asp. Acessado em: 30/01/2007.

Valente AM, Reis AF, Machado DM, Succi RC, Chacra AR 2005. Metabolic alterations in HIV-associated lipodystrophy syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 49: 871-881.

Vermelho LL, Silva LdP, Costa AJL 1999. Epidemiologia da Transmissão Vertical do HIV no Brasil. *Boletim Epidemiológico Aids e DST* 1999.

Walli R, Herfort O, Michl GM, Demant T, Jager H, Dieterle C, Bogner JR, Landgraf R, Goebel FD 1998. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. *Aids.* 12: F167-173.

Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB 1998. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 97: 1837-1847.

ANEXOS

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

075/05



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
HOSPITAL DAS CLÍNICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA MÉDICA HUMANA E ANIMAL

PROTOCOLO CEPMHA/HC/UFG Nº 075/05

Goiânia, 01/09/2005

INVESTIGADOR (A) RESPONSÁVEL (IES): Dr. Max Weyler Nery

TÍTULO: "Lipodistrofia e dislipidemias em pacientes portadores de HIV/AIDS em tratamento regular com terapia anti-retroviral na cidade de Goiânia"

Área Temática: Grupo III

Local de Realização: Hospital Dr. Anuar Auad/HDT

Senhor Pesquisador,

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal, após a análise das respostas adequadas às solicitações deste CEPMHA/HC/UFG, **aprovou sem restrições** o projeto de Pesquisa acima referido, e o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes.

→ **Não há** necessidade de aguardar o parecer da CONEP- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa para iniciar a pesquisa.

→ O pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEPMHA/HC/UFG, relatórios trimestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusão(ões) e publicação(ões).

Prof. Joffre Rezende Filho
Coordenador do CEPMHA/HC/UFG

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para participar, como voluntário (a), em uma pesquisa.

Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de dúvida sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável, o médico Max Weyler Nery no telefone (62) 3235 7200. Em caso de dúvidas sobre os seus direitos como participante nesta pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, nos telefones: (62) 3269 8338, 3269 8426.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES SOBRE A PESQUISA

- Título: Lipodistrofia e dislipidemias em pacientes portadores de HIV/Aids em tratamento regular com terapia antirretroviral na cidade de Goiânia;
- Este termo de consentimento está sendo aplicado por um profissional da saúde treinado e capacitado pelo pesquisador responsável;
- Esta pesquisa tem o objetivo de: (1) conhecer a quantidade de pessoas portadoras do vírus HIV/Aids em tratamento, que apresenta alterações na distribuição da gordura no organismo e nos valores do colesterol e triglicérido; (2) saber se você já fez exames para avaliar o colesterol e o triglicérido; (3) saber se você tem informação sobre estes valores; (4) saber se você toma medicamento para tratar estas alterações; (5) saber se os medicamentos para tratar o vírus HIV/Aids estão produzindo alterações na distribuição da gordura do seu organismo e nos valores do seu colesterol e triglicérido;
- Os dados desta pesquisa serão obtidos: (1) através de aplicação de um questionário com perguntas sobre as condições em que você vive, sobre seus hábitos e comportamentos, sobre HIV/Aids, sobre o tratamento do vírus HIV/Aids e possíveis consequências deste tratamento na distribuição da gordura do seu organismo e nos valores do seu colesterol e triglicérido; (2) através de obtenção de informações sobre a sua carga viral e linfócito

CD4 em prontuários médicos ou fichas de medicamentos e (3) através coleta de sangue para análise dos valores do seu colesterol e triglicérido;

- Você será informado (a) sobre os resultados dos seus exames. Se for detectado alteração na distribuição da gordura do seu organismo e/ou se houver alterações nos valores do seu colesterol e/ou triglicéridos, você será encaminhado (a) para o ambulatório do Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT) para receber orientações e tratamento adequados. O HDT possui profissionais capacitados para te dar orientações e se necessário prescrever medicamentos;
- Nesta pesquisa, você não será submetido (a) a nenhum tipo de procedimento ou tratamento;
- A coleta de sangue poderá produzir hematoma, lesão do vaso sanguíneo puncionado, dor suportável e, mais raramente desmaio. Do ponto de vista técnico e operacional os possíveis riscos serão minimizados pela experiência acumulada de toda a equipe. Se houver problemas, você poderá ser reconvocato (a) para nova coleta de sangue;
- Você tem o direito de pleitear indenização em caso de danos decorrentes de sua participação nesta pesquisa;
- Você tem o direito de ressarcimento de despesas causadas pela sua participação nesta pesquisa;
- Você não receberá nenhum tipo de pagamento ou gratificação financeira pela sua participação nesta pesquisa;
- A sua participação é muito importante, pois permitirá conhecer detalhes sobre os possíveis efeitos colaterais do tratamento contra o vírus HIV/Aids com a possibilidade de se minimizar e/ou tratar estes efeitos, diminuindo os riscos de doenças do sistema cardiovascular. Nos dias de hoje, as doenças do sistema cardiovascular são as principais causas de morte em nosso país;
- A sua participação, nesta pesquisa inicia no momento da aplicação do questionário e termina no momento em que você é informado (a) sobre a distribuição da gordura no seu organismo e sobre os resultados dos seus exames de sangue (colesterol e triglicérido);
- Todas as informações sobre sua condição de saúde são sigilosas e em nenhum momento seu nome será divulgado, o que garante a sua privacidade;
- Você tem a liberdade de não aceitar participar desta pesquisa, bem como de retirar o consentimento, sem qualquer prejuízo da continuidade do acompanhamento ou do seu tratamento usual;

- Os dados coletados serão utilizados apenas para esta pesquisa e não serão armazenados para estudos futuros.
- Pesquisador responsável: Max Weyler Nery

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO DA PESQUISA

Eu,.....
 RG:....., abaixo assinado, concordo em participar do estudo Lipodistrofia e dislipidemias em pacientes portadores de HIV/Aids em tratamento regular com terapia antirretroviral na cidade de Goiânia, sob a responsabilidade do médico Max Weyler Nery como sujeito voluntário, fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento, assistência ou tratamento.

Goiânia, ____ / ____ / ____

Nome e assinatura do sujeito

.....

Pesquisador responsável: Max Weyler Nery

.....

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimento sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores)

Nome.....Assinatura:.....

Nome:.....Assinatura:.....

APÊNDICE B – Questionário

Questionário para coleta de dados do estudo lipodistrofia e dislipidemias em pacientes portadores de HIV/aids em tratamento regular com terapia antirretroviral na cidade de Goiânia.	
Nome: _____	Data ____/____/____
Dados do indivíduo	Nº
1. Sexo: 1. Masculino 2. Feminino	SEX ()
2. Qual é o seu estado civil? 1. Solteiro 2. Casado ou união concensual 3. Viuvo 4. Desquitado ou separado 9. Sem informação	EC ()
3. Qual é a data do seu nascimento? _____/_____/_____	DN
4. Qual é a sua idade?	ID ()
5. Em qual o município você mora?	MN
6. Há quanto tempo você mora neste município: _____ Anos _____ Meses	MNA () MNM ()
7. Você teve atividade remunerada no último mês? 1. Sim 2. Não 3. Aposentado 9. Sem informação	ATV ()
8. Qual foi o seu rendimento neste último mês? R\$: _____ 1. Não sabe 2. Não se aplica 9. Sem informação	RD ()
9. Você sabe ler ou escrever? 1. Sim 2. Não 9. Sem informação	LE ()
10. Você estuda? 1. Sim 2. Não 9. Sem informação	EST ()
11. Qual série ou fase que você estuda ou estudou? Nunca estudou 1. 1ª fase do 1º grau – antigo primário 2. 2ª fase do 1º grau – antigo ginásio 3. 2º grau incompleto 4. 2º grau completo 5. Curso superior incompleto 6. Curso superior completo 9. Sem informação	ANE ()
Critérios de exclusão	
12. Você esteve internado nos últimos dois meses? 1. Sim Qual motivo? _____ 2. Não 9. Sem informação	INT ()
13. Você está tratando alguma outra infecção neste momento? 1. Sim Qual (is)? _____ 2. Não 9. Sem informação	IO ()
História de infecção pelo vírus HIV/AIDS	

14. Você sabe quando foi feito o diagnóstico do vírus HIV? 1. Sim. Quando? _____/_____(mês / ano) 2. Não 9. Sem informação	HIV () ____/____
15. Você sabe quando foi feito o diagnóstico de AIDS? 1. Sim. Quando? _____/_____(mês / ano) 2. Não 8. Não se aplica 9. Sem informação	AIDS () ____/____
Terapia anti-retroviral	
16. Você toma regularmente os medicamentos para tratar infecção causada pelo vírus HIV/AIDS? 1. Sim 2. Não 9. Sem informação	TAR ()
Perfil lipídico	
17. Você já dosou o seu colesterol e triglicérideo? 1. Sim. Quando foi a última vez? _____/_____(mês / ano) 2. Não 9. Sem informação	PL () ____/____
18. Você tem colesterol elevado? 1. Sim 2. Não 3. Não sei 8. Não se aplica 9. Sem informação	CTE ()
19. Você tem triglicérideo elevado? 1. Sim 2. Não 3. Não sei 8. Não se aplica 9. Sem informação	TGE ()
Terapia hipolipemiante	
20. Você toma algum medicamento para tratar o colesterol? 1. Sim. Qual? _____ 2. Sim, mas não lembra o nome 3. Não 8. Não se aplica 9. Sem informação	MCT ()
21. Você toma algum medicamento para tratar o triglicérideo? 1. Sim Qual? _____ 2. Sim, mas não lembra o nome 3. Não 8. Não se aplica 9. Sem informação	MTG ()
Lipodistrofia	
22. Você notou alguma diferença no seu corpo depois que iniciou o tratamento contra o vírus HIV/AIDS? 1. Sim 2. Não 9. Sem informação	DIF ()
23. O que aconteceu com seu rosto? 1. Engordou 2. Emagreceu 3. Não alterou 8. Não se aplica 9. Sem informação	ROS ()

<p>24. O que aconteceu com seu tronco?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Engordou 2. Emagreceu 3. Não alterou 8. Não se aplica 9. Sem informação 	TRO ()
<p>25. O que aconteceu com seus braços e pernas?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Engordaram 2. Emagreceram 3. Não alteraram 8. Não se aplica 9. Sem informação 	BP ()
<p>26. Estas alterações te incomodam?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sim 2. Não 8. Não se aplica 9. Sem informação 	ENC ()
<p>27. Você já pensou em tratar ou já tratou estas alterações no seu corpo?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sim, pensou em tratar e tratou 2. Sim, pensou em tratar, mas não tratou 3. Não 8. Não se aplica 9. Sem informação 	TTO ()
<p>28. Estas alterações no seu corpo desmotivam a continuação do tratamento para o vírus HIV/AIDS?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sim 2. Não 8. Não se aplica 9. Sem informação 	ADE ()