

HAMILTON DOMINGOS

**DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES  
CARDIOMETABÓLICAS ASSOCIADAS À TERAPIA  
ANTIRRETROVIRAL POTENTE EM PACIENTES COM AIDS**

CAMPO GRANDE  
2009

HAMILTON DOMINGOS

**DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES  
CARDIOMETABÓLICAS ASSOCIADAS À TERAPIA  
ANTIRRETROVIRAL POTENTE EM PACIENTES COM AIDS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Rivaldo Venâncio da Cunha

CAMPO GRANDE

2009  
HAMILTON DOMINGOS

**DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES  
CARDIOMETABÓLICAS ASSOCIADAS À TERAPIA  
ANTIRRETROVIRAL POTENTE EM PACIENTES COM AIDS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Resultado \_\_\_\_\_

Campo Grande (MS), \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2009.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Rivaldo Venâncio da Cunha  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS

---

Prof. Dr. Márcio Neves Bóia  
Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ

---

Prof. Dr. Petr Melnikov  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS

---

Prof.(a). Dra. Anamaria Mello Miranda Paniago  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS

---

Prof. Dr. Albert Schiaveto de Souza

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS  
**AGRADECIMENTOS**

A meu Deus todo poderoso, por ter me concedido esta grande oportunidade e por ter me proporcionado saúde e força para vencer mais esta etapa em minha formação.

Ao programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, através de seus professores e funcionários, que possibilitaram a realização de um sonho e a concretização de um projeto.

Ao meu amigo e orientador Prof. Dr. Rivaldo Venâncio da Cunha, por ter acreditado em mim, com seu apoio e incentivo.

Às equipes de funcionários e aos colegas médicos infectologistas dos Serviços de Infectologia dos Hospitais-Dia da UFMS e do CEDIP.

Aos componentes da minha banca de qualificação, pela disponibilidade, carinho e considerações, fundamentais no processo final deste trabalho.

Ao Prof. Albert Schiaveto de Souza, pela disponibilidade e ajuda preciosas nas análises estatísticas.

À Prof. Dra. Anamaria Mello Miranda Paniago, pela presença constante na orientação e incentivo para as publicações.

Ao Prof. Dr. Petr Melnikov, pelo apoio sempre presente, sobretudo na revisão da língua inglesa dos artigos a serem submetidos à publicação.

À colega Janaína Michelle de Oliveira, que se propôs a me auxiliar na formatação final deste trabalho.

Ao meu amigo e irmão, Dr. João Américo, pelo incentivo constante e pelo apoio e paciência durante minhas dificuldades técnicas referentes à edição de textos e imagens em informática.

Aos meus pais, pelo constante apoio e incentivo, sobretudo pela presença e participação na vida dos meus filhos, que durante esta jornada privaram-se da minha companhia em muitos momentos.

À minha esposa, Márcia, e aos meus filhos amados, Amanda, Heloísa, Lucas e Thiago, minhas fontes de motivação e de força constantes, fundamentais na superação dos momentos de cansaço e de desânimo, que às vezes ameaçavam me acometer.

Aos pacientes incluídos nesta pesquisa, fundamentais para sua execução, que com suas participações trouxeram contribuições para a ciência, na busca de melhores condições de saúde e de qualidade de vida.

Meu Deus,

Ajuda-me a dizer a palavra da verdade na cara dos fortes,  
e a não mentir para obter o aplauso dos débeis.  
Se me dás dinheiro, não tomes a minha felicidade,  
e se me dás foras, não tires o meu raciocínio.  
Se me dás êxito, não me tires a humildade,  
e se me dás humildade não me tires a dignidade.  
Ensina-me a amar aos outros como amo a mim mesmo,  
e a julgar-me como o faço com os outros.  
Não me deixes embriagar com o êxito, quando o consigo,  
nem a desesperar, se fracasso.  
Sobretudo, faz-me sempre recordar que o fracasso é a prova que antecede o êxito.  
Ensina-me que a tolerância é o mais alto grau da força,  
e que o desejo de vingança é a primeira manifestação da debilidade.  
Se me despojas do dinheiro, deixa-me a esperança,  
E se me despojas do êxito, deixa-me a força de vontade para poder vencer o fracasso.  
Se me despojas do dom da saúde, deixa-me a graça da fé.  
Se causo dano a alguém, dá-me a força da desculpa,  
e se alguém me causa dano, dá-me a força do perdão e da clemência.  
Meu Deus... se me esquecer de ti,  
Tu não te esqueças de mim!  
(Mahatma Gandhi)

## RESUMO

Domingos, H. **Diagnóstico e tratamento das complicações cardiometabólicas associadas à terapia antirretroviral potente nos pacientes com AIDS.** Campo Grande; 2009. [Tese – Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul].

A introdução da terapia antirretroviral potente (HAART) na década de 1990 proporcionou redução importante na morbidade e na mortalidade dos pacientes com AIDS. Porém, houve significativa elevação na prevalência de complicações metabólicas tais como intolerância à glicose e dislipidemia, que são fatores de risco associados à doença arterial coronária. O objetivo deste estudo foi avaliar o risco cardiovascular associado à HAART, afim de demonstrar a prevalência de doença coronária e proporcionar o tratamento preventivo destas complicações. O risco cardiovascular foi estimado em 359 pacientes através do Escore de Framingham, antes e após o início da HAART. Como resultado foi observado aumento no risco de 4,93% para 6,78%. Entre os 648 pacientes atendidos no ambulatório de cardiologia, foram diagnosticados 22 casos (3,4%) de doença arterial coronária, prevalência superior à observada na população geral com mesma faixa etária. Além de orientações de mudança de estilo de vida (MEV), tratamento farmacológico foi proposto nos casos de intolerância à glicose e de dislipidemia relacionadas à HAART. 92 dos 158 pacientes com intolerância à glicose foram orientados a seguir MEV e 66 foram tratados com droga insulino-sensibilizante, a metformina. O último grupo apresentou redução de 12,13% na glicose sérica, enquanto que no grupo controle a redução foi de apenas 1,58%. Este achado evidencia a efetividade terapêutica desta droga, a qual também mostrou-se segura e com boa tolerabilidade. Inicialmente 346 pacientes com dislipidemia foram orientados a adotar MEV, porém quando as medidas preventivas de aterosclerose falharam, farmacoterapia foi indicada. Ciprofibrato foi escolhido para hipertrigliceridemia, rosuvastatina para hipercolesterolemia e a associação delas para os pacientes com dislipidemia mista. Estas drogas foram efetivas e mostraram-se bem toleradas. De acordo com os resultados obtidos, pode ser afirmado que as complicações cardíacas e metabólicas associadas à HAART nos pacientes com AIDS são mais frequentes e manifestam-se mais cedo do que na população geral. Portanto, medidas diagnósticas, preventivas e terapêuticas, usuais na população geral, devem ser aplicadas à esta população. Porém, atenção especial deve ser dada ao potencial risco de interação e de toxicidade das drogas, quando vários medicamentos forem simultaneamente utilizados.

Palavras-chave: risco cardiovascular, HAART na AIDS, doença arterial coronária, intolerância à glicose, dislipidemia

## ABSTRACT

Domingos, H. **Diagnosis and treatment of the cardiometabolic complications associated to the highly active antiretroviral therapy in AIDS patients.** Campo Grande; 2009. [Tese – Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul].

The introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) during 1990 decade provided substantial decrease in morbidity and mortality of the AIDS patients. However, that was accompanied by a serious increase in metabolic complications such as glucose intolerance and dyslipidemia, which are risk factors closely linked to the coronary disease. The aim of this study was to evaluate the cardiovascular risk associated to the HAART in order to demonstrate the coronary disease prevalence and to propose the preventive treatment of these complications. Cardiovascular risk was estimated in 359 patients by Framingham Score, before and after HAART introduction. As a result, an increase in risk from 4.93% to 6.78% has been observed. Among the 648 patients attended at the cardiology ambulatory, 22 cases (3.4%) of coronary artery disease were diagnosed, prevalence larger than the one observed in general population for the same age range. Besides the orientations to lifestyle modifications (LSM), pharmacologic treatment was proposed in cases with glucose intolerance and HAART-related dyslipidemia. 92 out of 158 patients with glucose intolerance were advised to follow LSM and 66 were treated with insulin-sensibilizer drug, metformin. The latter group showed decrease of 12.13% in serum glucose, while in the control group it reached only 1,58%. It is a proof of high therapeutic efficiency of the drug, which also showed safety and good tolerance. Initially 346 patients with dyslipidemia were advised to follow LSM, but when the preventive atherosclerotic measures failed, pharmacotherapy was indicated. Ciprofibrate was chosen for hypertriglyceridemia, rosuvastatin for hypercholesterolemia and their association for the patients with mixed dyslipidemia. These drugs were efficient and showed good tolerance. In accordance with the results obtained it can be affirmed that the cardiac and metabolic complications associated with HAART in AIDS patients are more frequent and manifest themselves earlier than in the general population. Therefore, diagnostic, preventive and therapeutic tactics usual for general population should be applied for this group of patients. However, special attention should be paid to potential risks of drugs interaction and toxicity when a number of remedies is simultaneously employed.

Key-words: Cardiovascular risk, HAART in AIDS, coronary artery disease, glucose intolerance, dyslipidemia.



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Taxas de colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triglicérides e glicemia de jejum, em relação à HAART .....	46
Tabela 2 – Fatores de risco para doença cardiovascular em 648 pacientes com AIDS submetidos à HAART .....	48
Tabela 3 – Morbimortalidade cardiovascular em 648 pacientes com AIDS em HAART .....	48
Tabela 4 – Dados obtidos ao eletrocardiograma realizado em 648 pacientes .....	50
Tabela 5 – Dados obtidos ao ecocardiograma realizado em 648 pacientes .....	50
Tabela 6 – Dados obtidos pela ergometria realizada em 452 pacientes .....	50
Tabela 7 – Dados obtidos pela cineangiocoronariográfica em 30 pacientes .....	51
Tabela 8 – Dados clínicos dos pacientes com Doença Arterial Coronária.....	52
Tabela 9 – Distribuição dos pacientes (frequência relativa e absoluta) de acordo com o sexo e etnia, em cada um dos grupos experimentais, além dos resultados referentes à idade, IMC e perímetro da cintura dos pacientes .....	55
Tabela 10 – Taxas de glicose sérica, nos momentos antes e após o tratamento, para os grupos experimentais I e II .....	55
Tabela 11 – Percentual de redução, entre os momentos antes e após o tratamento, das taxas de glicose, nos grupos experimentais I e II, para cada sexo .....	57
Tabela 12 – Percentual de redução, entre os momentos antes e após o tratamento, da taxa de glicose, nos grupos experimentais I e II, para pacientes com e sem lipodistrofia .....	57

Tabela 13 – Distribuição dos pacientes (frequência relativa e absoluta) de acordo com o sexo e etnia, em cada um dos grupos experimentais, além dos resultados referentes à idade dos pacientes .....	61
Tabela 14 – Dosagens de triglicérides, colesterol total, HDL colesterol e LDL colesterol, nos momentos antes e após o tratamento, para os grupos experimentais I, II e III .....	62
Tabela 15 – Percentual de redução/elevação das taxas de triglicérides, colesterol total, HDL colesterol e LDL colesterol, entre os momentos antes e após o tratamento, para os grupos I, II e III .....	64
Tabela 16 – Percentual de redução/elevação entre os momentos antes e após o tratamento, em relação às variáveis triglicérides, colesterol total, HDL colesterol e LDL colesterol, nos três grupos experimentais avaliados, para cada sexo .....	66
Tabela 17 – Avaliação de correlação linear entre as variáveis triglicérides, colesterol total e HDL colesterol, nos três grupos experimentais avaliados .....	67
Tabela 18 – Taxas de TGO, TGP e CPK, para os grupos experimentais I, II e III .....	69
Tabela 19 – Frequências relativa e absoluta de pacientes, de acordo com as taxas de TGO, TGP e CPK, normais ou elevadas .....	71
Tabela 20 – Correlação linear entre as variáveis TGO e TGP, nos três grupos experimentais avaliados em separado e no total.....	72

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Vírus da Imunodeficiência Humana: Estrutura .....	17
Figura 2 – Ciclo de replicação do HIV e mecanismo de ação dos antirretrovirais .....	19
Figura 3 – Lipodistrofia .....	21
Figura 4 – Mecanismos propostos para a Síndrome Lipodistrófica .....	24
Figura 5 – Esquema de patogênese para a Síndrome Lipodistrófica associada à HAART .....	27
Figura 6 – Fisiopatologia da síndrome metabólica na HAART .....	28
Figura 7 – Esquema da fisiopatologia da aterosclerose associada à HAART .....	29
Figura 8 – Escore obtido pela aplicação da escala de Framingham (em valores percentuais), em relação ao tempo de HAART .....	42
Figura 9 – Escore obtido pela aplicação da escala de Framingham (em valores percentuais), em relação ao tempo de HAART, para os grupos de tratamento I, II, III e IV .....	43
Figura 10 – Escore obtido pela aplicação da escala de Framingham (em valores percentuais), em relação ao tempo de HAART, nos pacientes do sexo feminino e masculino .....	44
Figura 11 – Escore obtido pela aplicação da escala de Framingham (em valores percentuais), em relação ao tempo de HAART e à idade dos pacientes .....	45
Figura 12 – Escore obtido pela aplicação da escala de Framingham (em valores percentuais), em relação à presença ou não de lipodistrofia nos pacientes submetidos à HAART .....	47

Figura 13 – Percentual de pacientes em relação aos fatores de risco para doença cardiovascular e morbimortalidade cardiovascular .....	49
Figura 14 – Percentual de redução das taxas de glicose, em relação aos momentos antes e após o tratamento, nos pacientes dos grupos I e II .....	56
Figura 15 – Taxas de hemoglobina glicosilada, nos momentos antes e após o tratamento, nos pacientes do grupo II .....	58
Figura 16 – Taxas de triglicérides, colesterol total, HDL colesterol e LDL colesterol, antes e após o tratamento, nos pacientes dos grupos I, II e III .....	63
Figura 17 – Percentual de elevação/redução das taxas de triglicérides, colesterol total, HDL colesterol e LDL colesterol, em relação aos momentos antes e após o tratamento, nos pacientes dos grupos I, II e III .....	65
Figura 18 – Correlação linear entre as taxas de triglicérides e de colesterol total, nos pacientes do grupo III (teste de correlação linear de Spearman) .....	67
Figura 19 – Taxas de TGO, TGP e CPK, nos pacientes dos grupos I, II e III .....	70
Figura 20 – Percentual de pacientes com TGO, TGP e CPK elevadas, nos pacientes dos grupos I, II e III .....	72
Figura 21 – Correlação linear entre as taxas de TGO e de TGP nos pacientes dos três grupos experimentais (teste de correlação linear de Spearman) .....	73

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AACTG	<i>Adult AIDS Clinical Trials Group</i>
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
APO-B	Apolipoproteína-B
AZT	Zidovudina
BDAS	Bloqueio Divisional Antero-superior Esquerdo
CAD	<i>Coronary artery disease</i>
CD4	Linfócito CD 4
CRABP-1	Proteína Ligadora do Ácido Retinóico Citoplasmático-1
CPK	Creatinofosfoquinase
CEDIP	Centro de Doenças Infecto-parasitárias
DAC	Doença Arterial Coronária
DAD	<i>Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs</i>
DCRD	Distúrbio de Condução do Ramo Direito
ddI	Didanosina
d4T	Estavudina
EFV	Efavirenz
GLUT-4	<i>Glucose Transporters- 4</i>
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
HbA 1c	Hemoglobina Glicosilada A 1c
HDL-C	<i>High Density Lipoprotein Cholesterol</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IDSA	<i>Infectious Disease Society of America</i>
IF	Inibidor de Fusão
II	Inibidor da Integrase
IL-6	Interleucina-6
IP	Inibidor da Protease
ITRN	Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo

ITRNN	Inibidor da Transcriptase Reversa Não Nucleosídeo
LDL-C	<i>Light Density Lipoprotein Cholesterol</i>
LPL	<i>Lipoproteic Lipase</i>
LRP	<i>LDL Receiver Protein</i>
LSM	<i>Lifestyle modification</i>
MEV	Mudança de estilo de vida
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
NVP	Nevirapina
PAI- 1	<i>Plasminogen Activator Inhibitor- 1</i>
PPAR- $\alpha$	<i>Peroxisome Proliferator Activated Receptor- <math>\alpha</math></i>
PPAR- $\gamma$	<i>Peroxisome Proliferator Activated Receptor- <math>\gamma</math></i>
RR	<i>Relative Risk</i>
SMR	<i>Standardized Morbidity Ratio</i>
SREBP-I	<i>Sterol Regulator Element Binding Protein-I</i>
3TC	Lamivudina
TGO	Transaminase Glutamato Oxalacética
TGP	Transaminase Glutamato Pirúvica
TNF- $\alpha$	<i>Tumor necrosis factor-<math>\alpha</math></i>
UFMS	Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
VLDL-C	<i>Very Light Density Lipoprotein Cholesterol</i>

**LISTA DE SÍMBOLOS**

$\alpha$	alfa
dl	decilitro
$\gamma$	gama
mg/dl	miligramas por decilitro
>	maior
<	menor
$\pm$	mais ou menos
%	percentual

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	18
<b>1.1 Considerações gerais sobre a AIDS</b> .....	18
<b>1.2 Efeitos adversos associados à terapia antirretroviral potente (HAART)</b> .....	21
1.2.1 <u>Lipodistrofia</u> .....	21
1.2.2 <u>Hipertensão arterial sistêmica e alterações da coagulação</u> .....	22
1.2.3 <u>Resistência à insulina e diabetes mellitus</u> .....	23
1.2.4 <u>Dislipidemia</u> .....	23
<b>1.3 Mecanismos patogênicos das alterações metabólicas associadas à HAART</b> .....	24
<b>1.4 AIDS e risco cardiovascular</b> .....	29
<b>1.5 Tratamento dos efeitos adversos da HAART</b> .....	32
1.5.1 <u>Lipodistrofia</u> .....	32
1.5.2 <u>Resistência à insulina e diabetes mellitus</u> .....	32
1.5.3 <u>Dislipidemia</u> .....	33
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	35
<b>2.1 Objetivo geral</b> .....	35
<b>2.2 Objetivos específicos</b> .....	35
<b>3 CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	36
<b>3.1 Risco cardiovascular pré e pós HAART</b> .....	36
<b>3.2 Doença arterial coronária em pacientes com AIDS submetidos à HAART</b> .....	37
<b>3.3 Metformina no tratamento da intolerância à glicose associada à HAART</b> .....	38
<b>3.4 Ciprofibrato e rosuvastatina no tratamento da dislipidemia associada à HAART</b> .....	40
<b>4. RESULTADOS</b> .....	43
<b>4.1 Risco cardiovascular pré e pós HAART</b> .....	43
<b>4.2 Doença arterial coronária em pacientes com AIDS submetidos à HAART</b> .....	49



<b>4.3 Metformina no tratamento da intolerância à glicose associada à HAART .....</b>	<b>54</b>
<b>4.4 Ciprofibrato e rosuvastatina no tratamento da dislipidemia secundária à HAART.....</b>	<b>59</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>75</b>
<b>6 CONCLUSÕES .....</b>	<b>93</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>96</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>114</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>127</b>

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Considerações gerais sobre a síndrome da imunodeficiência humana (AIDS)

A síndrome da imunodeficiência humana adquirida (AIDS) foi descrita nos Estados Unidos em 1982, a partir da identificação de alguns casos de pneumonias extremamente graves e raras, que somente eram observadas em pessoas imunodeficientes. Percebeu-se que se tratava da pneumonia causada pelo *Pneumocystis carinii*. Entre as pessoas acometidas havia vários determinantes comuns: adultos jovens e saudáveis, homossexuais e usuários de drogas. Observou-se, desde então, alterações nas características demográficas e epidemiológicas da doença, que, inicialmente, eram restritas a áreas específicas, mas logo se expandiram a várias regiões do mundo levando a uma pandemia (SEPKOWITZ, 2001; VALENTE, 2005).

Em 1983, Luc Montagnier publicou dados que associavam um retrovírus com a AIDS. Em 1984, pesquisadores do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, liderados por Robert C. Gallo, estabeleceram que o vírus da imunodeficiência humana (HIV), com núcleo constituído por dupla fita de RNA envolto por proteínas de adesão, era o agente etiológico da AIDS (GALLO, 2002; MONTAGNIER, 2002) Figura 1.

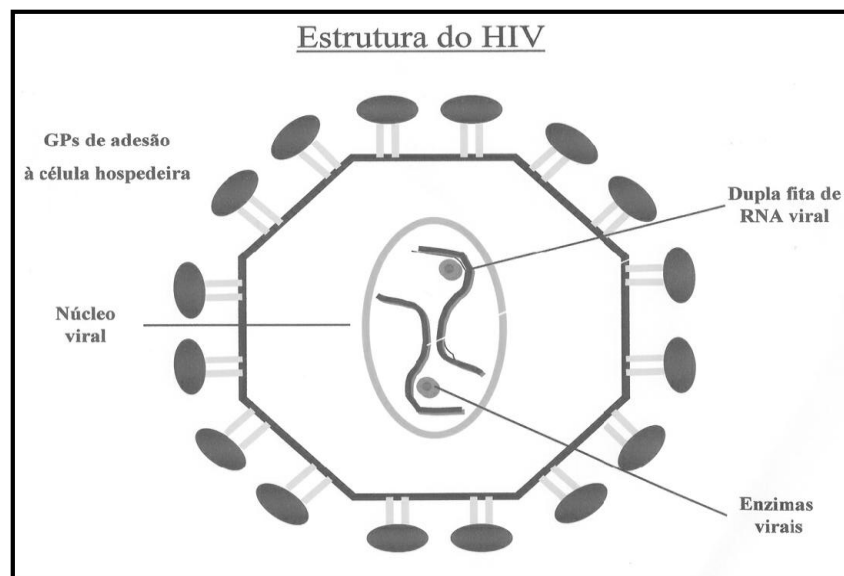


Figura 1 – Vírus da Imunodeficiência Humana: Estrutura.

Fonte: Valente et al., 2005, p. 872

Tem sido observado aumento na transmissão por relações heterossexuais, que representa a principal forma de contaminação entre as mulheres e, através da transmissão vertical, contribui para a infecção de crianças (VALENTE, 2005).

Em 2005 a infecção pelo HIV acometia 42 milhões de pessoas no mundo, sendo na América Latina 1,8 milhões de infectados. O Brasil era o país desta região mais afetado em números absolutos com aproximadamente 1,2 milhões de infectados, dos quais 257.780 eram portadores da AIDS (DOURADO, 2006; HAJJAR, 2005). A AIDS no Brasil apresentava taxa de mortalidade de 1,41%, encontrando-se em declínio devido à política do programa nacional de tratamento antirretroviral, que garantia acesso universal à terapia aos indivíduos infectados pelo HIV (CARAMELLI, 2005).

Os últimos dados apresentados pela UNAIDS, em 2008, mostram que o HIV acomete 33,4 milhões de pessoas no mundo, sendo 2,0 milhões na América Latina e 536.000 no Brasil (UNAIDS, 2008).

Desde a identificação do HIV como agente causador da AIDS até o desenvolvimento de drogas antirretrovirais, na última década, os avanços na pesquisa deste vírus foram importantes, como o desenvolvimento de testes sorológicos para o HIV e o aumento no conhecimento da virologia molecular e da patogênese deste vírus (FAUCI, 2003).

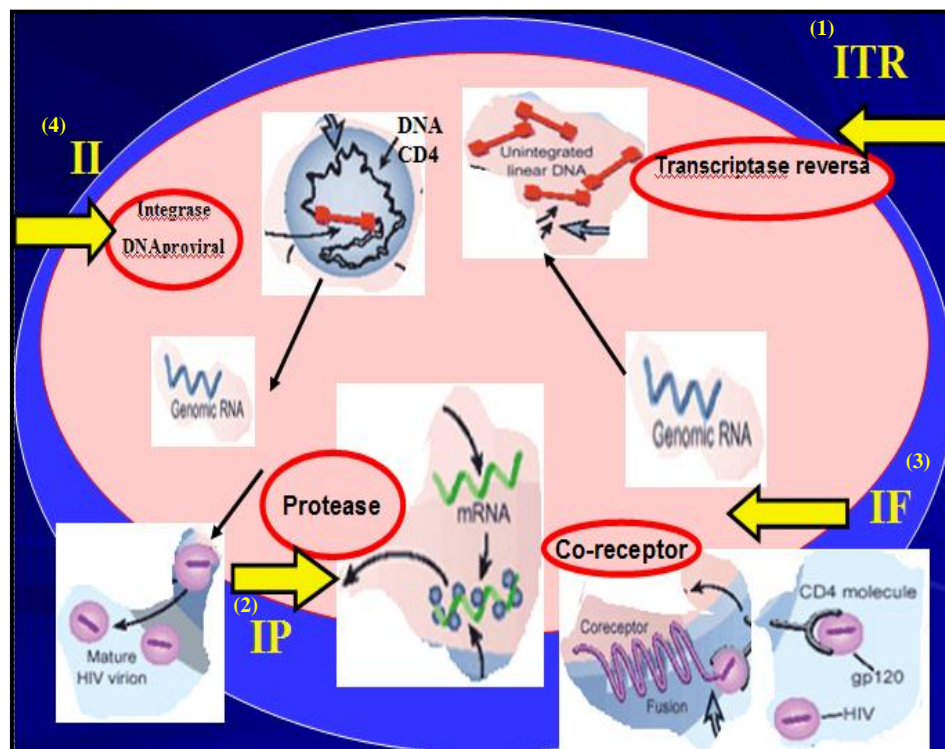
O tratamento da AIDS adquiriu grandes avanços após a introdução da terapia antirretroviral potente (HAART) que propiciou uma dramática redução da mortalidade e da morbidade associadas à doença. Até então, o prognóstico dos pacientes dependia do diagnóstico precoce e do tratamento das doenças oportunistas (DOURADO, 2006).

Atualmente, existem mais de vinte antirretrovirais disponíveis, distribuídos em quatro classes, possibilitando várias associações. O mecanismo de ação destas drogas está centrado no ciclo de replicação viral. A primeira droga efetiva que surgiu, pertencente à classe dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs), foi a Zidovudina (AZT) em 1987. Em 1995 foram desenvolvidos os inibidores da protease (IPs) após purificação e cristalização da enzima protease do HIV. Em 1996 surge a Nevirapina, primeira droga representante da classe dos inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs) (POWDERLY, 1998) Figura 2.

As classes mais recentes são os inibidores de fusão, que bloqueiam a fusão do envelope viral à membrana celular, e tornaram-se disponíveis em 2003 (BURTON, 2003) e os

inibidores da integrase, que impedem a integração do DNA viral já transcrito ao núcleo do linfócito CD4 (ANTIVIRAL THERAPY, 2008) Figura 2.

O ano de 1996 foi um marco na história da infecção pelo HIV e divide duas eras: pré e pós-HAART (YUNIS, 1998). Até 1996, eram realizados o diagnóstico precoce do HIV e o tratamento das infecções oportunistas. Após 1996, com o advento da HAART, uma evolução significativa no controle da doença ocorreu, com consequente aumento na sobrevivência e melhora na qualidade de vida dos infectados pelo HIV (BARBARO, 2003).



- (1) ITR (Inibidores da Transcriptase Reversa);
- (2) IP (Inibidores da Protease);
- (3) IF (Inibidores de Fusão);
- (4) II (Inibidores da Integrase).

Figura 2 – Ciclo de replicação do HIV e mecanismo de ação dos antirretrovirais.]

Fonte: Medscape

O uso da HAART não só elevou a expectativa de vida dos pacientes, mas reduziu significativamente a prevalência das infecções oportunistas e resultou na emergência de doenças crônicas e condições relacionadas a fatores de risco comuns na população geral neste grupo. As complicações cardiovasculares associadas à infecção pelo HIV e relacionadas aos efeitos adversos dos agentes antirretrovirais tornaram-se mais frequentes (PRENDERGAST, 2003; BARBARO, 2003).

A HAART diminuiu em 70% a letalidade da AIDS e das infecções oportunistas, mas o aumento da sobrevivência destes pacientes está associado à manifestação de anormalidades no metabolismo de lipídios e de carboidratos que elevam a morbidade cardiovascular, afetando a qualidade de vida e a eficácia da HAART (DUBÈ, 1998).

Apesar dos benefícios iniciais da HAART, estudos têm mostrado que o tratamento com estes medicamentos está associado a alterações metabólicas como lipodistrofia (redistribuição da gordura corporal), resistência insulínica, hiperglicemia e dislipidemia, com conseqüente elevação do risco para aterosclerose. Contudo, não se pode esquecer dos fatores de risco pré-existentes, como o tabagismo, que normalmente encontra-se presente neste grupo de pacientes (CARR, 2000; REISS, 2003; SMITH, 2004; YU, 2005).

Apesar de o conhecimento da patologia e da epidemiologia da aterosclerose ser limitado na população infectada pelo HIV, a doença cardiovascular pode ocorrer por razões similares às da população geral. Entretanto, é importante verificar se a infecção pelo HIV e as alterações metabólicas associadas com a HAART podem acelerar o processo aterotrombótico (MEHTA, 2005).

## **1.2 Efeitos adversos associados à terapia antirretroviral potente (HAART)**

### **1.2.1 Lipodistrofia**

A síndrome lipodistrófica associada ao HIV foi descrita oficialmente em 1997, com a denominação de *Crixbelly*, pois os primeiros casos de redistribuição da gordura corporal foram observados após a utilização do Crixivan<sup>®</sup> (indinavir). Com o surgimento de novos inibidores da protease, concluiu-se que a redistribuição corporal não era efeito exclusivo do indinavir e a denominação foi abandonada (VALENTE et al., 2005).

A lipodistrofia caracteriza-se pela redistribuição da gordura corporal (Figura 3) e clinicamente é classificada em três grupos:

- a) lipoatrofia: redução da gordura em regiões periféricas como braços, pernas, face e nádegas;
- b) lipohipertrofia: acúmulo de gordura em região abdominal, presença de gibosidade cervical, ginecomastia e aumento de mamas em mulheres;
- c) lipodistrofia mista: associação das duas formas descritas acima.

A redistribuição do tecido gorduroso está associada a alterações nos genes de expressão dos adipócitos e nos níveis circulantes de adipocitocinas, envolvidas no desencadeamento da resistência à insulina (VERNOCHET, 2005).

A gravidade da lipodistrofia está associada a vários fatores: ao peso antes do início do tratamento com inibidores da protease ou estavudina, à duração do tratamento, ao aumento dos triglicérides, à elevação do peptídeo C, ao gênero com predominância no sexo feminino, à idade acima de 40 anos, à carga viral de base maior que 100.00 cópias/ml e à raça (branca). Depois de dois anos de terapia, a lipodistrofia é bastante comum e, na maioria dos casos, é progressiva e não resolve espontaneamente, sendo relatada como intensa em 11% dos pacientes. Estudo prospectivo de coorte realizado de 1996 a 1999 encontrou a incidência de 11,7% de lipodistrofia, tendo a lipoatrofia atingido 9,2% da população estudada e a lipohipertrofia 7,7% (CARR, 1999; HOFSTEDDE, 2003).

Dependendo do esquema antirretroviral utilizado, é observada uma incidência de 25 a 60% de lipodistrofia (SHEVITZ, 2001).



a.Lipoatrofia de nádegas

b.Lipoatrofia facial

c.Lipohipertrofia abdominal

Figura 3 – Lipodistrofia.

Fonte: Hofstede; Burger; Koopmans, 2003, p. 394

### 1.2.2 Hipertensão arterial sistêmica e alterações da coagulação

A prevalência de hipertensão arterial estimada antes da introdução da HAART era em torno de 20%. Recentemente, estudos têm mostrado a elevação da pressão arterial com o uso dos inibidores da protease, atingindo prevalências de até 74% (BARBARO, 2002).

Entretanto, os dados até o momento não são conclusivos. Outro estudo mostrou uma prevalência de hipertensão de 21% nos pacientes em tratamento com a terapia antirretroviral e de 13% nos pacientes portadores do vírus HIV sem a terapia, mas no grupo controle foi encontrada uma prevalência de 24%, mostrando que a influência da HAART na hipertensão arterial é um problema aparentemente menor (BERGENSEN, 2003).

Os pacientes portadores do HIV em tratamento com inibidores da protease também têm desenvolvido alterações nos mecanismos da coagulação, como aumento dos níveis de fibrinogênio, de D-dímero e de inibidor do plasminogênio ativado-1 (PAI-1) e deficiência da proteína S. Estas alterações estão associadas a casos de trombose arterial ou venosa (BARBARO, 2002).

### 1.2.3 Resistência à insulina e diabetes mellitus

A resistência à insulina associada à HAART tem sido atribuída à diminuição do transporte e fosforilação da glicose. Os inibidores da protease alteram o metabolismo da glicose nos tecidos muscular e adiposo, aumentando a lipólise basal. Além disso, os IPs atuam na inibição do transportador da glicose intracelular (GLUT 4), que é o principal responsável pela captação da glicose insulino dependente nos adipócitos e no músculo esquelético (BEHRENS, 2002).

A resistência à insulina está associada à dislipidemia, uma vez que contribui com aumento dos níveis de triglicérides e redução do HDL-colesterol. Associa-se, ainda, ao desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica e de lipodistrofia (American Diabetes Association Position Statement, 2004).

Domingos *et al.* (2009) avaliaram 292 pacientes submetidos a diferentes regimes de HAART, sendo observadas prevalências de intolerância à glicose iguais a 15% no grupo cuja HAART não incluía IP e de 36% para o grupo com IP.

### 1.2.4 Dislipidemia

Relata-se que a dislipidemia está mais relacionada com o regime antirretroviral utilizado no momento do que à história de exposição prévia a diferentes classes de drogas. Desta forma, foi possível verificar que a dislipidemia associada aos inibidores da protease ocorre pouco tempo depois do início da medicação. Contudo, o tempo de exposição às várias

classes de drogas é relevante quando se vai predizer o risco de eventos cardiovasculares no futuro (MOLLER, 2003).

A média do aumento dos níveis lipídicos na maioria dos trabalhos publicados, que compararam os níveis durante terapia com inibidor da protease com aqueles anteriores, foi de 28% para o colesterol total e de 96% para os triglicérides. Verificou-se, ainda, que o aumento do risco para eventos cardiovasculares foi significativo em pacientes mais jovens (homens com menos de 34 anos e mulheres com menos de 44 anos), perdendo força nas faixas etárias mais avançadas em ambos os sexos. Especificamente entre os pacientes com idade inferior a 33 anos, o uso de terapêutica antirretroviral foi associado à maior risco de doença coronariana (HAJJAR, 2005; MOLLER, 2003).

Domingos *et al.* (2009) encontraram elevações dos níveis de colesterol total em até 47% e dos triglicérides em até 71% dos pacientes submetidos à HAART, sendo estas alterações mais intensas nos pacientes com regimes de HAART incluindo IPs e estavudina.

Além das anormalidades lipídicas, é necessário considerar outros fatores de risco para doença cardiovascular como hipertensão, tabagismo, diabetes mellitus, obesidade, sedentarismo e hábitos alimentares, cujo controle poderia ser considerado como estratégia preventiva de aterosclerose. Há, também, os fatores de risco não modificáveis como idade, sexo masculino e história familiar de doença cardiovascular prematura. Quando múltiplos fatores de risco encontram-se presentes, o risco em 10 anos poderia ser estimado de acordo com o escore de Framingham. Entretanto, como este escore não considera os níveis séricos dos triglicérides que podem ultrapassar valores de 1000 mg/dL, bem como a história familiar, pode subestimar o risco cardiovascular (CALZA, 2003; MEHTA, 2005).

A investigação de 93 pacientes em um estudo de coorte Suíço, os quais receberam ritonavir, indinavir ou nelfinavir encontrou diferentes efeitos na concentração plasmática dos lipídeos associada com cada um destes inibidores da protease. As mudanças observadas com o ritonavir foram maiores do que com os outros IPs, especialmente em relação aos triglicérides. O aumento no colesterol total foi de  $77 \pm 12$  mg/dl com o ritonavir,  $31 \pm 8$  mg/dl com o indinavir e  $46 \pm 0,8$  mg/dl com o nelfinavir, comparado a  $4 \pm 0,8$  mg/dl no grupo controle (PERIARD, 1999).

### **1.3 Mecanismos patogênicos das alterações metabólicas associadas à HAART**



Os mecanismos pelos quais os inibidores da protease induzem dislipidemia ainda não são completamente entendidos, mas certamente envolvem múltiplos fatores. Acredita-se que este processo seja ocasionado pela similaridade entre o sítio de ligação dos inibidores da protease e de duas proteínas envolvidas na metabolização dos lipídeos: a proteína ligadora do ácido retinóico citoplasmático tipo 1 (CRABP-1) e a proteína relacionada ao receptor de LDL (LRP). A seqüência dos aminoácidos da região C-terminal da CRABP-1 é 58% homóloga com o sítio de ligação do inibidor da protease, enquanto a LRP mostra 63% de homologia (CALZA, 2003).

A CRABP-1 apresenta o ácido retinóico à isoforma 3A do citocromo P<sub>450</sub> que catalisa a reação de conversão do ácido retinóico para ácido 9-cis-retinóico. Acredita-se que o inibidor da protease se ligue à região homóloga da CRABP-1 inibindo o metabolismo do ácido retinóico, resultando na redução do ácido 9-cis-retinóico que levaria ao decremento na diferenciação e à apoptose dos adipócitos. Desta forma, ocorreria maior liberação de gordura na corrente sanguínea e hipertrigliceridemia. Outros efeitos adversos causados pelos inibidores da protease como dermatite, lábios secos, queda de cabelo, que lembram os efeitos adversos dos análogos do ácido retinóico, como a isotretinoína, provavelmente também são conseqüências do metabolismo alterado do ácido retinóico (CALZA, 2003; CARR, 1998) Figura 4.

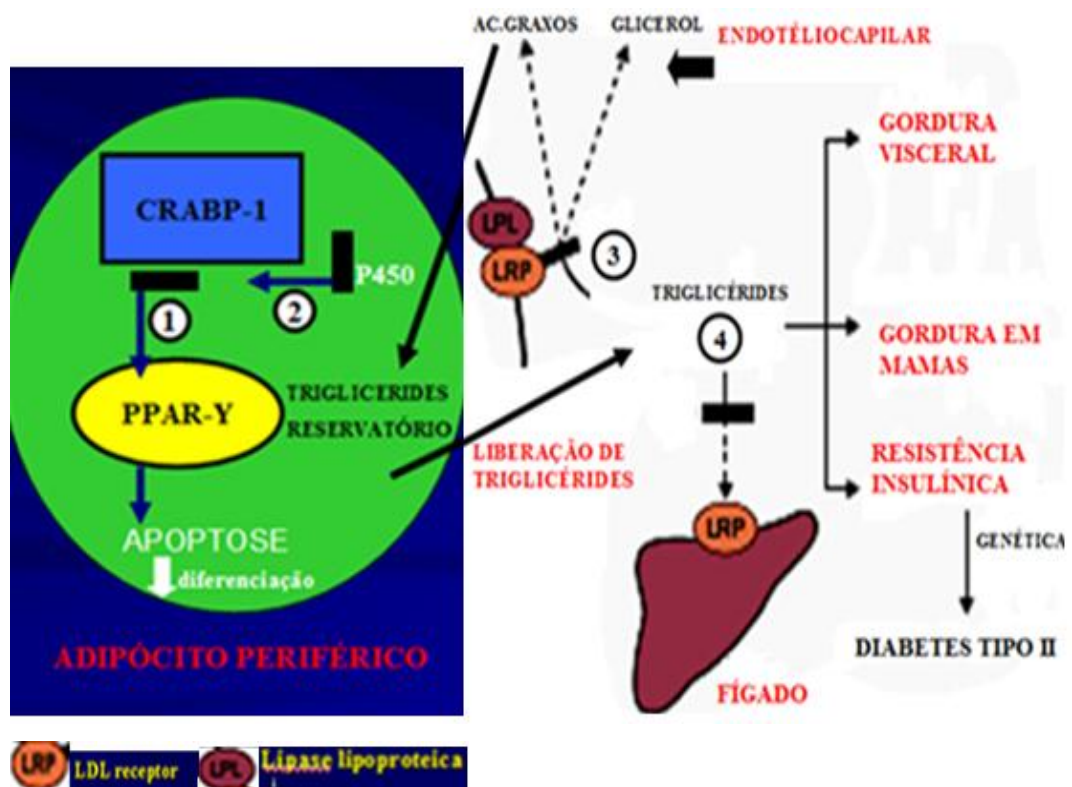


Figura 4 – Mecanismos propostos para a Síndrome Lipodistrófica.

Outro mecanismo de ação proposto para os inibidores da protease é a supressão da atividade da lipase lipoprotéica plasmática, ocasionando uma redução na hidrólise dos quilomícrons, gerando um aumento importante dos triglicérides plasmáticos e pequeno aumento do colesterol total. Sabe-se que após a introdução dos inibidores da protease ocorre uma interferência mais significativa na via exógena do metabolismo lipídico. É possível, ainda, que os inibidores da protease promovam aterosclerose independente da dislipidemia, devido ao acúmulo de colesterol nos macrófagos das paredes arteriais (REISS, 2003).

Os inibidores da transcriptase reversa análogos nucleosídeos estariam envolvidos na depleção do DNA mitocondrial, alterando a função deste nos tecidos de depósitos de gordura. Este mecanismo levaria a perda de gordura em determinadas áreas e acúmulo em outras, explicando o surgimento da lipodistrofia, que na maioria das vezes, torna-se clinicamente aparente durante o segundo ano de tratamento e acomete mais de 80% dos pacientes em terapia por tempo prolongado. Os inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos (ITRNNs), por outro lado, embora também promovam aumento do colesterol total e do LDL-colesterol, associam-se a aumento do HDL-colesterol e, conseqüentemente, têm menor potencial aterogênico quando comparados com os IPs e com os ITRNs (HOFSTEDDE, 2003; REISS, 2003).

Um outro fator sugerido para explicar a lipodistrofia é a proteína de ligação elemento regulatória de esterol I (SREBP I), necessária para a diferenciação do adipócito. Investigações em tecido adiposo de pacientes com AIDS e lipoatrofia versus controles saudáveis HIV negativos, demonstraram uma maior proporção de pequenos adipócitos e uma reduzida expressão da SREBP I em pacientes com HIV (BASTARD, 2002).

Os IPs também parecem inibir a proteasoma controladora da origem de apolipoproteína B (APO B), portanto resultando em hiperprodução e secreção de lipoproteínas ricas em triglicérides (CALZA, 2004).

A estimulação parassimpática do tecido adiposo resulta em maior captação de glicose e de ácidos graxos livres, causando aumento do tecido adiposo (KREIER, 2002).

Um desequilíbrio no sistema nervoso autônomo causaria modificações na distribuição do tecido gorduroso intra-abdominal e subcutâneo, levando à acumulação central e redução periférica de gordura, como é observado na síndrome lipodistrófica em pacientes com AIDS submetidos à HAART (VALK, 2002).

Também tem sido considerado um fator causador da lipodistrofia, o desequilíbrio entre lipólise e lipogênese periféricas, ambas reguladas pelo cortisol e dehidroepiandrosterona (CHRISTEFF, 1999).

Apoptose de adipócitos tem sido demonstrada em áreas lipoatróficas de pacientes HIV tratados com IPs (DOMINGO, 1999).

O curso natural da infecção pelo HIV está associado com um aumento na lipólise corporal e um aumento no consumo de energia em repouso, sem um aumento nas catecolaminas, normalmente estimuladoras destes processos. Entretanto, em pacientes com lipodistrofia, as concentrações plasmáticas de noradrenalina estão elevadas, indicando aumento da atividade simpática. A lipodistrofia associada à HAART é, portanto, afetada somente em pequena intensidade pela lipólise induzida pela HIV infecção, como resultado de concomitante estimulação simpática do tecido adiposo (VALK, 2002).

Os IPs inibem o GLUT 4, um transportador de glicose celular, que é captador de glicose insulino dependente nos adipócitos e músculo esquelético (BEHRENS,2002; MURATA 2002; BEN-ROMANO, 2003) (Figura 5).

Os ITRNs causariam a depleção do DNA mitocondrial nos tecidos de depósitos de gordura e conseqüentemente a lipodistrofia (McCOMSEY, 2002; WALKER, 2002; NOLAN, 2003).

Os ITRNNs, embora também promovam aumento do LDL-colesterol, associam-se a aumento do HDL-colesterol, por mecanismo ainda indefinido, reduzindo assim o potencial aterogênico quando comparados com os IPs e com os ITRNs (HOFSTEDE, 2003).

Finalmente, a dislipidemia relacionada aos IPs provavelmente envolve predisposição genética. Dados recentes documentam associação entre hipertrigliceridemia e HDL-colesterol baixo com severo polimorfismo do gene apo C-III (CALZA, 2004). O estado nutricional e a predisposição genética parecem ter papéis bem definidos no risco elevado para a hipertrigliceridemia associada aos IPs (PENZAK, 2002) Figura 5.

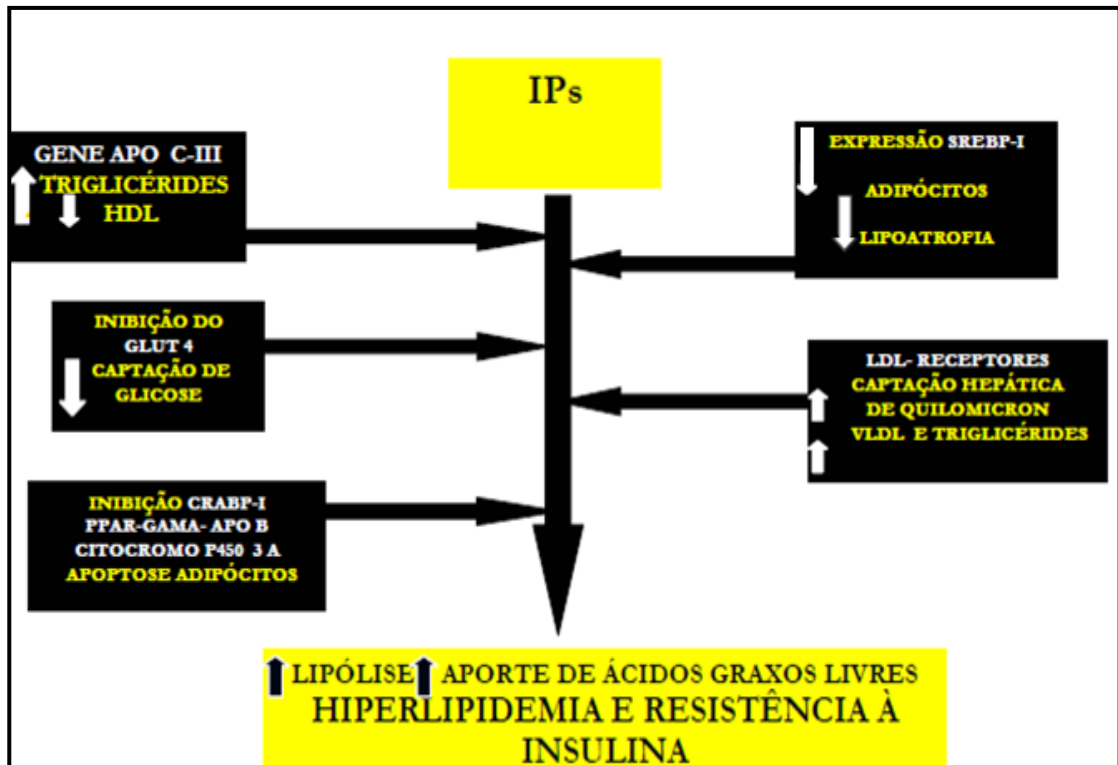


Figura 5 – Esquema da patogênese para a Síndrome Lipodistrófica associada à HAART.

Há dois tipos de adiposidade: a subcutânea e a intra-abdominal (visceral), com diferenças funcionais entre ambos (WAJCHENBERG, 2000; CAAR, 2003; CURAT, 2004) Figura 6.

Tanto a captura de triglicérides como a resposta lipolítica a sinais do sistema nervoso simpático estão aumentadas nos adipócitos intra-abdominais em comparação aos subcutâneos (maior *turnover* lipídico) (MARIN, 1992; WAJCHENBERG, 2000).

Na antilipólise insulino-induzida, os adipócitos intra-abdominais tendem a ser mais insulino-resistentes que os subcutâneos (WAJCHENBERG, 2000).

A produção de adipocinas pelos adipócitos intra-abdominais é maior, incluindo interleucina-6 (IL-6) e inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1), e possivelmente, os níveis de adiponectina são mais baixos. Essas adipocinas afetam adversamente o metabolismo glicêmico e lipídico (CURAT, 2004).

As adipocinas ativam células endoteliais, recrutando monócitos para o tecido adiposo, proporcionando assim uma ligação adicional entre adiposidade e inflamação (ENGELI, 2003). A inflamação parece ser um fator-chave no desenvolvimento do diabetes e da aterosclerose (BARZILAY, 2003).

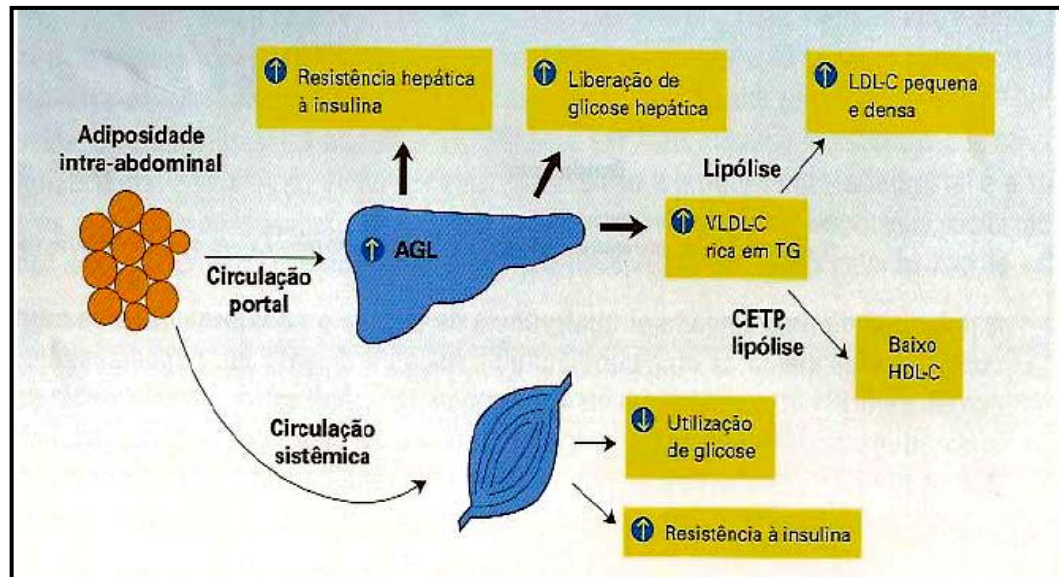


Figura 6 – Fisiopatologia da síndrome metabólica na HAART.

As alterações metabólicas secundárias à HAART, envolvendo lípidos e carboidratos, terão como principal consequência o risco aumentado para o desenvolvimento de aterosclerose e de complicações cardiocirculatórias precoces.

#### 1.4 AIDS e risco cardiovascular

A terapia antirretroviral potente (HAART) tem aumentado a expectativa de vida dos pacientes com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. Ela inclui a combinação de três agentes antirretrovirais, sendo usada, em geral, a associação de dois Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos Nucleosídeos (ITRNs) com um inibidor da protease (IP) ou com um Inibidor da Transcriptase Reversa Não Nucleosídeo (ITRNN), suprimindo a evolução da infecção (BARBARO, 2009).

Infelizmente, o uso da HAART tem sido associado a uma série de distúrbios metabólicos. Dislipidemia, resistência à insulina e obesidade visceral são alguns destes distúrbios que estão relacionados ao desenvolvimento de aterosclerose precoce e acelerada nos indivíduos com infecção pelo HIV submetidos à HAART Figura 7. Vários relatos de casos de doença arterial coronária sintomática envolvendo este grupo de pacientes têm sido publicados nos últimos anos (BARBARO, 2009). Em adição, como os indivíduos HIV infectados passaram a ter maior sobrevida, houve também elevação na prevalência de doença

vascular aterosclerótica, associada com o processo de envelhecimento (FICHTENBAUM, 2003).



Figura 7 – Esquema da fisiopatologia da aterosclerose associada à HAART.

Fonte: Cardiovascular Disease in AIDS, Barbaro, G. 2009.

As alterações no perfil lipídico foram observadas desde cedo nos pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), caracterizando-se por reduções nos níveis do HDL-colesterol e discreto aumento dos triglicérides. Observou-se que quanto mais baixa a contagem de linfócitos CD4, maior o nível de triglicérides e mais baixos os níveis de HDL-colesterol. Entretanto, estas alterações tornaram-se acentuadas nos pacientes submetidos à terapia antirretroviral, que desenvolveram dislipidemia mista. Houve, portanto, aumento importante dos triglicérides, além de aumento do colesterol total e do LDL-colesterol com redução do HDL-colesterol (HAJJAR, 2005; YU, 2005).

A introdução da terapia antirretroviral trouxe um aumento de risco significativo e alarmante de complicações cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio. Um dos elementos envolvidos no desenvolvimento da doença arterial coronariana é a presença na circulação da lipoproteína de baixa densidade modificada (mLDL) que contribui para a inicialização e progressão de lesões arteriais. Apesar de não completamente elucidado, o mecanismo envolve processo inflamatório desencadeado pela mLDL e indução de uma resposta imune específica contra a mLDL (ROCHINI, 2004).

Verificou-se um aumento significativo dos marcadores plasmáticos da função endotelial nos pacientes com o HIV (fator de von Willebrand, ativador do plasminogênio tecidual,  $\beta_2$  microglobulina), relacionado ao estágio da doença e à replicação viral (HOFSTEDE, 2003).

Dislipidemia secundária à HAART é observada com o uso de todas as classes de antirretrovirais, porém é mais freqüente nos pacientes que estão recebendo os inibidores da protease. Há relato de que 47% dos pacientes em uso desta medicação apresentam alterações lipídicas que alcançam critérios para tratamento (MEHTA, 2005).

Há vários fatores envolvidos na fisiopatologia das manifestações cardiovasculares: a própria infecção pelo HIV, autoimunidade, reações imunológicas a outras infecções virais, inflamação crônica, neoplasias, imunossupressão prolongada, desnutrição e cardiotoxicidade por drogas (D'AMATI, 2001).

Na era pós HAART mudanças qualitativas têm sido observadas em relação à morbimortalidade cardiovascular. Houve significativa redução de complicações cardíacas causadas pelos agentes oportunistas, por desnutrição e pela imunossupressão prolongada (BARBARO, 2009).

Entretanto, houve elevação na prevalência de síndromes coronárias e de eventos de doença vascular periférica devido ao aumento da sobrevida dos infectados pelo HIV e pela toxicidade dos agentes antirretrovirais que constituem a HAART (ARSHAD, 2000).

Doença arterial coronária (DAC) era raramente descrita no paciente com infecção pelo HIV antes do advento da HAART, porque os pacientes não sobreviviam tempo suficiente para desenvolver DAC. Ao fim da década de 1990, entretanto, relatos frequentes de casos de DAC nestes pacientes originaram especulações de que os distúrbios metabólicos associados à HAART poderiam acelerar a taxa de progressão da aterosclerose (FICHTENBAUM, 2003).

Vários estudos verificaram a associação da HAART com o risco de eventos cardiovasculares. O estudo DAD mostrou aumento da incidência de infarto agudo do miocárdio após longa exposição à medicação antirretroviral, demonstrando elevação do risco de infarto de 0,3% pré-HAART, para 1,07% nos pacientes recebendo HAART. Além disso, foi identificado aumento do risco de doença cerebrovascular em 1,26% após utilização da HAART (MEHTA, 2005).

## **1.5 Tratamento das complicações metabólicas associadas à HAART**

### **1.5.1 Lipodistrofia**

O tratamento da lipodistrofia ainda não conta com resultados satisfatórios que tragam benefícios para todas as manifestações fenotípicas. Alguns estudos apontam a substituição da estavudina ou da zidovudina por ITRNs como abacavir e o tenofovir, especificamente nos casos de lipoatrofia periférica (CARR, 2002; MCCOMSEY, 2002).

A reposição de testosterona é indicada, uma vez que este hormônio encontra-se reduzido nos homens com AIDS e obesidade visceral. Além da redução da gordura corporal, há melhora na sensibilidade à insulina. Entretanto, este tratamento restringe-se à população de homens com lipodistrofia e hipogonadismo. Há estudos sobre a utilização do hormônio humano recombinante do crescimento na diminuição da gordura visceral, no entanto, vem acompanhada de efeitos adversos como hiperglicemia, artralgia e retenção hídrica (BJORNTORP, 1991).

Agentes insulino-sensibilizantes também têm sido estudados no tratamento da lipodistrofia. A metformina associou-se à redução da gordura visceral, da pressão sistêmica diastólica e da resistência à insulina, mas também reduziu o tecido adiposo subcutâneo. A tioglitazona, por outro lado, foi responsável por aumento da gordura visceral (MORI, 1999).

O tratamento não farmacológico, como dieta hipocalórica e exercícios aeróbicos, pode auxiliar na redução da adiposidade central melhorando a glicemia e o perfil lipídico, mas ainda faltam estudos sobre seus reais benefícios (JONES, 2001).

A melhora estética da lipoatrofia, sobretudo a facial, tem sido obtida através de técnicas de preenchimento do tecido subcutâneo com metacrilato, enquanto que o acúmulo de gordura em região dorso-cervical, quando excessivo, pode ser melhorado por técnica de lipoaspiração. Entretanto, tanto nos casos de lipoatrofia como nos casos de lipoacumulação, ainda não há dados de seguimento a longo prazo que demonstrem a ausência de recidivas.

### **1.5.2 Resistência à insulina e diabetes mellitus**



O tratamento da resistência à insulina baseia-se em mudança do estilo de vida, incluindo dieta, exercícios físicos, redução da ingestão calórica e controle da hipertensão arterial (HERMAN, 2005).

As medicações utilizadas são, especialmente, os agentes insulino-sensibilizadores como metformina e tiazolinedionas, que são seguros e eficazes na população portadora do HIV. Entretanto, faz-se necessária a monitorização de acidemia láctica com o uso da metformina, e das enzimas hepáticas com a utilização das tiazolinedionas (GELATO, 2002; HADIGAN, 2001).

### 1.5.3 Dislipidemia

A IV Diretriz Brasileira sobre dislipidemias e prevenção de aterosclerose recomenda que a avaliação do risco aterosclerótico através do perfil lipídico deva ser feita na avaliação inicial dos indivíduos soropositivos, antes da instituição da terapia antirretroviral.

Para os indivíduos de baixo risco cardiovascular (valores lipídicos dentro dos limites desejáveis e sem HAART), a avaliação deve ser repetida a cada dois anos. Para os indivíduos com indicação de terapia antirretroviral, recomenda-se reavaliação um mês após o início da medicação e, posteriormente, a cada três meses.

Em todos os grupos a ação preferencial é a adoção de estilo de vida saudável, com ênfase para a interrupção do tabagismo. As metas do tratamento são as mesmas recomendadas para a população geral (DEPARTAMENTO DE ATEROSCLEROSE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

A terapia com drogas redutoras dos lipídios torna-se necessária quando as mudanças dietéticas e a atividade física regular são inefetivas ou não aplicáveis. Contudo, a utilização dos hipolipemiantes pode trazer complicações devido às interações com os antirretrovirais. Entre estes, os mais utilizados são as estatinas, fibratos e niacina (HAJJAR, 2005).

As estatinas são drogas de escolha no tratamento da hipercolesterolemia, bem como da hipertrigliceridemia, uma vez que reduzem em 18 a 55% os níveis do LDL-colesterol e em 7 a 30% os níveis dos triglicérides, além de proporcionar um aumento de 5 a 10% nos valores do HDL-colesterol. A maioria das drogas deste grupo são metabolizadas pelo citocromo P<sub>450</sub>, o qual também metaboliza os inibidores da protease. Desta forma, pode ocorrer aumento dos níveis das estatinas plasmáticas, ocasionando toxicidade muscular esquelética e outros efeitos adversos. Portanto, deve ser dada preferência para estatinas que atuem em sítios de

metabolização distintos, como a pravastatina, a fluvastatina e a rosuvastatina, evitando-se aquelas com metabolização exclusiva pelo citocromo P<sub>450</sub>, como a simvastatina. A atorvastatina pode ser usada com cautela, e existem dados favoráveis, porém limitados, com a rosuvastatina (DEPARTAMENTO DE ATEROSCLEROSE DA SBC, 2007).

Os fibratos são derivados do ácido fíbrico e utilizados como drogas de primeira escolha no tratamento da dislipidemia mista. Atuam como agonistas do PPAR-alfa, modulando genes que aumentam a expressão da lipase lipoprotéica e das apolipoproteínas A I e A II, e reduzindo a apolipoproteína C III. O gemfibrosil, representante deste grupo, é bem tolerado, reduzindo significativamente o colesterol total e os triglicérides, principalmente quando associado com a atorvastatina. A niacina reduz o LDL-colesterol e aumenta a HDL-colesterol, mas tem muitos efeitos colaterais como *flushing*, prurido, hiperglicemia e hepatotoxicidade (HAJJAR, 2005).

A substituição de um tratamento baseado em inibidor da protease por um esquema sem esta classe ou com outro IP com menor efeito sobre os lípidos, são opções que vêm sendo estudadas (NEGREDO, 2002). Relatos de casos frequentemente têm demonstrado resultados satisfatórios com a *switching therapy* (McCOMSEY, 2002; CAAR, 2002). Domingos et al. (2006) observaram resultado satisfatório em paciente refratário a todas as opções terapêuticas redutoras de lípidos, através da substituição de lopinavir/ritonavir, associados à dislipidemia, por atazanavir/ritonavir.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

- Avaliar o risco cardiovascular, diagnosticar e tratar doença arterial coronária, dislipidemia e intolerância à glicose, em pacientes com AIDS submetidos à HAART.

### **2.2 Específicos**

- Avaliar o risco cardiovascular nos pacientes que recebem HAART, estabelecendo correlações com sexo, idade, lipodistrofia, duração do tratamento e esquema de HAART;
- Estudar a prevalência de doença arterial coronária nos pacientes com AIDS e com alterações metabólicas secundárias à HAART;
- Avaliar a efetividade, a segurança e a tolerabilidade da metformina, droga insulino sensibilizadora, nos pacientes com intolerância à glicose secundária à HAART;
- Avaliar a efetividade, a segurança e a tolerabilidade do tratamento farmacológico da dislipidemia secundária à HAART, utilizando ciprofibrato e/ou rosuvastatina;
- Proporcionar aos pacientes com AIDS, expostos às complicações cardiometabólicas da HAART, medidas de prevenção primária e secundária que permitam reduzir doença cardiovascular nesta população específica.

## **3 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### 3.1 Risco cardiovascular pré e pós HAART

Foi realizado estudo analítico observacional, sendo incluídos pacientes com idade entre 28 a 74 anos portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) em tratamento com a terapia antirretroviral potente (HAART), acompanhados nos ambulatórios de infectologia do Hospital Universitário da UFMS e do Centro de Doenças Infecto-Parasitárias (CEDIP) do município de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil.

Foram utilizados dados secundários oriundos dos prontuários dos pacientes, referentes às variáveis sócio-demográficas, esquema terapêutico utilizado, tempo de tratamento, patologias associadas e exames realizados, com ênfase no perfil lipídico. Os dados foram registrados em formulário construído especialmente para este fim (Apêndice B). Foram calculados os escores de Framingham conforme tabela anexa (Apêndice C), sendo os pacientes classificados conforme percentil de risco: até 10% - RISCO LEVE; 10-20% - RISCO MODERADO e >20% - RISCO ALTO.

A comparação dos escores de Framingham, em relação ao tempo antes e após a HAART, para as variáveis independentes, escore geral, grupo de tratamento, sexo e idade, foi realizada por meio do teste não paramétrico de Wilcoxon. O mesmo teste foi utilizado para a comparação entre o tempo antes e após a HAART, dos níveis de HDL, LDL, VLDL, triglicérides e glicemia de jejum.

Os pacientes foram agrupados em quatro grupos de acordo com a terapêutica utilizada:

- a) Grupo I: AZT + 3TC ou DDI + IP
- b) Grupo II: AZT + 3TC ou DDI + NVP ou EFV
- c) Grupo III: d4T + 3TC ou DDI + NVP ou EFV
- d) Grupo IV: d4T + 3TC ou DDI + IP

Onde: AZT= zidovudina; 3TC= lamivudina; DDI= didanosina; IP= Inibidor da protease  
D4T= estavudina; NVP= nevirapina; EFV= efavirenz

A comparação dos escores de Framingham, em cada um dos tempos analisados, em relação ao sexo, à presença ou não de lipodistrofia e ao momento de início da HAART, foi realizada por meio do teste de Mann-Whitney. Já a comparação dos escores de Framingham, em cada um dos tempos analisados, em relação ao grupo de tratamento, à idade e à etnia dos pacientes, foi realizada por meio do teste de Kruskal-Wallis, seguido do pós-teste de Dunn.

Considerando-se que foram utilizados dados secundários, não houve necessidade de obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido dos pacientes. Contudo, em atendimento ao preconizado na Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL,

2002), foram preservados o anonimato dos pacientes e o sigilo das informações, de modo que, pela leitura do material não seria possível a identificação de qualquer um dos usuários.

### **3.2 Doença arterial coronária em pacientes com AIDS submetidos à HAART**

Este estudo foi realizado prospectivamente, através do seguimento clínico ambulatorial de amostra constituída por um total de 648 pacientes portadores de AIDS, sendo incluídos pacientes com idade acima de 18 anos, recebendo HAART e sem diagnóstico de doença cardiovascular prévia.

Os pacientes foram acompanhados no período de 2004 a 2009, nos ambulatórios de cardiologia do Hospital Universitário da UFMS e do Centro de Doenças Infecto-Parasitárias, ambos em Campo Grande – MS, Brasil.

Após anamnese, com ênfase na história cardiovascular, incluindo os principais fatores de risco para doença aterosclerótica (HAS, tabagismo, dislipidemia, diabetes ou intolerância à glicose, obesidade visceral e história familiar de aterosclerose precoce), os pacientes foram submetidos a exame físico completo, incluindo dados antropométricos, índice de massa corpórea, circunferência abdominal e ectoscopia para avaliação de lipoatrofia (face, nádegas e membros) e/ou lipoacumulação (abdome, mamas e dorso cervical), presentes na síndrome lipodistrófica associada à HAART. Além da ectoscopia das regiões acometidas por lipoatrofia ou lipoacumulação, a aferição da circunferência abdominal foi o principal critério de obesidade visceral, sendo considerados como lipoacumulação valores acima de 94 cm nos homens e acima de 80 cm nas mulheres (LOPES, 2007)

Todos os pacientes acompanhados neste estudo foram submetidos à avaliação cardiometabólica. Na primeira consulta, após anamnese e exame físico, foram solicitados os exames complementares de rotina que incluíam: glicemia de jejum, perfil lipídico, hormônio tireóide estimulante (TSH), creatinofosfoquinase (CPK), transaminases hepáticas (TGO e TGP) e creatinina.

A avaliação cardiovascular, através de exames complementares, foi realizada por um mesmo observador e num mesmo serviço, onde foram executados em todos os pacientes o eletrocardiograma, o ecocardiograma e ergometria (se condições físicas), ao início do seguimento, independente da presença de manifestações clínicas sugestivas de doença cardiovascular. Tais procedimentos foram repetidos anualmente durante esta fase de acompanhamento.

Nos casos em que houve suspeita clínica de doença aterosclerótica, os pacientes eram submetidos a outros métodos para complementação e confirmação diagnóstica, incluindo Doppler de artérias periféricas, Doppler de artérias carótidas e vertebrais e, finalmente, arteriografias coronárias, cerebrais ou periféricas.

Durante o seguimento, os pacientes foram submetidos a reavaliações periódicas, com intervalos de um a três meses, dependendo das complicações metabólicas ou cardiovasculares presentes. Aqueles com complicações metabólicas, hipertensos ou tabagistas foram tratados clinicamente. Os pacientes com diagnóstico de doença aterosclerótica obstrutiva foram tratados clinicamente e/ou através de procedimentos invasivos de revascularização: por endoprótese vascular ou por *bypass* cirúrgico – enxerto vascular.

Foram excluídos os pacientes que já apresentavam diagnóstico de cardiopatia prévia ao início da terapia antirretroviral e aqueles que interromperam o seguimento ou não realizaram os exames solicitados.

Por se tratar de pesquisa de caráter investigatório e diagnóstico, todos os pacientes, no ato de suas inclusões, assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice.A). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas da UFMS (Anexo A).

### **3.3 Metformina no tratamento da intolerância à glicose associada à HAART**

Este estudo foi realizado prospectivamente, através do seguimento clínico ambulatorial de amostra constituída por um total de 158 pacientes portadores de AIDS em HAART, com diagnóstico de intolerância à glicose, demonstrado laboratorialmente por pelo menos três glicemias de jejum entre 100 e 125 mg/dl, realizadas através de método enzimático em aparelhos automatizados de dois laboratórios: Hospital Universitário da UFMS e Laboratório Central da Prefeitura Municipal de Campo Grande-MS .

Os pacientes foram atendidos e acompanhados no período de 2004 a 2009, nos ambulatórios de infectologia do Hospital Universitário da UFMS e do Centro de Doenças Infecto-Parasitárias (CEDIP), ambos em Campo Grande-MS, Brasil.

A amostra foi dividida em dois grupos: **Grupo I**, com níveis de glicemia de 100 a 115 mg/dl, que recebeu orientação de mudança de estilo de vida (MEV): dieta hipocalórica/hipogordurosa e atividade física regular (1 hora/dia de caminhada ou hidroginástica ao menos 3 vezes por semana); e **Grupo II**, com níveis de glicemia de 115 a

125 mg/dl, que além de orientação de MEV, foi medicado com metformina 850 mg após almoço e jantar.

A presença de lipodistrofia foi avaliada pela ectoscopia das regiões acometidas por lipoatrofia ou lipoacumulação, sendo a aferição da circunferência abdominal o principal critério de obesidade visceral. Foi considerada como lipoacumulação cintura acima de 94 cm nos homens e acima de 80 cm nas mulheres (LOPES, 2007)

Foram excluídos pacientes com insuficiência renal, diabetes mellitus, hipotireoidismo, em terapia de reposição hormonal com estrogênio, em uso de corticosteróides, de esteróides anabolizantes, de beta-bloqueadores, de diuréticos e de qualquer outro medicamento com ação no metabolismo de carboidratos. Pacientes que interromperam o uso da metformina ou da HAART durante o período de avaliação também foram excluídos.

Por se tratar de pesquisa de caráter terapêutico, todos os pacientes, no ato de suas inclusões, assinaram termo de consentimento livre e esclarecido, cujo conteúdo abordava os benefícios e riscos da terapia. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas da UFMS (Anexo A).

Os resultados deste estudo foram analisados através de testes de estatística não-paramétrica, uma vez que as amostras das variáveis mensuradas não passaram no teste de normalidade de Kolmogorov e Smirnov. A relação entre sexo e o grupo experimental e também, entre a etnia e o grupo experimental, foi avaliada por meio do teste do qui-quadrado. A comparação entre os momentos antes e após (90 dias) do tratamento, em relação à taxa de glicose, foi realizada por meio do teste de Wilcoxon. O mesmo teste foi utilizado na comparação entre os momentos antes e após o tratamento, em relação à taxa de hemoglobina glicosilada, avaliada somente em amostra do grupo experimental II.

A comparação entre os grupos experimentais, em relação às variáveis idade, IMC, perímetro da cintura e percentual de redução de glicose, foi realizada por meio do teste de Mann-Whitney. O mesmo teste foi utilizado para a comparação entre sexos e entre pacientes com e sem lipodistrofia, em relação ao percentual de redução de glicose com o tratamento.

A avaliação da correlação linear entre as variáveis IMC e o percentual de redução da taxa de glicose no sangue e, entre perímetro da cintura e percentual de redução da taxa de glicose no sangue, foi realizada por meio do teste de correlação linear de Spearman.

### **3.4 Ciprofibrato e rosuvastatina no tratamento da dislipidemia associada à HAART**

Este estudo foi realizado prospectivamente, através do seguimento clínico ambulatorial de amostra constituída por um total de 648 pacientes portadores de AIDS em HAART.

Os pacientes foram acompanhados no período de 2004 a 2009, nos ambulatórios de infectologia do Hospital Universitário - UFMS e do Centro de Doenças Infecto Parasitárias, ambos em Campo Grande –MS, Brasil.

Após a anamnese, com ênfase na história cardiovascular, incluindo os principais fatores de risco para doença aterosclerótica (HAS, tabagismo, dislipidemia, diabetes ou intolerância à glicose, obesidade visceral e história familiar de aterosclerose precoce), os pacientes foram submetidos a exame físico completo, incluindo dados antropométricos, índice de massa corpórea, circunferência abdominal e ectoscopia para avaliação de lipoatrofia e/ou lipoacumulação associadas à HAART.

Todos os pacientes acompanhados neste estudo foram submetidos à avaliação cardiometabólica. Na primeira consulta, após anamnese e exame físico, foram solicitados os exames complementares de rotina que incluíam: glicemia de jejum, perfil lipídico, hormônio tireóide estimulante (TSH), creatinofosfoquinase (CPK), transaminases hepáticas e creatinina.

Os pacientes com dislipidemia persistente, mesmo após orientação de mudança de estilo de vida (MEV), foram divididos em três grupos, sendo indicado o uso de ciprofibrato e/ou rosuvastatina:

**Grupo I:** com hipertrigliceridemia acima de 300 mg/dl;

**Grupo II:** com LDL-colesterol acima das metas estabelecidas pela NCEP: LDL < 100 mg/dl para os pacientes com alto risco (>20%), LDL < de 130 mg/dl se risco moderado (10 a 20%) e LDL < de 160 mg/dl se risco baixo (< 10%);

**Grupo III:** com dislipidemia mista (colesterol e triglicérides elevados).

Em todos os grupos os pacientes foram tratados farmacologicamente, sendo também orientada MEV como medida coadjuvante. No Grupo I foi utilizado o ciprofibrato, em doses que variaram de 100 a 200 mg/dia. No Grupo II foi utilizada a rosuvastatina, em doses que variaram de 10 a 40 mg/dia. E no Grupo III, que avaliou os pacientes com dislipidemia mista, foram associados ciprofibrato e rosuvastatina, nas mesmas doses utilizadas nos Grupos I e II.

Para demonstrar a eficácia do tratamento hipolipemiante foram realizadas três reavaliações dos níveis séricos de lípidos, após 30, 60 e 90 dias, sendo então considerados para determinação estatística o maior nível sérico dos lípidos (triglicérides ou colesterol)



apresentado pré terapia hipolipemiante, e o menor nível sérico atingido após os 90 dias de tratamento.

A segurança do tratamento hipolipemiante, em relação às possíveis toxicidades hepática e muscular, foi determinada através de dosagens seriadas das enzimas transaminases hepáticas (TGO e TGP) e da creatinofosfoquinase muscular (CPK), aos 30, 60 e 90 dias após o início da droga redutora de lípidos.

Os dados clínicos referentes à tolerabilidade dos pacientes às drogas utilizadas foram obtidos nas consultas de controle, realizadas a cada mês no seguimento ambulatorial dos pacientes, sendo questionados sintomas relacionados ao aparelho digestivo (dispepsia, náuseas, vômitos, epigastralgia, diarreia, boca seca e flatulência) e ao sistema músculo esquelético (mialgia ou fraqueza muscular).

Foram excluídos pacientes que apresentassem qualquer dos seguintes critérios abaixo listados:

- Estar em uso de outras drogas que pudessem interferir no perfil lipídico: corticosteróides, diuréticos tiazídicos, beta-bloqueadores, estrogênios ou androgênios;
- Ser portador de disfunção hormonal tireoideana, supra-renal ou de diabetes mellitus;
- Necessitar de modificação da HAART no decorrer da avaliação;
- Ser portador de hepatite prévia ao uso do hipolipemiante.

Os resultados referentes à comparação entre os grupos deste estudo foram analisados através de testes de estatística não-paramétrica, uma vez que as amostras de dados das variáveis mensuradas neste estudo não passaram no teste de normalidade de Kolmogorov e Smirnov. A correlação entre sexo e o grupo experimental, e também entre a etnia e o grupo experimental, foi avaliada por meio do teste do qui-quadrado.

A comparação dos níveis de lípidos antes e após o tratamento, foi realizada por meio do teste de Wilcoxon. A comparação entre os grupos experimentais, em relação às variáveis idade, percentual de redução/elevação de triglicérides, colesterol total, HDL colesterol e LDL colesterol, foi realizada por meio do teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo pós-teste de Dunn.

A comparação entre gêneros, em relação à taxa de triglicérides, colesterol total, HDL colesterol e LDL colesterol, foi realizada por meio do teste de Mann-Whitney. A avaliação da correlação linear entre as variáveis triglicérides, colesterol total e HDL colesterol, foi realizada por meio do teste de correlação linear de Spearman.

Os resultados referentes à comparação entre os parâmetros utilizados para monitorização de toxicidade hepática ou muscular, pelo uso dos agentes hipolipemiantes, foram analisados por meio de testes de estatística não-paramétrica, uma vez que as amostras de dados das variáveis mensuradas neste estudo não passaram no teste de normalidade de Kolmogorov e Smirnov.

A comparação entre os grupos experimentais, em relação às variáveis TGO, TGP e CPK dos pacientes, foi realizada por meio do teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo pós-teste de Dunn. A relação entre a taxa de TGO, TGP e CPK (normal e elevado) e, o grupo experimental, foi avaliado por meio do teste do qui-quadrado. A avaliação da correlação linear entre as variáveis TGO e TGP, em cada grupo experimental e de forma geral, foi realizada por meio do teste de correlação linear de Spearman.

A comparação entre grupos experimentais, em relação ao percentual de pacientes com TGO, TGP e CPK elevado, foi realizada por meio do teste z de distribuição.

Os demais resultados das variáveis avaliadas nestes estudos foram apresentados na forma de estatística descritiva ou na forma de tabelas e gráficos. A análise estatística foi realizada utilizando-se o “Software” SigmaStat, versão 2.0, considerando relações, correlações e diferenças significativas quando o valor de “*p*” fosse menor que 0,05 (SHOTT, 1990).

## **4 RESULTADOS**

### **4.1 Risco cardiovascular pré e pós HAART**

Participaram deste estudo 359 pacientes portadores do vírus HIV, submetidos à HAART. A idade dos pacientes variou entre 28 e 74 anos, com idade média de  $41,23 \pm 0,52$  anos (média  $\pm$  erro padrão da média), peso de  $67,24 \pm 0,67$  quilogramas, altura de  $1,66 \pm 0,005$  e IMC de  $24,28 \pm 0,21$ . A pressão arterial sistólica foi de  $118,69 \pm 0,64$  mm de Hg e a pressão arterial diastólica foi de  $76,48 \pm 0,42$  mm de Hg. A contagem dos linfócitos CD<sub>4</sub> após a HAART foi em média =  $343,97 \pm 11,02$ .

Antes da HAART, o escore de Framingham foi de  $4,93 \pm 0,28\%$ , e após a HAART foi de  $6,78 \pm 0,37\%$ . Apesar de ambos os escores estarem dentro do nível leve de risco ( $< 10\%$ ), o escore de Framingham após a HAART foi significativamente maior do que o observado antes da HAART (teste de Wilcoxon,  $p < 0,001$ ) (Figura 8).

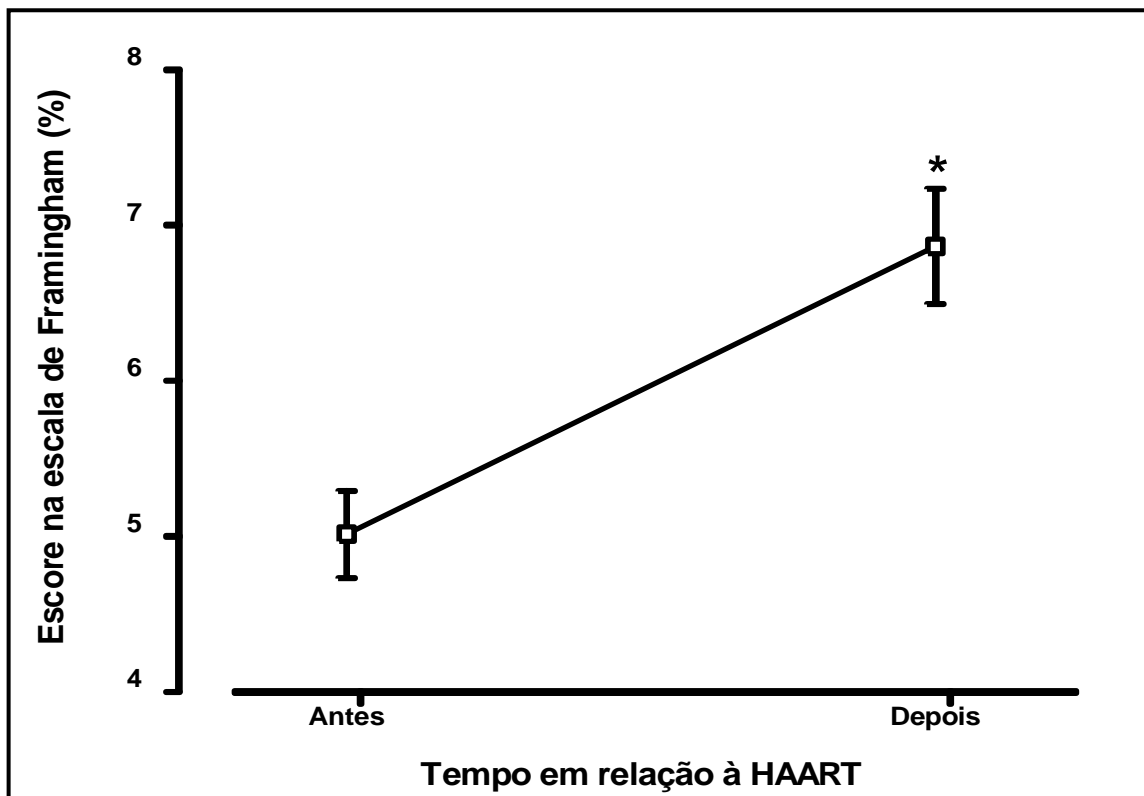


Figura 8 - Escore de Framingham (em valores percentuais), em relação ao tempo de HAART. Os símbolos representam os valores médios e as barras o erro padrão da média. \*Diferença significativa em relação ao tempo de HARRT (teste de Wilcoxon,  $p < 0,001$ ).

O escore de Framingham antes da HAART para os grupos de tratamento I, II, III e IV, foi de  $4,89 \pm 0,45\%$ ,  $4,48 \pm 0,47\%$ ,  $3,88 \pm 0,69\%$  e  $5,90 \pm 0,69\%$ , respectivamente, e após a HAART foi de  $6,91 \pm 0,56\%$ ,  $5,48 \pm 0,53\%$ ,  $5,37 \pm 0,93\%$  e  $8,91 \pm 1,06\%$ . Apesar de todos os

escores estarem dentro do nível leve de risco (< 10%), o escore de Framingham após a HAART foi significativamente maior do que o observado antes, para todos os grupos de tratamento (teste de Wilcoxon, grupo I:  $p < 0,001$ ; grupo II:  $p < 0,001$ ; grupo III:  $p = 0,019$  e grupo IV:  $p < 0,001$ ). Na comparação entre grupos, antes da HAART não houve diferença entre eles em relação ao risco (teste de Kruskal-Wallis,  $p = 0,23$ ), enquanto que após a HAART, o risco observado no grupo IV foi significativamente maior do que aquele para o grupo II (teste de Kruskal-Wallis,  $p = 0,027$ , seguido pelo pós teste de Dunn,  $p < 0,05$ ) (Figura 9).

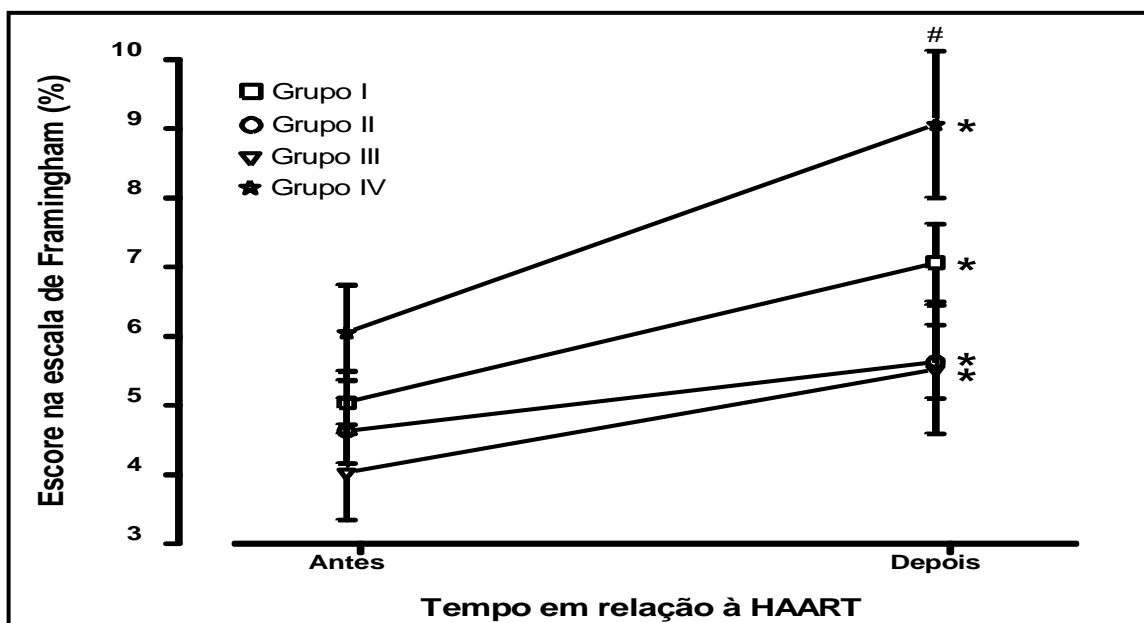


Figura 9 - Escore de Framingham (em valores percentuais), em relação ao tempo de HAART, para os grupos de tratamento I, II, III e IV. Os símbolos representam os valores médios e as barras o erro padrão da média. \* Diferença significativa em relação ao tempo antes da HAART, para o mesmo grupo de tratamento (teste de Wilcoxon,  $p < 0,05$ ); # Diferença significativa em relação ao grupo II (teste de Kruskal-Wallis,  $p = 0,027$ , com pós-teste de Dunn,  $p < 0,05$ ).

Entre as mulheres, o escore de Framingham antes da HAART foi de  $2,83 \pm 0,29\%$ , e após a HAART foi de  $3,87 \pm 0,40\%$ . Para as mulheres, o escore de Framingham após a HAART foi significativamente maior (teste de Wilcoxon,  $p < 0,001$ ).

O escore de Framingham para os homens antes da HAART foi de  $6,17 \pm 0,39\%$ , e após a HAART foi de  $8,50 \pm 0,50\%$ . Da mesma forma que para as mulheres, o escore de Framingham após a HAART, entre os homens, foi significativamente maior (teste de Wilcoxon,  $p < 0,001$ ).

Tanto antes como após a HAART, o escore de Framingham entre os homens foi maior do que o encontrado para as mulheres (teste de Mann-Whitney, pré e pós,  $p < 0,001$  (Figura 10).

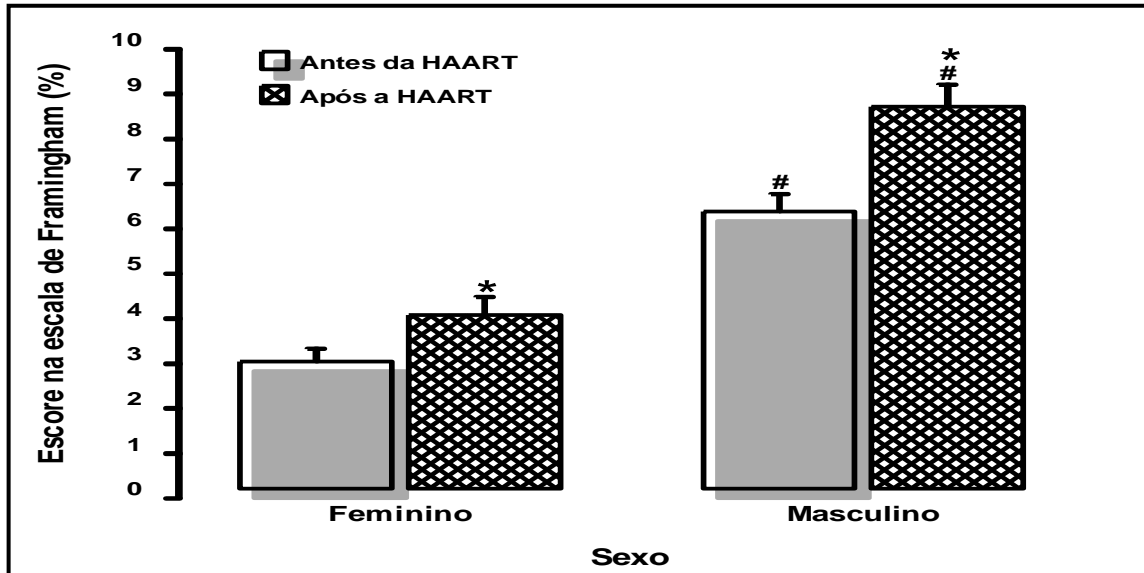


Figura 10 - Escore de Framingham (em valores percentuais), em relação ao tempo de HAART, em pacientes do sexo feminino e do sexo masculino. As colunas representam os valores médios e as barras o erro padrão da média. \* Diferença significativa em relação ao tempo antes da HAART, para o mesmo sexo (teste de Wilcoxon,  $p < 0,001$ ); # Diferença significativa em relação ao sexo feminino, no mesmo tempo (teste de Mann-Whitney,  $p < 0,001$ ).

O escore de Framingham nos pacientes com idade entre 28 e 44 anos, antes da HAART foi de  $3,07 \pm 0,16\%$ , e após a HAART foi de  $4,18 \pm 0,20\%$ . O escore de Framingham após a HAART, para estes pacientes, foi significativamente maior do que o observado antes do tratamento (teste de Wilcoxon,  $p < 0,001$ ). Para os pacientes com idade entre 45 e 59 anos, o escore de Framingham antes e após a HAART foi de  $8,54 \pm 0,76\%$  e  $11,51 \pm 0,85\%$ , respectivamente. Para estes pacientes, o escore de Framingham após a HAART foi significativamente maior do que o observado antes do tratamento (teste de Wilcoxon,  $p < 0,001$ ). O escore de Framingham nos pacientes com idade entre 60 e 75 anos, antes da HAART foi de  $14,89 \pm 1,75\%$  e após foi de  $22,16 \pm 2,30\%$ . O escore de Framingham após a HAART, para estes pacientes, foi significativamente maior do que o observado antes do tratamento (teste de Wilcoxon,  $p < 0,001$ ). Antes e após a HAART, o escore de Framingham para os pacientes com idade entre 45 e 59 anos e entre 60 e 75 anos, foi significativamente

maior do que o observado para os pacientes com idade entre 28 e 44 anos (teste de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ ; com pós-teste de Dunn,  $p < 0,05$ ) (Figura 11).

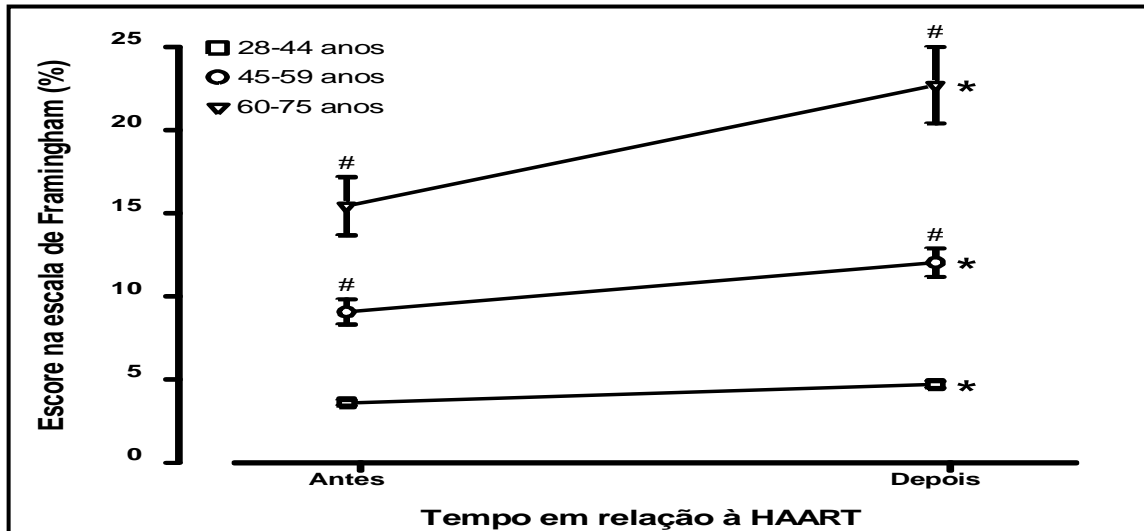


Figura 11 - Escore de Framingham (em valores percentuais), em relação ao tempo de HAART e a idade dos pacientes. Os símbolos representam os valores médios e as barras o erro padrão da média. \* Diferença significativa em relação ao tempo antes da HAART, para a mesma faixa etária (teste de Wilcoxon,  $p < 0,05$ ); # Diferença significativa em relação aos pacientes com idade entre 28 e 44 anos de idade (teste de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ , com pós-teste de Dunn,  $p < 0,05$ ).

As taxas de colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triglicérides e glicemia de jejum antes e após a HAART estão demonstradas na Tabela 1. Com exceção da taxa de HDL, onde foi observada diminuição não significativa (teste de Wilcoxon,  $p = 0,067$ ), as demais variáveis analisadas apresentaram aumento significativo após a HAART (teste de Wilcoxon, colesterol total,  $p < 0,001$ ; LDL,  $p < 0,001$ ; VLDL,  $p < 0,001$ ; triglicérides,  $p < 0,001$ ; e glicemia de jejum,  $p = 0,013$ ) (Tabela 1).

Tabela 1 – Taxas de colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triglicérides e glicemia de jejum, antes e após a HAART em pacientes com AIDS.

Variável (mg/%)	Momento em relação à HAART	Valor de $p^*$
-----------------	----------------------------	----------------

	antes	depois	
Colesterol total	180,77±2,49	213,21±3,62	<0,001 S
HDL	39,46±0,67	38,40±0,62	0,067 NS
LDL	107,25±2,41	123,54±2,44	<0,001 S
VLDL	32,89±1,23	40,62±2,21	<0,001 S
Triglicérides	174,48±7,40	304,63±21,78	<0,001 S
Glicemia de jejum	92,98±1,55	96,20±1,86	0,013 NS

\* Teste de Wilcoxon; S=diferença significativa; NS=diferença não significativa.

Dos 359 pacientes avaliados neste estudo, 75,21% (n=270) não apresentavam lipodistrofia, enquanto os demais (24,79% – n=89) apresentavam. Após a HAART, o escore de Framingham para aqueles que não apresentavam lipodistrofia foi de 6,04±0,40%, enquanto que para aqueles com lipodistrofia o escore foi de 9,03±0,79%. O escore de Framingham entre os pacientes que apresentavam lipodistrofia foi significativamente maior do que aquele para os pacientes sem lipodistrofia (teste de Mann-Whitney,  $p<0,001$  (Figura 12).

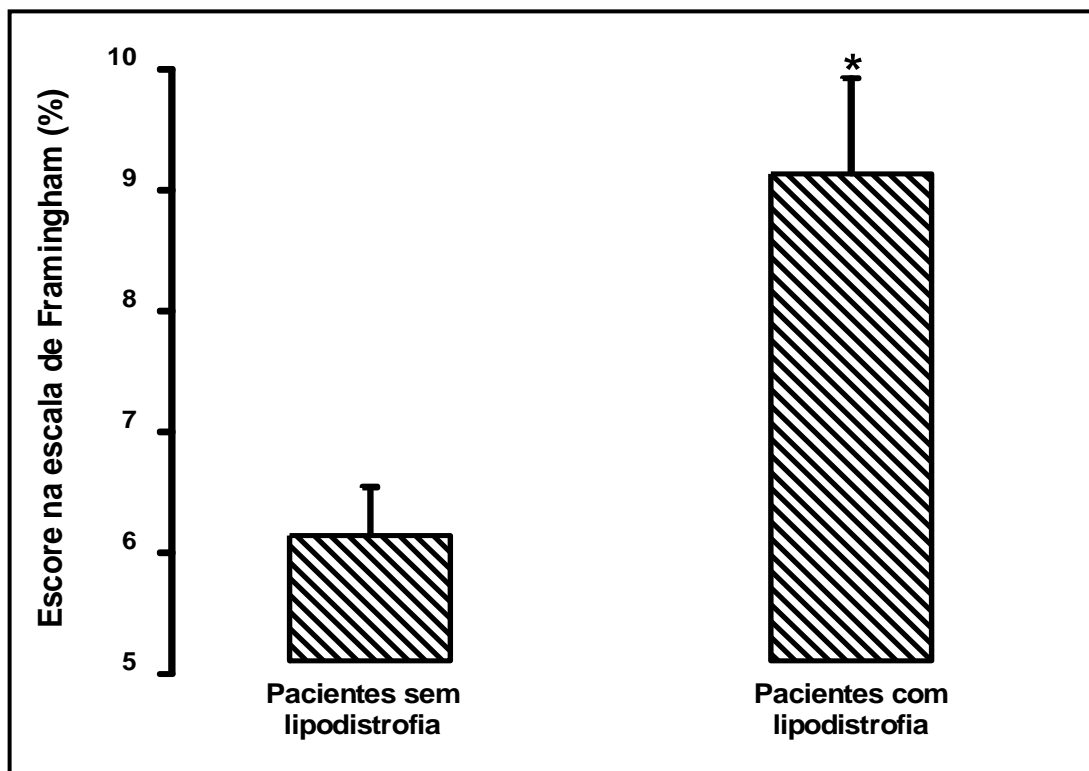


Figura 12 - Escore de Framingham (em valores percentuais), em relação à presença ou não delipodistrofia nos pacientes submetidos à HAART. As colunas representam os valores médios e as barras o erro padrão da média. \* Diferença significativa em relação aos pacientes sem lipodistrofia (teste de Mann-Whitney,  $p < 0,001$ ).

O escore na escala de Framingham dos pacientes que iniciaram a HAART no ano de 2001 ou anterior a este de ano ( $n=122$ ), foi de  $7,08 \pm 0,59\%$ , enquanto que para aqueles que iniciaram a HAART no ano de 2002 ou nos anos subsequentes, o escore foi de  $6,22 \pm 0,47\%$ . Não houve diferença significativa no escore de Framingham, entre os pacientes que iniciaram a HAART em 2001, ou antes, e aqueles que iniciaram a HAART em 2002 ou nos anos subsequentes, porém, houve uma tendência de que o escore nos pacientes submetidos à HAART desde 1997 até 2001 fosse maior do que aquele para os pacientes que iniciaram a HAART em 2002 ou nos anos subsequentes (teste de Mann-Whitney,  $p=0,07$ ).

Quanto à etnia, 36,15% ( $n=124$ ) dos pacientes avaliados neste estudo foram classificados como brancos, 55,39% ( $n=190$ ) como pardos e 8,46% ( $n=29$ ) como negros. Após a HAART, os pacientes brancos apresentavam um escore na escala de Framingham de  $7,14 \pm 0,74\%$ , os pardos apresentavam um escore de  $7,08 \pm 0,45\%$  e os negros um escore de  $5,14 \pm 1,13\%$ . Na comparação entre etnias não houve diferença entre elas em relação ao escore de Framingham, porém houve uma tendência de diferença entre elas (teste de Kruskal-Wallis,  $p=0,06$ ).

#### 4.2 Doença arterial coronária em pacientes com AIDS submetidos à HAART

Entre os 648 pacientes avaliados, a idade variou de 18 a 83 anos, sendo a média =  $47,38 \pm 0,49$  anos (média  $\pm$  erro padrão da média). Destes, 34,0% ( $n=220$ ) eram do sexo feminino e 66,0% ( $n=428$ ) do sexo masculino, sendo 62,1% ( $n=402$ ) pardos, 27,9% ( $n=181$ ) brancos e 10,0% ( $n=65$ ) negros.

Em relação aos fatores de risco para doença cardiovascular aterosclerótica, foram obtidos os dados apresentados na Tabela 2 e representados na Figura 13.

Tabela 2 – Fatores de risco para doença cardiovascular em 648 pacientes com AIDS submetidos à HAART

Fatores de risco	N. <sup>o</sup> (1)	%
Dislipidemia	418	64,5
Intolerância à glicose	157	24,2
Diabetes Mellitus	29	4,5



Obesidade visceral	221	34,1
Tabagismo	135	20,8
Hipertensão arterial sistêmica	157	24,2
História familiar de aterosclerose	175	27,0
Síndrome metabólica	171	26,4

<sup>(1)</sup>Nº. (número);

Por outro lado, em relação à morbimortalidade cardiovascular dos pacientes, foram obtidos os dados demonstrados na Tabela 3 e representados na Figura 13.

Tabela 3 – Morbimortalidade cardiovascular em 648 pacientes com AIDS submetidos à HAART

<b>Complicações cardiovasculares</b>	<b>Nº.<sup>(1)</sup></b>	<b>%</b>
ÓBITOS (2 casos por DAC e 2 por MCP)	4	0,6
DAC (doença arterial coronária)	22	3,4
AVCI (acidente vascular cerebral isquêmico)	2	0,3
DAP (doença arterial periférica)	2	0,3
MCP (miocardiopatia dilatada)	5	0,8
HP (hipertensão pulmonar)	3	0,5

<sup>(1)</sup>Nº. (número);

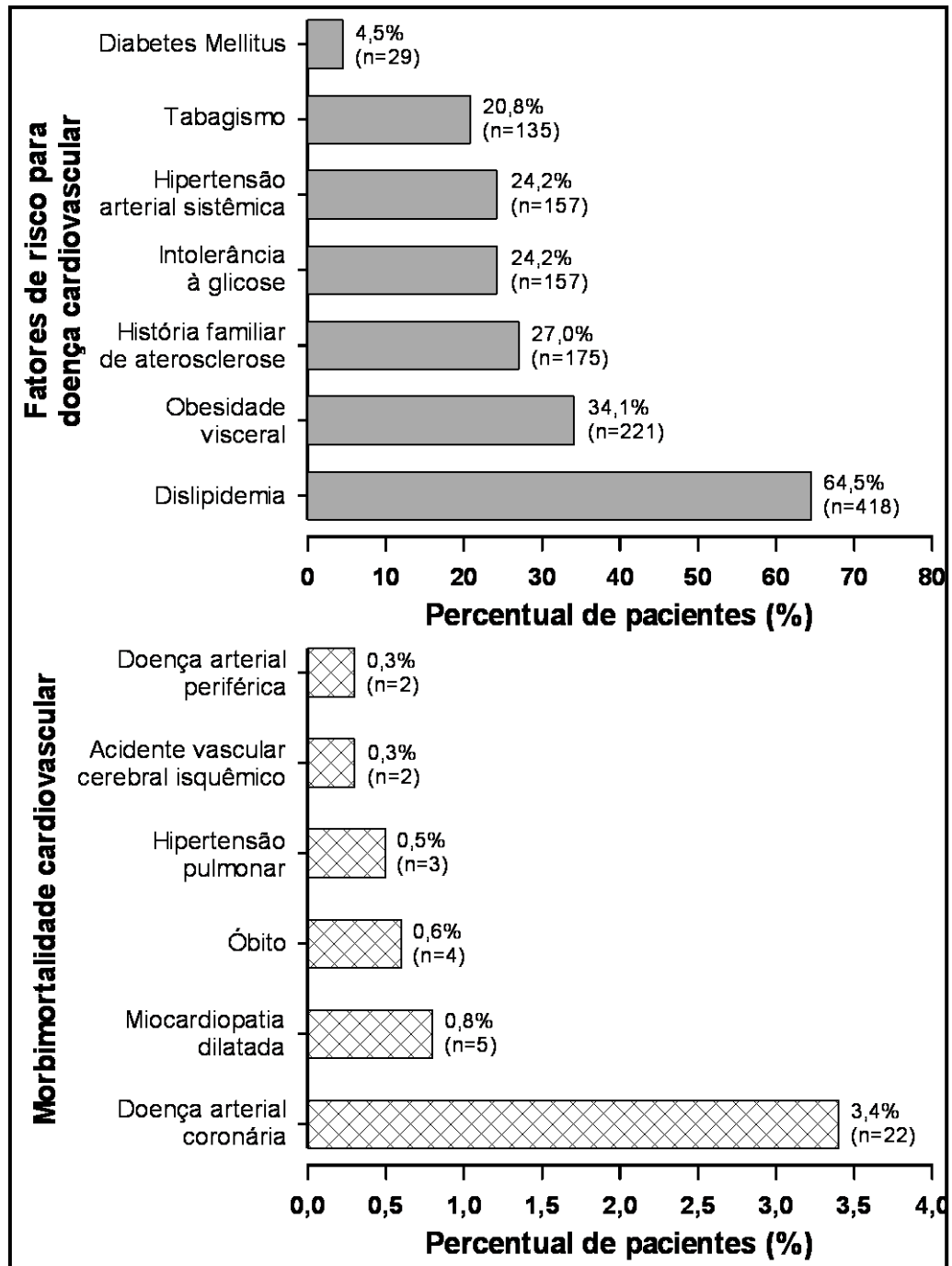


Figura13–Percentual de pacientes em relação aos fatores de risco para doença cardiovascular e morbimortalidade cardiovascular.

Outras alterações ou patologias cardiovasculares observadas neste grupo avaliado, porém não associadas diretamente com a AIDS ou com a HAART, também foram encontradas, pois todos os pacientes com ou sem manifestações clínicas foram submetidos a

métodos complementares de investigação cardiológica: eletrocardiografia, ecocardiografia, ergometria e cineangiocoronariografia (Tabelas 4-7).

Tabela 4 – Dados obtidos ao eletrocardiograma realizado em 648 pacientes com AIDS submetidos à HAART em Campo Grande-MS, no período de 2005 a 2009.

<b>Laudo ECG</b>	<b>N.º<sup>(1)</sup></b>	<b>%</b>
Normal	453	69,9
Alteração da repolarização ventricular	110	17,0
Distúrbio de condução do ramo direito (DCRD)	24	3,7
Bloqueio divisional antero-superior esquerdo (BDAS)	13	2,0
BDAS e DCRD	13	2,0
Hipertrofia ventricular esquerda	10	1,5
Extrassístoles isoladas	8	1,2
Bloqueio de ramo esquerdo	7	1,1
Alterações isquêmicas	5	0,8
Intervalo PR curto	5	0,8

<sup>(1)</sup>N.º. (número);

Tabela 5 – Dados obtidos ao ecocardiograma realizado em 648 pacientes com AIDS submetidos à HAART em Campo Grande-MS, no período de 2005 a 2009.

<b>Ecocardiograma</b>	<b>N.º<sup>(1)</sup></b>	<b>%</b>
Normal	395	61,0
Normal anatômico (apenas com redução de relaxamento do VE)	126	19,4
Hipertrofia ventricular esquerda	31	4,8
Alteração da mobilidade segmentar do VE	28	4,3
Valvulopatia mitral e/ou aórtica	20	3,1
Aorto esclerose	19	2,9
Hipertrofia septal assimétrica não obstrutiva	14	2,2
Prolapso de válvula mitral	7	1,1
Miocardiomatia dilatada	5	0,8
Hipertensão pulmonar primária	3	0,5

<sup>(1)</sup>N.º. (número);

Tabela 6 – Dados obtidos pela ergometria realizada em 452 pacientes com AIDS submetidos à HAART em Campo Grande-MS, no período de 2005 a 2009

<b>Teste ergométrico</b>	<b>N.<sup>o</sup> (1)</b>	<b>%</b>
Negativo para isquemia miocárdica	419	92,7
Positivo para isquemia miocárdica	19	4,2
Inconclusivo para avaliar isquemia	7	1,6
Ineficaz para avaliar isquemia	5	1,1
Presença de taquicardia ventricular não sustentada	2	0,4

<sup>(1)</sup>N<sup>o</sup>. (número);

Tabela 7 – Dados obtidos pela cineangiocoronariográfica em 30 pacientes com AIDS submetidos à HAART em Campo Grande-MS, no período de 2005 a 2009.

<b>Laudo cineangiocoronariografia</b>	<b>N.<sup>o</sup> (1)</b>	<b>%</b>
Insuficiência coronária uniarterial	8	26,7
Insuficiência coronária biarterial	8	26,7
Insuficiência coronária triarterial	6	20,0
Coronárias tortuosas	3	10,0
Miocardiopatia dilatada	2	6,7
Normal	2	6,7
Ponte miocárdica	1	3,3

<sup>(1)</sup>N<sup>o</sup>. (número);

Os dados clínicos dos pacientes com doença arterial coronária são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8 – Dados clínicos dos pacientes com Doença Arterial Coronária (DAC)

<b>PACIENTES</b>	<b>I</b>	<b>S</b>	<b>C</b>	<b>HAART</b>	<b>T</b>	<b>G</b>	<b>D</b>	<b>DM</b>	<b>F</b>	<b>L</b>	<b>HAS</b>	<b>CINEANGIO</b>	<b>SINTOMAS</b>
	<b>(a)</b>				<b>(m)</b>								
1. AO	51	F	B	d4T,3TC,ATV/r	36	-	+	-	+	+	-	CD80%CX40%	AUSENTES
2. AFM	63	M	B	d4t,3TC,LPV/r	60	-	+	-	+	+	+	CD100%DA50%	ANGINA
3. AMS	50	F	P	AZT,3TC,EFZ	45	-	+	-	+	+	-	CX70%	AUSENTES
4. AH	60	M	B	AZT,3TC,EFZ	47	-	+	-	-	-	-	DA40%CX70%	AUSENTES
5. DS	67	M	B	d4T,ddI,LPV/r	67	+	+	-	-	+	-	DA20%CD30%	AUSENTES
6. HS	55	M	P	AZT,3TC,LPV/r	120	-	+	-	+	+	+	DA80%CX70%CD90%	ANGINA
7. HJS	58	M	B	TDF,ddI,LPV/r	24	+	+	+	+	+	+	DA100%CX70%CD99%	ANGINA
8. IF	38	M	B	TDF,3TC,LPV/r	118	-	+	-	+	+	-	CX80%MG90%	ANGINA
9. JCQ	42	M	P	AZT,ddI,LPV/r	96	+	+	-	+	+	-	DA30%	AUSENTES
10. JAF	50	M	P	TDF,ddI,LPV/r	72	+	+	+	+	+	+	DA99%CX100%CD80%	ANGINA
11. JCC	68	F	B	AZT,3TC,EFZ	140	-	+	-	+	+	+	DA20%	AUSENTES
12. JHC	62	M	P	AZT,3TC,LPV/r	60	+	+	-	-	-	-	DA70%CX90%CD80%	ANGINA
13. JMR	75	M	B	AZT,3TC,EFZ	48	+	+	-	-	-	-	DA50%	AUSENTES
14. LCS	46	M	P	TDF,ddI,LPV/r	84	-	+	+	-	+	+	CD80%	AUSENTES
15. MDR	55	F	B	AZT,3TC,LPV/r	72	-	+	-	-	+	-	DA90%CX90%	ANGINA
16. NI	55	M	P	AZT,3TC,LPV/r	70	-	+	+	+	+	+	DA99%CX70%CD60%	DISPNÉIA
17. PMH	42	M	B	AZT,DDI,ATV/r	72	-	+	-	+	-	+	DA100%	AUSENTES
18. RNR	58	M	B	AZT,3TC,EFZ	60	-	+	-	+	+	+	DA50%	AUSENTES
19. VLFA	42	F	B	d4t,3TC,LPV/r	144	-	+	+	-	+	+	DA90%CX90%CD90%	DISPNÉIA
20. VARR	46	F	N	AZT,3TC,EFZ	12	-	+	-	+	-	-	DA20%CD20%	AUSENTES
21. VV	56	M	B	TDF,ddI,FSV/r	120	+	+	-	-	+	+	DA20%	AUSENTES
22. ZOS	76	M	P	d4t,3TC,LPV/r	72	-	+	-	-	+	-	DA30%CX30%	AUSENTES

I=IDADE a=ANOS; S=SEXO; M=MASCULINO; F=FEMININO; C=COR; B=BRANCA; P=PARDA; N=NEGRA; HAART=TERAPIA ANTIRRETROVIRAL POTENTE; T=DURAÇÃO HAART m=MESES; G=HISTÓRIA FAMILIAR DE DAC; D=DISLIPIDEMIA; DM=DIABETES MELLITUS; F=FUMO L=LIPODISTROFIA; HAS=HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA CINEANGIO=CINEANGIOCORONARIOGRAFIA CD=CORONÁRIA DIREITA CX=CIRCUNFLEXA DA=DESCENDENTE ANTERIOR; (+) PRESENTE; (-) AUSENTE; d4T=estavudina; 3TC=lamivudina; ATV/r=atazanavir/ritonavir; LPV/r=lopinavir/ritonavir; AZT=zidovudina; TDF=tenofovir; ddI=didanosina; EFZ=efavirenz; FSV/r=fosamprenavir/ritonavir.

### 4.3 Metformina no tratamento da intolerância à glicose secundária à HAART

Neste estudo foram avaliados 158 pacientes que foram divididos em 2 grupos. O grupo I foi constituído por 92 pacientes com intolerância à glicose, que receberam orientações de mudança de estilo de vida (MEV). O grupo II foi constituído por 66 pacientes, também com intolerância à glicose e recebeu orientações de MEV associadas à Metformina, 850 mg após almoço e jantar.

A distribuição dos pacientes de acordo com o sexo, etnia, idade, IMC e perímetro da cintura, em cada um dos grupos experimentais, está listada na Tabela 9.

Não houve diferença estatística entre os grupos experimentais em relação a sexo, idade, etnia, IMC e perímetro da cintura (Tabela 9).

A glicemia dos pacientes do grupo I, antes do tratamento foi de  $105,97 \pm 0,55 \text{mg}/\%$ , enquanto que após o período de tratamento ela foi de  $104,28 \pm 1,30 \text{mg}/\%$ . Na comparação entre momentos, não houve diferença entre eles, em relação à glicemia dos pacientes do grupo I (teste de Wilcoxon,  $p=0,097$ ). No grupo II, antes do tratamento, a glicemia pacientes foi de  $119,15 \pm 1,34 \text{mg}/\%$ . Após o tratamento foi de  $104,50 \pm 1,24 \text{mg}/\%$ . No grupo II, a glicemia após o tratamento foi significativamente menor do que a observada antes do tratamento (teste de Wilcoxon,  $p<0,001$ ). Estes resultados estão apresentados na Tabela 10.

No grupo I, o percentual de redução da taxa de glicose, entre os momentos antes e após o tratamento, foi de  $1,58 \pm 1,13\%$ , enquanto que para o grupo II o percentual de redução da taxa de glicose foi de  $12,13 \pm 0,76\%$ . O percentual de redução da taxa de glicose no grupo II foi significativamente maior do que aquele observado para o grupo I (teste Mann-Whitney,  $p<0,001$ ). Estes resultados estão apresentados na Figura 14.

No grupo I, o percentual de redução da taxa de glicose, entre os pacientes do sexo feminino, foi de  $4,80 \pm 3,68\%$ , enquanto que para os pacientes do sexo masculino o percentual de redução foi de  $0,38 \pm 0,71\%$ . No grupo I, não houve diferença significativa entre os sexos, em relação ao percentual de redução da taxa de glicose, com o tratamento (teste Mann-Whitney,  $p=0,456$ ).

No grupo II, o percentual de redução da taxa de glicose, entre os pacientes do sexo feminino, foi de  $14,03 \pm 1,65\%$ , enquanto que para os pacientes do sexo masculino o percentual de redução foi de  $11,24 \pm 0,78\%$ .

Também não houve diferença significativa entre os sexos, em relação ao percentual de redução da taxa de glicose, com o tratamento (teste Mann-Whitney,  $p=0,177$ ). Estes resultados estão apresentados na Tabela 11.

Dos 92 pacientes do grupo I, 39,1% ( $n=36$ ) não apresentavam lipodistrofia e 60,9% ( $n=56$ ) deles apresentavam. Entre os pacientes sem lipodistrofia, o percentual de redução da taxa de glicose no sangue foi de  $1,77\pm 0,81\%$ , enquanto que entre os que apresentavam lipodistrofia, o percentual de redução foi de  $1,45\pm 1,79\%$ . No grupo I, não houve diferença significativa entre pacientes sem e com lipodistrofia, em relação ao percentual de redução da taxa de glicose no sangue, com o tratamento proposto (teste de Mann-Whitney,  $p=0,182$ ).

Dos 66 pacientes do grupo II, 47,0% ( $n=31$ ) não apresentavam lipodistrofia, enquanto que 53,0% ( $n=35$ ) deles apresentavam. No grupo II, entre os pacientes sem lipodistrofia, o percentual de redução da taxa de glicose foi de  $11,56\pm 0,99\%$ , enquanto que entre os que apresentavam lipodistrofia, o percentual de redução foi de  $12,63\pm 1,14\%$ . No grupo II, também não houve diferença significativa entre pacientes sem e com lipodistrofia, em relação ao percentual de redução da taxa de glicose, com o tratamento proposto (teste de Mann-Whitney,  $p=0,653$ ). Estes resultados estão apresentados na Tabela 12.

Não houve correlação linear entre IMC e o percentual de redução da taxa de glicose no sangue (teste de correlação linear de Spearman,  $p= 0,854$ ,  $r=0,015$ ), e entre perímetro da cintura e percentual de redução da taxa de glicose no sangue (teste de correlação linear de Spearman,  $p= 0,828$ ,  $r=-0,017$ ).

No grupo II, a taxa de hemoglobina glicosilada antes do tratamento foi de  $6,27\pm 0,37\text{mg}\%$ , enquanto que após o tratamento reduziu para  $5,00\pm 0,30\text{mg}\%$ . A taxa de hemoglobina glicosilada após o tratamento foi significativamente menor do que a observada antes do tratamento (teste de Wilcoxon,  $p= 0,016$ ). Estes resultados estão apresentados na Figura 15.

Tabela 9 – Distribuição dos pacientes (frequência relativa e absoluta) de acordo com o sexo e etnia, em cada um dos grupos experimentais, além dos resultados referentes à idade, IMC e perímetro da cintura dos pacientes

Variáveis	Grupos			p
	Geral	I	II	
<b>Sexo - % (n)</b>				
Masculino	70,9 (n=112)	72,8 (n=67)	68,2 (n=45)	0,648
Feminino	29,1 (n=46)	27,2 (n=25)	31,8 (n=21)	
<b>Idade (anos)</b> média±erro padrão da média				
	46,58±0,77	46,25±1,09	47,03±1,06	0,357
<b>IMC</b>				
	26,68±0,35	26,58±0,51	26,83±0,45	0,308
<b>Perímetro da cintura (cm)</b>				
	88,46±0,79	88,02±1,09	89,08±1,15	0,394
<b>Etnia - % (n)</b>				
Branca	38,6 (n=61)	32,6 (n=30)	47,0 (n=31)	0,404
Parda	50,6 (n=80)	56,5 (n=52)	42,4 (n=28)	
Negra	10,8 (n=17)	10,9 (n=10)	10,6 (n=7)	

Tabela 10 – Taxas de glicemia, nos momentos antes e após o tratamento, para os grupos experimentais I e II

Grupos	Glicose (mg/%)		p
	Momento em relação ao tratamento		
	Antes	Após	
Grupo I (n=92)	105,97±0,55	104,28±1,30	0,097
Grupo II (n=66)	119,15±1,34	104,50±1,24	<0,001



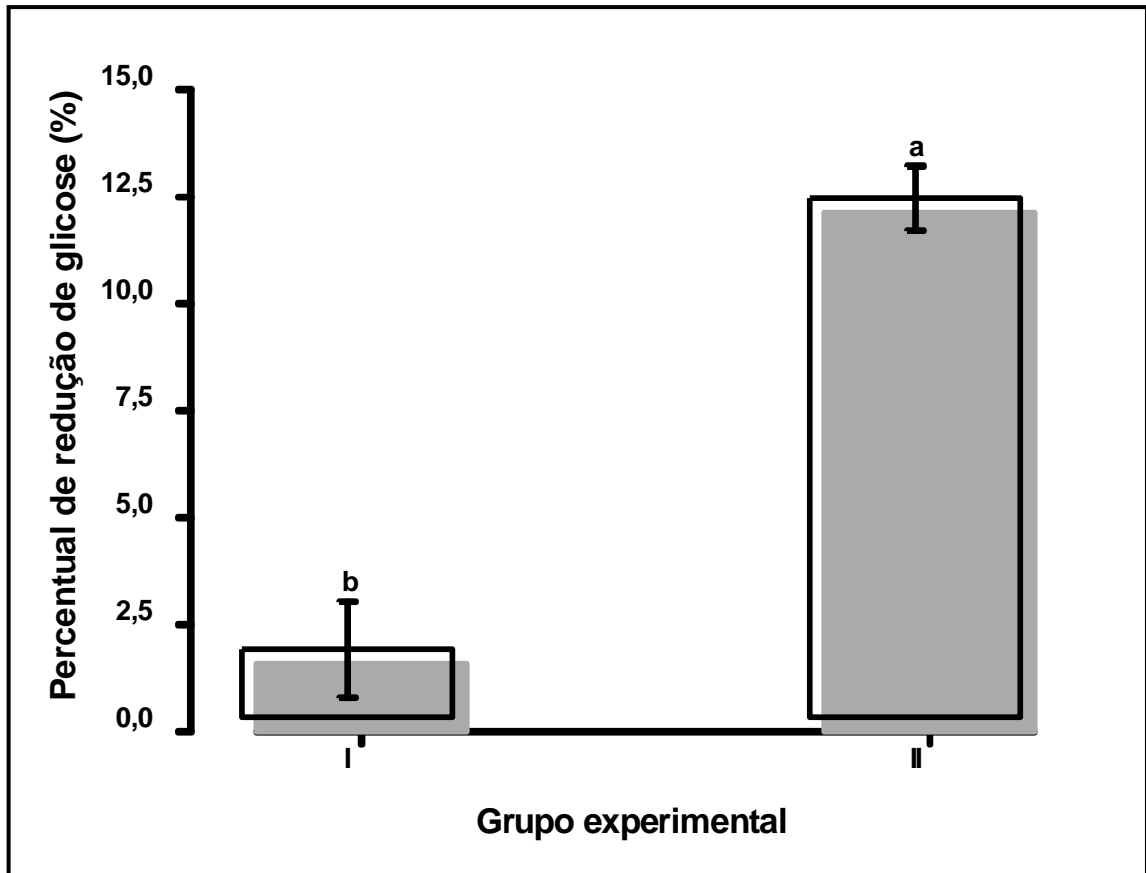


Figura 14 – Percentual de redução da taxa de glicemia, em relação aos momentos antes e após o tratamento, nos pacientes dos grupos I e II. Cada coluna representa o percentual médio e a barra, o erro padrão da média. Letras diferentes indicam diferença significativa entre os grupos experimentais (teste de Mann-Whitney,  $p < 0,001$ ).

Tabela 11 – Percentual de redução, entre os momentos antes e após o tratamento, da taxa de glicemia, nos grupos experimentais I e II, para cada sexo

<b>Redução na taxa de glicose (%)</b>			
<b>Grupo</b>	<b>Sexo</b>		<b>Valor de <i>p</i></b>
	<b>Feminino</b>	<b>Masculino</b>	
Grupo I (n=92)	4,80±3,68	0,38±0,71	0,456
Grupo II (n=66)	14,03±1,65	11,24±0,78	0,177

Tabela 12 – Percentual de redução, entre os momentos antes e após o tratamento, da taxa de glicemia, nos grupos experimentais I e II, para pacientes com e sem lipodistrofia

<b>Redução na taxa de glicose (%)</b>			
<b>Grupo</b>	<b>Lipodistrofia</b>		<b>Valor de <i>p</i></b>
	<b>Não</b>	<b>Sim</b>	
Grupo I (n=92)	1,77±0,81	1,45±1,79	0,182
Grupo II (n=66)	11,56±0,99	12,63±1,14	0,653

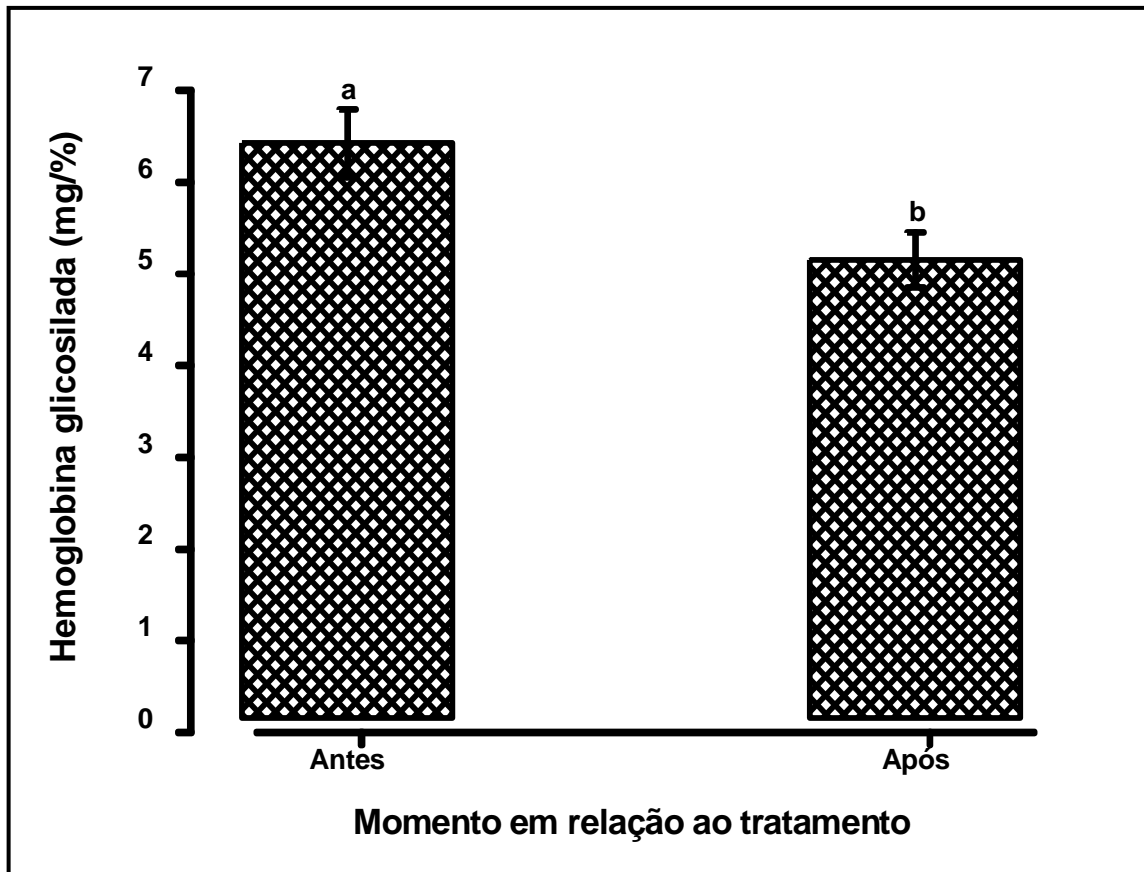


Figura 15 – Taxas de hemoglobina glicosilada, nos momentos antes e após o tratamento, nos pacientes do grupo II. Cada coluna representa o percentual médio e a barra, o erro padrão da média. Letras diferentes indicam diferença significativa entre os grupos experimentais (teste de Wilcoxon,  $p=0,016$ ).

#### 4.4 Ciprofibrato e rosuvastatina no tratamento da dislipidemia secundária à HAART

Neste estudo foram avaliados 346 pacientes com dislipidemia, divididos em 3 grupos. O grupo I foi constituído de 200 pacientes com hipertrigliceridemia tratados com ciprofibrato. O grupo II foi constituído de 79 pacientes com hipercolesterolemia tratada com rosuvastatina e o grupo III foi constituído por 67 pacientes com hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia tratadas com ciprofibrato e com rosuvastatina.

Os resultados referentes ao sexo, idade e etnia estão apresentados na Tabela 13.

Não houve diferença significativa entre os grupos experimentais, em relação à idade, sexo e etnia dos pacientes (Tabela 13).

Quanto aos regimes de HAART, nos 3 grupos houve predomínio de pacientes em uso de HAART contendo IP, tendo sido assim distribuídos: no Grupo I, 62,0% (n=124) com IP e

38,0% (n=76) com ITRNN; no Grupo II, 64,6% (n=51) com IP e 35,4% (n=28) com ITRNN e no Grupo III 70,1% (n=49) com IP e 29,9% (n=20) com ITRNN.

Os resultados referentes às dosagens de triglicérides, colesterol total, HDL colesterol e LDL colesterol, nos momentos antes e após o tratamento, para os grupos experimentais I, II e III, estão apresentados na Tabela 14 e na Figura 16. A análise dos dados permite observar que os níveis de triglicérides e de colesterol total, após o tratamento, foram significativamente menores do que os mensurados antes do tratamento, para os três grupos experimentais (teste de Wilcoxon,  $p < 0,002$ ).

Em relação ao HDL colesterol foi observado um aumento significativo em seu nível plasmático, após o tratamento, nos grupos experimentais I e III (teste de Wilcoxon,  $p < 0,002$ ). Por outro lado, nos grupos experimentais I e II, o LDL após o tratamento foi significativamente menor do que o observado antes do tratamento (teste de Wilcoxon,  $p < 0,001$ ).

Os resultados referentes ao percentuais de redução/elevação entre os momentos antes e após o tratamento, em relação às variáveis triglicérides, colesterol total, HDL colesterol e LDL colesterol, nos três grupos experimentais avaliados, estão apresentados na Tabela 15 e na Figura 17. Houve diferença significativa entre os grupos experimentais, em relação ao percentual de redução de triglicérides dos pacientes (teste de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ ), sendo que o percentual de redução observado no grupo III foi maior do que aquele para os grupos I e II.

Além disso, o percentual de redução observado no grupo I foi maior do que o observado no grupo II (pós-teste de Dunn,  $p < 0,05$ ).

Em relação ao colesterol total, também houve diferença significativa entre os grupos experimentais (teste de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ ), sendo que o percentual de redução observado no grupo III foi maior do que os observados nos grupos I e II. Além disso, o percentual de redução observado no grupo II foi maior do que o observado no grupo I (pós-teste de Dunn,  $p < 0,05$ ).

Para o HDL colesterol, também houve diferença significativa entre os grupos experimentais (teste de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ ), porém, neste caso, o percentual foi de elevação. Para o HDL colesterol, o percentual de elevação observado nos grupos I e III foi maior do que o observado no grupo II (pós-teste de Dunn,  $p < 0,05$ ).

Em relação ao LDL colesterol, também houve diferença significativa entre os grupos experimentais (teste de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ ), sendo que o percentual de redução

observado nos grupos II e III foi maior do que o observado no grupo I (pós-teste de Dunn,  $p < 0,05$ ). Pôde-se notar que o grupo I apresentou elevação na taxa de LDL colesterol, enquanto que os grupos II e III apresentaram redução desta fração.

Os resultados referentes ao percentual de redução/elevação entre os momentos antes e após o tratamento, em relação às variáveis triglicérides, colesterol total, HDL colesterol e LDL colesterol, nos três grupos experimentais avaliados, para cada sexo, estão apresentados na Tabela 16.

Apenas no grupo II houve diferença significativa entre os sexos, especificamente em relação ao HDL colesterol (teste de Mann-Whitney,  $p = 0,023$ ), onde os pacientes do sexo feminino apresentaram uma redução desta variável com o tratamento ( $3,98 \pm 2,11\%$ ), enquanto que os pacientes do sexo masculino apresentaram uma elevação do HDL colesterol ( $-2,71 \pm 2,16\%$ ), com o tratamento. Para as demais variáveis avaliadas neste grupo e para todas as variáveis nos demais grupos experimentais, não houve diferença significativa entre os sexos (teste de Mann-Whitney,  $p > 0,05$ ).

Houve correlação linear significativa positiva entre a taxa de triglicérides e a de colesterol total, nos três grupos experimentais avaliados (teste de correlação linear de Spearman,  $p < 0,001$ ,  $r$  variando entre 0,298 e 0,778).

A correlação foi mais forte no grupo III, sendo considerada fraca nos grupos I e II. Houve ainda correlação linear inversa significativa, porém, fraca, entre a taxa de triglicérides e a de HDL colesterol, também nos três grupos experimentais avaliados (teste de correlação linear de Spearman,  $p < 0,001$ ,  $r$  variando entre -0,280 e -0,442). Finalmente, em relação às variáveis colesterol total e HDL colesterol, houve correlação linear significativa positiva, porém fraca, no grupo I (teste de correlação linear de Spearman,  $p < 0,001$ ,  $r = 0,219$ ), e a correlação não foi significativa para estas variáveis nos grupos II e III (grupo II,  $p = 0,055$ ,  $r = 0,153$ ; grupo III,  $p = 0,123$ ,  $r = -0,134$ ). Estes resultados estão apresentados na Tabela 17.

Na Figura 18 está apresentado um gráfico de dispersão ilustrando a correlação linear entre triglicérides e colesterol total, no grupo III.

Tabela 13 – Distribuição dos pacientes (frequência relativa e absoluta) de acordo com o sexo e etnia, em cada um dos grupos experimentais, além dos resultados referentes à idade dos pacientes

Variáveis	Grupos				p
	Total	I	II	III	
<b>Sexo - % (n)</b>					<b>0,344</b>
Masculino	71,1 (n=246)	73,0 (n=146)	64,6 (n=51)	73,1 (n=49)	
Feminino	28,9 (n=100)	27,0 (n=54)	35,4 (n=28)	26,9 (n=18)	
<b>Idade (anos) média±erro padrão da média</b>					<b>0,387</b>
	44,44±0,57	43,56±0,72	45,58±1,18	45,72±1,43	
<b>Etnia - % (n)</b>					<b>0,517</b>
Branca	33,8 (n=117)	36,0 (n=72)	30,4 (n=24)	31,3 (n=21)	
Parda	58,4 (n=202)	55,5 (n=111)	62,0 (n=49)	62,7 (n=42)	
Negra	7,8 (n=27)	8,5 (n=17)	7,6 (n=6)	6,0 (n=4)	

Tabela 14 - Dosagens de triglicérides, colesterol total, HDL colesterol e LDL colesterol, nos momentos antes e após o tratamento, para os grupos experimentais avaliados

<b>Triglicérides (mg/%)</b>			
<b>Grupos</b>	<b>Momento em relação ao tratamento</b>		<b><i>p</i></b>
	<b>antes*</b>	<b>após*</b>	
Grupo I	630,74±33,62	248,88±8,95	<0,001
Grupo II	206,67±9,89	184,04±7,53	0,002
Grupo III	892,87±84,85	242,82±16,60	<0,001
<b>Colesterol total (mg/%)</b>			
<b>Grupos</b>	<b>Momento em relação ao tratamento</b>		<b><i>p</i></b>
	<b>Antes*</b>	<b>Após*</b>	
Grupo I	238,12±4,87	217,18±3,68	<0,001
Grupo II	272,17±4,08	206,99±2,74	<0,001
Grupo III	325,15±9,37	211,66±4,63	<0,001
<b>HDL colesterol (mg/%)</b>			
<b>Grupos</b>	<b>Momento em relação ao tratamento</b>		<b><i>p</i></b>
	<b>Antes*</b>	<b>Após*</b>	
Grupo I	33,87±0,56	38,89±0,65	<0,001
Grupo II	46,63±1,50	46,09±1,42	0,531
Grupo III	38,57±1,41	42,87±1,13	0,002
<b>LDL colesterol (mg/%)</b>			
<b>Grupos</b>	<b>Momento em relação ao tratamento</b>		<b><i>p</i></b>
	<b>Antes*</b>	<b>Após*</b>	
Grupo I	126,70±2,88	131,47±3,01	0,164
Grupo II	184,10±3,18	123,91±2,58	<0,001
Grupo III	213,60±7,95	125,39±3,54	<0,001

\*Os resultados estão expressos em média±erro padrão da média.

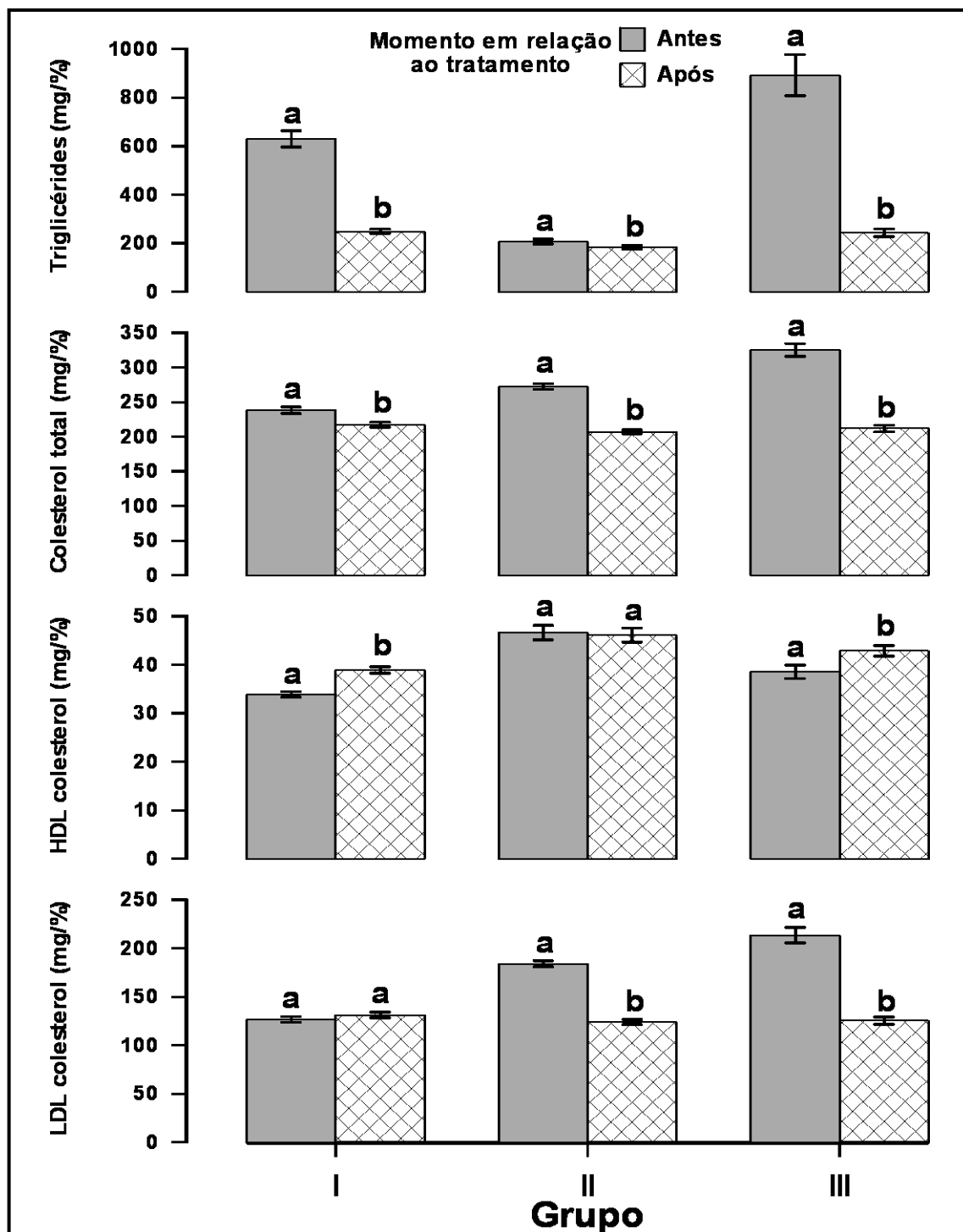


Figura 16 – Taxas de triglicérides, colesterol total, HDL colesterol e LDL colesterol, antes e após o tratamento. Cada coluna representa a média e a barra, o erro padrão da média. Letras diferentes indicam diferença significativa entre os momentos de análise (teste de Wilcoxon,  $p$  variando entre  $<0,001$  e  $0,002$ ).



Tabela 15 - Percentuais de redução ou de elevação das taxas de triglicérides, colesterol total, HDL colesterol e LDL colesterol, entre os momentos antes e após o tratamento, para os grupos experimentais avaliados

<b>Triglicérides</b>		
<b>Grupos</b>	<b>Redução com o tratamento (%)*</b>	<b><i>p</i></b>
Grupo I	54,85±1,05	<0,001
Grupo II	4,98±3,14	
Grupo III	64,96±2,01	
<b>Colesterol total</b>		
<b>Grupos</b>	<b>Redução com o tratamento (%)*</b>	<b><i>P</i></b>
Grupo I	6,46±1,22	<0,001
Grupo II	23,39±0,93	
Grupo III	33,23±1,43	
<b>HDL colesterol</b>		
<b>Grupos</b>	<b>Elevação com o tratamento (%)*</b>	<b><i>P</i></b>
Grupo I	17,95±2,03	<0,001
Grupo II	0,34±1,61	
Grupo III	18,82±4,93	
<b>LDL colesterol</b>		
<b>Grupos</b>	<b>Redução com o tratamento (%)*</b>	<b><i>P</i></b>
Grupo I	-9,36±2,59	<0,001
Grupo II	32,19±1,29	
Grupo III	38,66±1,83	

\*Os resultados estão expressos em média±erro padrão da média.

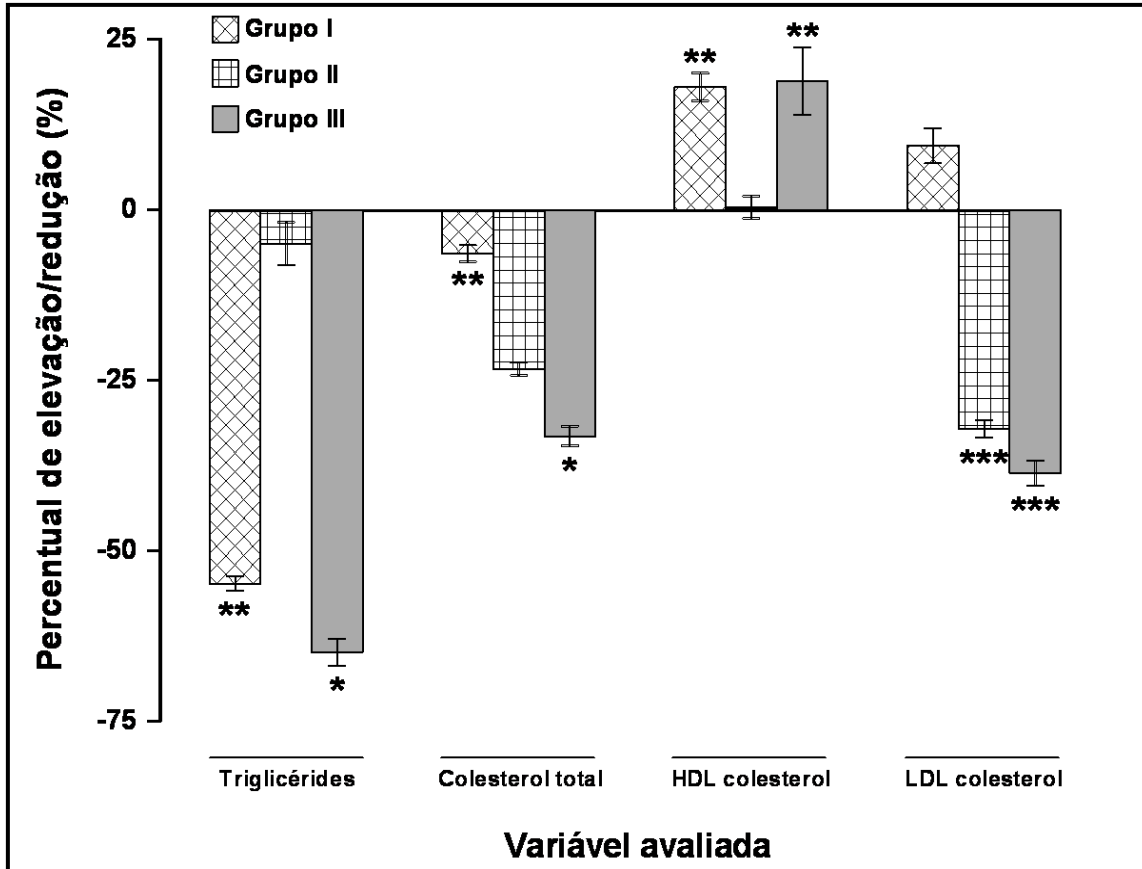


Figura 17 – Percentual de elevação/redução da taxa de triglicérides, colesterol total, HDL colesterol e LDL colesterol, em relação aos momentos antes e após o tratamento. Cada coluna representa o percentual médio e a barra, o erro padrão da média. \*Diferença significativa em relação aos grupos I e II; \*\* Diferença significativa em relação ao grupo II; \*\*\* Diferença significativa em relação ao grupo I (teste de Kruskal-Wallis,  $p < 0,050$ , seguido pelo pós-teste de Dunn,  $p < 0,050$ ).

Tabela 16 - Percentual de redução/elevação entre os momentos antes e após o tratamento, em relação às variáveis triglicérides, colesterol total, HDL colesterol e LDL colesterol, nos três grupos experimentais avaliados, para cada sexo

Grupo I	Variação (%)*		
	Sexo		P
	Feminino	Masculino	
Triglicérides	54,16±2,15	55,11±1,20	0,927
Colesterol total	9,11±2,20	5,49±1,45	0,244
HDL colesterol	-12,55±3,58	-19,95±2,43	0,182
LDL colesterol	-2,97±4,12	-11,72±3,19	0,141
Grupo II	Sexo		
Variável	Sexo		P
	Feminino	Masculino	
Triglicérides	6,11±4,09	4,36±4,34	0,996
Colesterol total	22,74±1,32	23,74±1,26	0,894
HDL colesterol	3,98±2,11	-2,71±2,16	0,023
LDL colesterol	30,60±2,08	33,06±1,64	0,445
Grupo III	Sexo		
Variável	Sexo		P
	Feminino	Masculino	
Triglicérides	59,83±4,22	66,84±2,24	0,115
Colesterol total	34,74±2,61	32,67±1,71	0,484
HDL colesterol	-10,34±7,38	-21,94±6,15	0,777
LDL colesterol	39,74±3,63	38,26±2,13	0,777

\*Os resultados estão expressos em média±erro padrão da média.

Tabela 17 – Avaliação de correlação linear entre as variáveis triglicérides, colesterol total e HDL colesterol, nos três grupos experimentais avaliados

Correlação linear Variáveis	Grupos experimentais					
	Grupo I		Grupo II		Grupo III	
	p	r	p	r	p	r
Triglicérides vs Colesterol total	<0,001	0,357	<0,001	0,298	<0,001	0,778
Triglicérides vs HDL	<0,001	-0,442	<0,001	-0,280	<0,001	-0,394
Colesterol total vs HDL	<0,001	0,219	0,055	0,153	0,123	-0,134

vs = versus

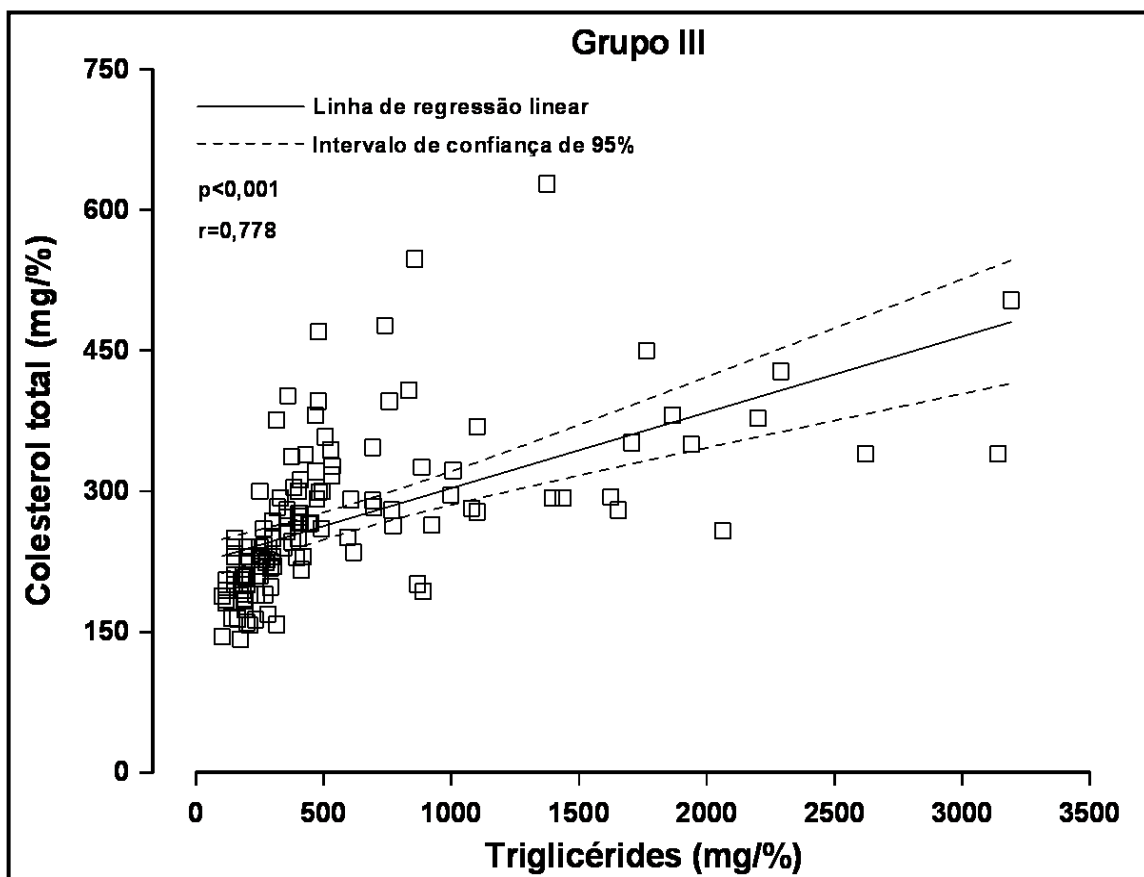


Figura 18 – Correlação linear entre a taxa de triglicérides e a de colesterol total, nos pacientes do grupo III (teste de correlação linear de Spearman). Cada ponto representa a taxa de cada uma das variáveis em um único paciente, antes do tratamento redutor de lípidos.

Os resultados referentes às taxas de TGO, TGP e CPK, média das dosagens realizadas após 30, 60 e 90 dias do início do tratamento hipolipemiante nos grupos experimentais I, II e III, estão apresentados na Tabela 18 e na Figura 19.

Na comparação entre grupos, houve diferença entre eles, em relação à taxa de TGO (teste de Kruskal-Wallis,  $p=0,002$ ), sendo que ela foi significativamente maior nos grupos I e III, quando comparada com aquela do grupo II (pós-teste de Dunn,  $p<0,05$ ).

Na comparação entre grupos, não houve diferença entre eles, em relação à taxa de TGP (teste de Kruskal-Wallis,  $p=0,172$ ).

Quanto à taxa de CPK, na comparação entre grupos, houve diferença entre eles, (teste de Kruskal-Wallis,  $p=0,032$ ), porém, no pós-teste, comparando os grupos, dois a dois, não houve diferença significativa entre eles (pós-teste de Dunn,  $p>0,05$ ).

As freqüências relativas e absolutas de pacientes, de acordo com a taxa de TGO, TGP e CPK, normal ou elevado, estão apresentadas na Tabela 19 e ilustradas na Figura 20.

Houve correlação entre a freqüência de pacientes com TGO elevado e o grupo experimental (teste do qui-quadrado,  $p=0,006$ ), sendo que o percentual de pacientes com TGO elevado no grupo II foi significativamente menor do que aquele para os grupos I e III. Não houve diferença entre os grupos I e III, em relação ao percentual de pacientes com TGO elevado (teste z; I x II:  $p=0,027$ ; I x III:  $p=0,185$ ; II x III:  $p=0,003$ ).

Não houve correlação entre a freqüência de pacientes com TGP elevada e o grupo experimental (teste do qui-quadrado,  $p=0,140$ ). Não houve diferença entre os grupos, em relação ao percentual de pacientes com TGP elevado (teste z; I x II:  $p=0,103$ ; I x III:  $p=0,879$ ; II x III:  $p=0,109$ ).

Não houve correlação entre a freqüência de pacientes com CPK elevada e o grupo experimental (teste do qui-quadrado,  $p=0,087$ ). Não houve diferença entre os grupos, em relação ao percentual de pacientes com CPK elevada (teste z; I x II:  $p=0,370$ ; I x III:  $p=0,277$ ; II x III:  $p=0,087$ ).

Houve correlação linear significativa entre TGO e TGP, em todos os grupos experimentais, bem como de forma geral (teste de correlação linear de Spearman; grupo I:  $p<0,001$ ,  $r=0,644$ ; grupo II:  $p<0,001$ ,  $r=0,412$ ; grupo III:  $p<0,001$ ,  $r=0,674$ ; total:  $p<0,001$ ,  $r=0,610$ ). Estes resultados estão apresentados na Tabela 20 e a correlação linear entre TGO e TGP, do total de pacientes, está ilustrada na Figura 21.

Nenhum dos pacientes apresentou TGO ou TGP acima de 3 vezes o limite superior da normalidade, o que seria critério para suspensão da droga hipolipemiante. Da mesma forma nenhum dos pacientes apresentou CPK acima de 10 vezes o limite superior da normalidade.

Tabela18 - Taxas de TGO, TGP e CPK, para os grupos experimentais avaliados

<b>TGO *</b>		
<b>Grupos</b>	<b>(U/I)</b>	<b><i>p</i></b>
Grupo I	34,37±0,94	0,002
Grupo II	29,21±0,90	
Grupo III	36,60±1,74	
<b>TGP *</b>		
<b>Grupos</b>	<b>(U/I)</b>	<b><i>p</i></b>
Grupo I	49,46±1,24	0,172
Grupo II	46,91±1,69	
Grupo III	52,25±2,36	
<b>CPK *</b>		
<b>Grupos</b>	<b>(U/I)</b>	<b><i>p</i></b>
Grupo I	159,70±6,17	0,032
Grupo II	132,41±6,09	
Grupo III	174,49±13,49	

\*Os resultados estão expressos em média±erro padrão da média.

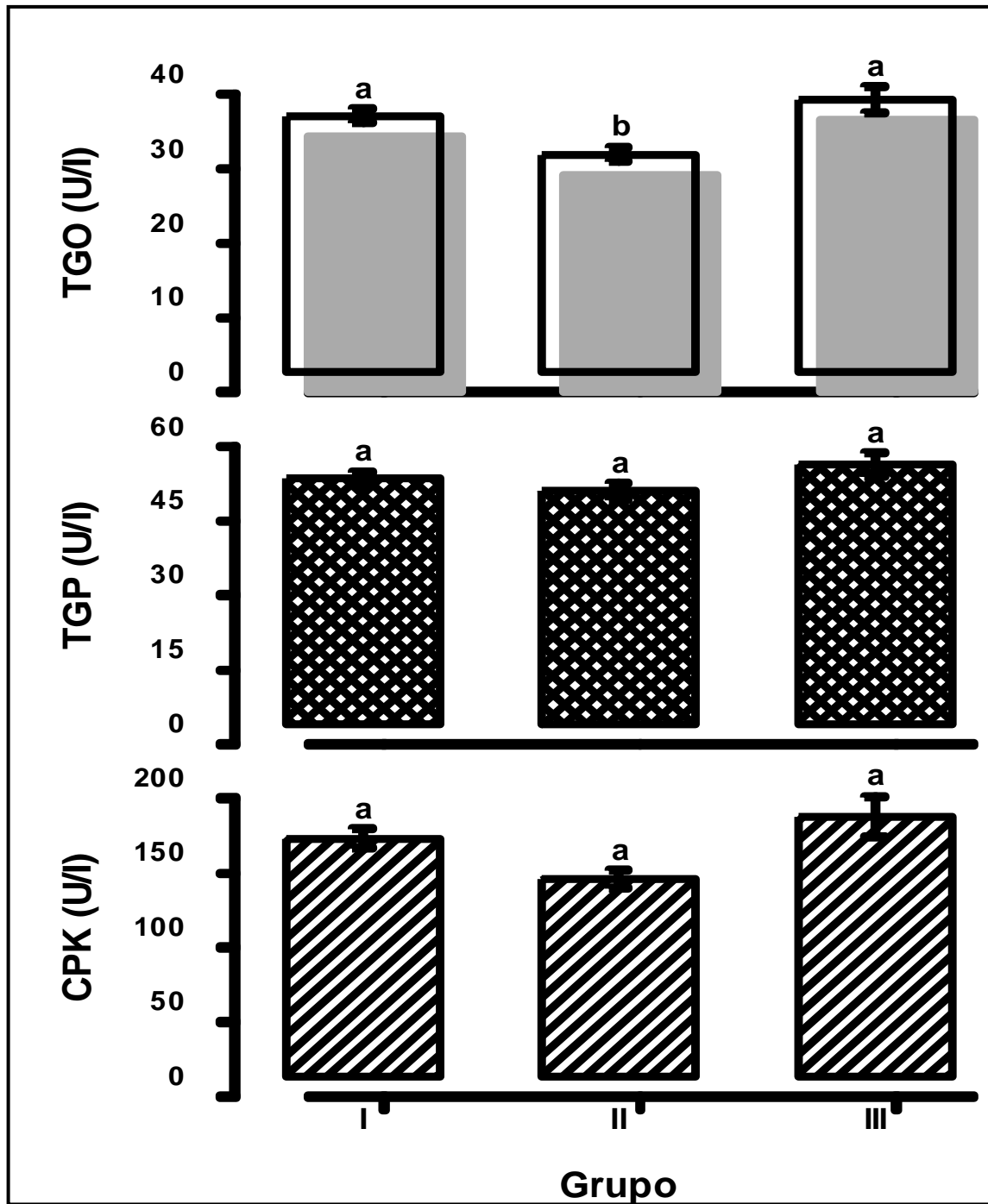


Figura 19 – Taxas de TGO, TGP e CPK, nos pacientes dos grupos avaliados. Cada coluna representa a média e a barra, o erro padrão da média. Letras diferentes indicam diferença significativa entre os grupos (teste de Kruskal-Wallis,  $p=0,002$ , pós-teste de Dunn,  $p<0,05$ ).

Tabela 19 – Frequência relativa (absoluta) de pacientes, de acordo com as taxas de TGO, TGP e CPK, normais ou elevadas

<b>TGO</b>			
<b>Grupos</b>	<b>Normal</b>	<b>Elevada</b>	<b><i>p</i></b>
Grupo I	70,9% (n=141)	29,1% (n=58)	
Grupo II	84,6% (n=66)	15,4% (n=12)	0,006
Grupo III	61,2% (n=41)	38,8% (n=26)	
<b>TGP</b>			
<b>Grupos</b>	<b>Normal</b>	<b>Elevada</b>	<b><i>p</i></b>
Grupo I	83,9% (n=167)	16,1% (n=32)	
Grupo II	92,3% (n=72)	7,7% (n=6)	0,140
Grupo III	82,1% (n=55)	17,9% (n=12)	
<b>CPK</b>			
<b>Grupos</b>	<b>Normal</b>	<b>Elevada</b>	<b><i>p</i></b>
Grupo I	80,4% (n=160)	19,6% (n=39)	
Grupo II	85,9% (n=67)	14,1% (n=11)	0,087
Grupo III	73,1% (n=49)	26,9% (n=18)	



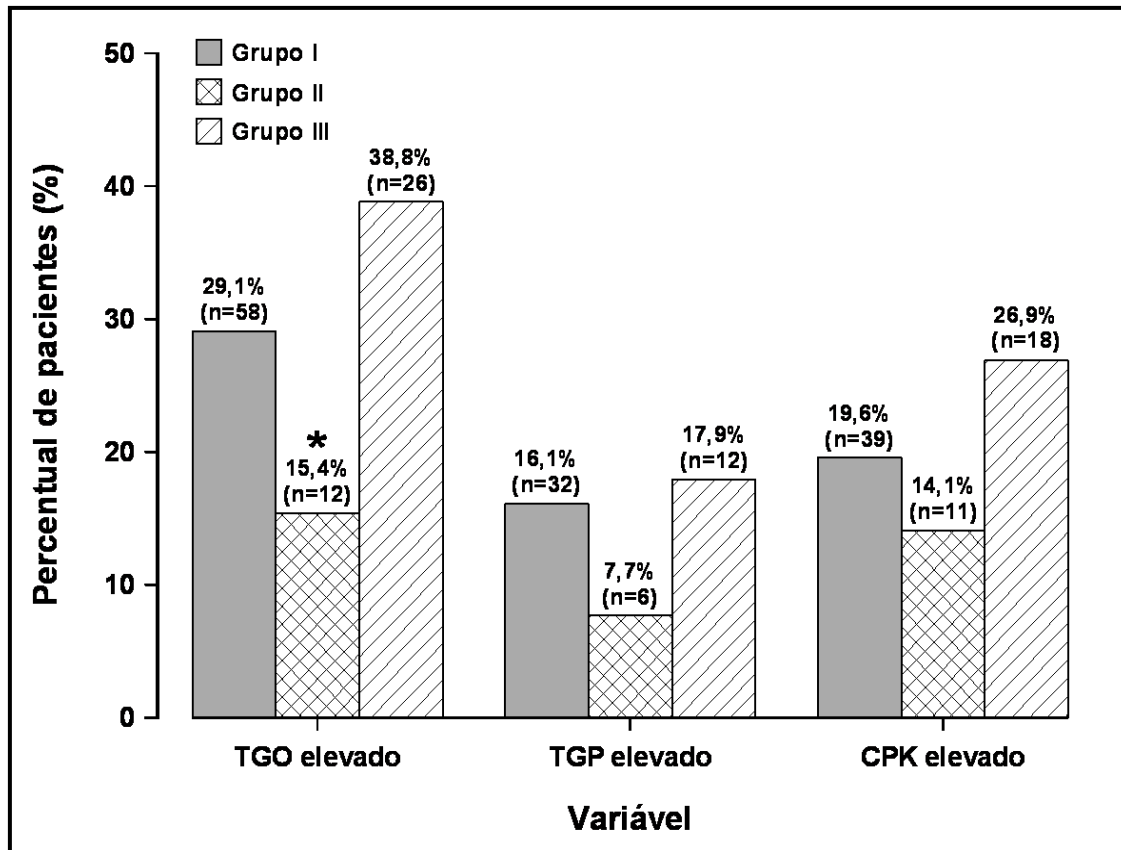


Figura 20 – Percentual de pacientes com TGO, TGP e CPK elevadas, nos grupos avaliados.  
\*Diferença significativa em relação aos grupos I e III (teste z,  $p < 0,05$ ).

Tabela 20 - Correlação linear entre as variáveis TGO e TGP, nos grupos experimentais avaliados em separado e no total.

Grupos	p	r
Grupo I	<0,001	0,644
Grupo II	<0,001	0,412
Grupo III	<0,001	0,674
<b>Total</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,610</b>

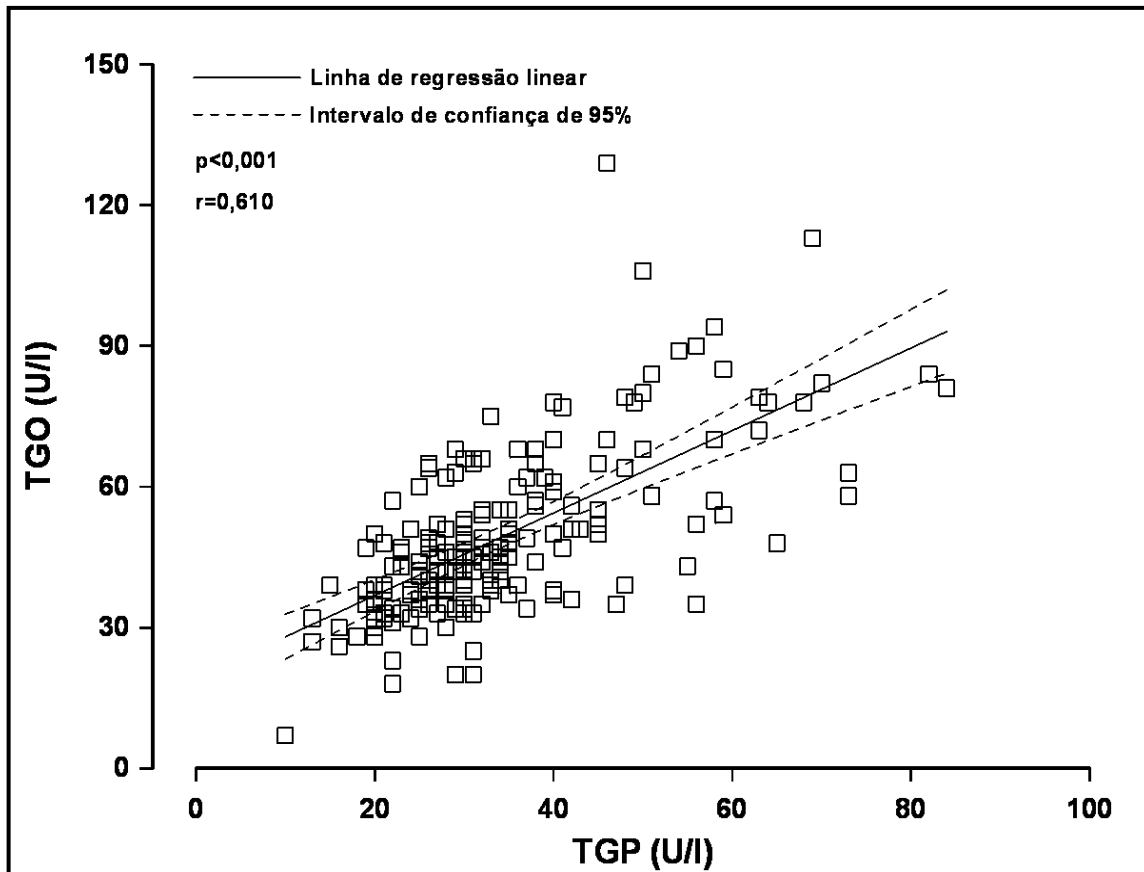


Figura 21 – Correlação linear entre as taxas de TGO e de TGP entre os pacientes dos três grupos experimentais (teste de correlação linear de Spearman). Cada ponto representa a taxa de cada uma das variáveis em um único paciente, após tratamento redutor de lípidos.

## 5 DISCUSSÃO

O aumento do risco cardiovascular tornou-se um problema importante após a introdução da HAART em 1996 para o tratamento da AIDS, devido às complicações metabólicas potencialmente aterogênicas associadas a esta terapia (dislipidemia e resistência à insulina). Neste estudo, observou-se um aumento de 1,85% do risco cardíaco baseado no escore de Framingham pré e pós HAART. Vários estudos verificaram a associação da terapia antirretroviral com o risco de eventos cardiovasculares. Baum *et al.* (2006) encontraram um risco de eventos cardiovasculares de  $4,8 \pm 1,7$  em 10 anos pelo escore de Framingham nos pacientes HIV positivos usuários de terapia antirretroviral. Bergensen *et al.* (2004) encontraram uma prevalência de 11,9% de risco cardiovascular em dez anos maior que 20% (alto risco) entre pacientes usuários da HAART, enquanto no grupo controle a prevalência foi de 5,3%. Além disso, no mesmo grupo observou-se um aumento de angina pectoris nos pacientes recebendo HAART em relação ao grupo controle de 5,2%.

O estudo DAD verificou um aumento na incidência de infarto agudo do miocárdio de 0,3% passando para 1,07% nos pacientes HIV positivos recebendo a HAART. Identificou, ainda, um aumento do risco de doença cerebrovascular de 1,26% após utilização do esquema (MEHTA; REILLY, 2005; MOLLER *et al.*, 2003).

Neste grupo de pacientes observou-se elevação mais significativa do risco cardiovascular naqueles com idade entre 60 e 75 anos, uma vez que esta faixa etária já apresenta um risco pré HAART maior que os pacientes mais jovens, provavelmente devido ao acúmulo de fatores predisponentes e à maior dificuldade para controlar tais fatores. Neste grupo etário foi demonstrado um aumento de 7,27% no risco cardiovascular. Entretanto, outro estudo mostrou que o aumento do risco cardiovascular foi mais significativo em pacientes jovens (homens com menos de 34 anos e mulheres com menos de 44 anos), perdendo força nas faixas etárias mais avançadas em ambos os sexos. Especificamente entre os pacientes com idade inferior a 33 anos (risco relativo de 2,06;  $p < 0,001$ ), o uso de terapêutica antirretroviral foi associado a maior risco de doença coronariana (HAJJAR *et al.*, 2005). Embora haja controvérsias em relação ao grupo etário com maior risco, deve ser considerada como relevante a maior expectativa de sobrevida entre os pacientes mais jovens e, portanto, mesmo com o menor risco absoluto observado neste estudo, este grupo etário estará exposto por período maior.

A utilização dos esquemas antirretrovirais intensificou a tendência ao aumento dos níveis de triglicérides e à redução do HDL-colesterol, que já ocorriam nos pacientes

portadores do vírus HIV. Os níveis de triglicérides, quando afetados, podem atingir valores superiores a 1.000mg/dl, associados ao aumento do risco de pancreatite e aterosclerose.

Este estudo observou um aumento médio de 130,15 mg/dl no valor dos triglicérides. Segundo a literatura, os níveis de colesterol total e de LDL-colesterol aumentam em média 30mg/dl, mas existe uma importante variação individual. Hajjar *et al.* (2005) notaram um aumento de 28% para o colesterol total e 96% para os triglicérides (KUMAR; RODRIGUEZ-FRENCH; THOMPSON, 2002). Observou-se neste estudo um aumento de 33 mg/dl nos valores do colesterol total, contudo o aumento no LDL-colesterol foi de apenas 16,29 mg/dl.

A redistribuição da gordura corporal (lipodistrofia) é um dos importantes efeitos colaterais da terapia antirretroviral podendo ser encontrada de acordo com o esquema terapêutico utilizado em 25 a 60% dos pacientes (SHEVITZ, 2001). Neste grupo de pacientes estudados, encontrou-se uma incidência de 24,79% e um aumento de 2,99% do risco cardiovascular nestes pacientes em relação ao pacientes que não apresentam esta alteração.

No presente estudo também foram avaliadas as prevalências de alguns fatores de risco cardiovascular, dentre eles tabagismo, hipertensão e história de aterosclerose. Foi encontrada uma prevalência de 15,4% de tabagismo e 14,7% de hipertensão arterial. Observou-se uma prevalência de 31 a 47% para hipercolesterolemia e de 47 a 71% para hipertrigliceridemia, na dependência do regime de HAART utilizado (DOMINGOS, 2009). Apesar de ter sido verificado aumento significativo nos valores do LDL-colesterol, a redução do HDL-colesterol não foi significativa. Talvez pela sua menor prevalência e magnitude, tal diferença não tenha sido detectada na amostra avaliada.

O aumento do risco cardiovascular em 10 anos é menor nas mulheres, entretanto elas estão mais susceptíveis à síndrome metabólica apresentando uma taxa de 29%, enquanto nos homens esse valor é de 10,3% (BAUM *et al.*, 2006; HEIDMARIE *et al.*, 2001). No presente estudo, observou-se que o aumento do risco cardiovascular no grupo dos homens foi de 2,33%, enquanto que nas mulheres o incremento foi de apenas 0,99%. Talvez, esta diferença tenha sido decorrente do incremento nos níveis séricos do HDL-colesterol, observado de forma mais intensa nas mulheres. Além disso, é importante destacar que nos homens o risco anterior ao tratamento já era maior do que nas mulheres, conforme observado na população geral. Dentre os 359 pacientes avaliados na primeira fase deste estudo foram diagnosticados 6 casos de insuficiência coronariana, representando incidência de 1,67%.

O presente estudo não encontrou correlação estatisticamente significativa entre a duração de exposição à HAART e o risco cardiovascular. Entretanto, os dados apresentados

pelo estudo DAD encontraram esta associação, quando analisado o número de casos de infarto agudo do miocárdio em pacientes submetidos à HAART (HAJJAR *et al.*, 2005). Tal diferença poderia ser explicada pelas diferentes situações, pois neste estudo foi realizada estimativa do risco cardiovascular por um escore, baseando-se em fatores de risco avaliados num determinado momento (avaliação transversal). Já o estudo DAD correlacionou a duração da HAART com a incidência de eventos cardiovasculares, num seguimento longitudinal de pacientes durante anos.

Após comparação neste estudo, entre os quatro diferentes regimes de HAART, constatou-se incremento do risco cardiovascular, significativamente no grupo IV (2 ITRNs – incluindo a estavudina e 1 IP) quando comparado com o grupo II (2 ITRNs – exceto estavudina e 1 IP). Desta forma, confirmou-se os achados da literatura, comprovando que dentre os representantes da classe dos ITRNs, a estavudina foi a droga que mais se relacionou com complicações metabólicas. Do mesmo modo, a classe dos IPs também se relacionou às complicações metabólicas da HAART. Entretanto, como esta avaliação foi realizada considerando a classe, não houve como comparar o potencial de cada um dos IPs utilizados para causar tais efeitos (DOMINGOS *et al.*, 2009).

Diante das evidências demonstradas por este estudo, e considerando os dados adicionais de literatura, que confirmam o incremento do risco cardiovascular na população de pacientes com AIDS expostos à HAART, torna-se relevante a determinação do impacto que este incremento ocasionará sobre a morbimortalidade cardiovascular por doença arterial coronária. Portanto, são necessários estudos que correlacionem a presença dos fatores de risco, agravados pela HAART, com a maior prevalência de complicações cardiovasculares nos pacientes com AIDS.

Esta casuística, assim como outras já publicadas, contém dados que comprovam a importância das complicações metabólicas HAART - relacionadas na gênese da aterosclerose, que nestes pacientes parece ocorrer de modo mais acelerado e precoce, quando comparados à população geral.

Considerando-se a modificação significativa observada na história natural da AIDS ao fim da década de 1990, com o controle inequívoco da doença pela HAART, houve evidente declínio na prevalência das complicações cardíacas associadas ao HIV e às infecções oportunistas decorrentes do estado de imunodepressão e de desnutrição. Entretanto, com a elevação da sobrevivência dos infectados pelo HIV somada aos efeitos metabólicos adversos associados às drogas antirretrovirais, houve incremento significativo na prevalência das

complicações ateroscleróticas, que podem resultar em complicações circulatórias graves, modificando a qualidade de vida e reduzindo as taxas de sobrevivência alcançadas com o advento da HAART (BARBARO et al., 2009).

Antes da introdução da HAART, as manifestações cardiovasculares mais comuns incluíam cardiomiopatia dilatada, endocardite, miocardite, pericardite, hipertensão pulmonar, distúrbios de condução e neoplasias infiltrativas como linfoma ou sarcoma de Kaposi (BARBARO et al., 2001). Após a introdução da HAART, em 1996, observou-se declínio da prevalência das complicações cardiovasculares mais frequentes e o surgimento de vários estudos relatando a ocorrência de doença arterial coronária (DAC) em pacientes soropositivos jovens, submetidos à HAART incluindo droga da classe dos inibidores da protease (IP). Tais estudos despertaram atenção para a possibilidade de que tais pacientes apresentariam risco aumentado para doença cardiovascular (FRIEDL et al., 2000).

Este estudo encontrou prevalências reduzidas das complicações cardíacas mais comumente observadas na era pré HAART. Casos de pericardite ou de endocardite infecciosa não foram observados, possivelmente devido ao restabelecimento da imunidade pela inibição da replicação viral, proporcionada pela HAART.

Miocardopatia dilatada associada ao HIV ocorreu em apenas cinco (0,8%) pacientes, sendo que em apenas dois casos houve associação com suspensão da HAART por iniciativa dos pacientes, com elevação importante da carga viral e redução de linfócitos CD4 coincidindo com quadro de insuficiência cardíaca congestiva grave, insuficiência renal e óbito. Nos outros três casos de miocardopatia dilatada havia outra possibilidade etiológica possível além do HIV, pois os pacientes eram etilistas crônicos e já apresentavam disfunção sistólica do ventrículo esquerdo na primeira avaliação ecocardiográfica.

Hipertensão pulmonar não secundária à insuficiência cardíaca e nem à doença pulmonar obstrutiva crônica foi observada em somente três pacientes, sendo que nos três casos foram estimadas pressões sistólicas em tronco pulmonar de 36, 42 e 45 mmHg, obtidas pela somatória do gradiente de refluxo tricúspide à pressão atrial direita (10 mmHg). Nestes três pacientes foi diagnosticada hipertensão pulmonar classificada como discreta, e não havia sinais de repercussão hemodinâmica como hipertrofia, dilatação ou disfunção sistólica de câmaras direitas.

Assim como houve redução nas prevalências de endocardite e de pericardite associada ao controle da replicação viral e ao restabelecimento da imunidade, a redução nas prevalências de miocardopatia dilatada e de hipertensão pulmonar talvez pudesse ser

correlacionada com a redução da atividade inflamatória em resposta ao HIV no miocárdio e nas arteríolas pulmonares.

Considerando a mudança no perfil epidemiológico da AIDS, podendo o mesmo ser dividido em duas fases, pré e pós HAART, e que tais mudanças envolvem de modo considerável a morbimortalidade cardiovascular nestas duas fases, a discussão a respeito de maior sobrevida com melhor qualidade de vida torna-se inevitável, principalmente porque hoje, na era pós HAART, a morbimortalidade cardiovascular do paciente com AIDS está predominantemente associada às complicações ateroscleróticas.

Embora haja mais evidências enfatizando que as alterações metabólicas presentes no paciente com AIDS estejam mais associadas aos efeitos adversos dos antirretrovirais, estudos da era pré HAART estabeleceram que a infecção pelo HIV, independente do uso da HAART, ocasiona um perfil lipídico desfavorável, principalmente hipertrigliceridemia e redução dos níveis de HDL-colesterol (BARBARO et al., 2001).

Inicialmente, a associação entre infecção pelo HIV e doença cardiovascular foi inferida baseando-se em relatos de casos de pacientes jovens infectados pelo HIV que sofreram infarto agudo do miocárdio, e principalmente nos achados necroscópicos com evidências de doença obstrutiva coronária sem fatores de risco usuais para aterosclerose. (PATON, 1993).

Pacientes infectados pelo HIV apresentam alterações importantes nas concentrações dos lípides plasmáticos. Esse fenômeno é mais intenso quando o paciente está sendo submetido à HAART, principalmente se o regime incluir IPs. Inicialmente, foram descritos redução nos níveis de HDL-colesterol e elevação dos triglicérides, traduzindo provavelmente uma resposta inflamatória inespecífica (SPÓSITO et al., 1997). Após a introdução da HAART contendo IP, foi observada notável elevação dos triglicérides, do colesterol total e uma intensificação na redução do HDL-colesterol (CARAMELLI et al., 2001). Os mecanismos que explicam esses resultados parecem estar relacionados a modificações no metabolismo lipídico (CARR et al., 1998).

Estudos de imuno - histoquímica comprovaram de modo objetivo a presença do HIV em artérias coronárias acometidas por inflamação e obstrução aterosclerótica. Uma associação direta entre infecção pelo HIV e a presença de arterite coronária tem sido sugerida, sem o envolvimento dos mecanismos fisiopatológicos clássicos da aterosclerose e independentemente da baixa prevalência de fatores de risco nos pacientes estudados. A

fisiopatologia desta associação com o HIV ainda encontra-se indefinida, porém alvo de muitas pesquisas (BARBARO et al., 2001).

Alguns mecanismos fisiopatológicos pelos quais os antirretrovirais ocasionem alterações metabólicas, especialmente o inibidores da protease, já são mais compreendidos, como são os casos do aumento da resistência à insulina, do diabetes mellitus, da dislipidemia e da obesidade visceral (BARBARO et al., 2001).

O sítio de ligação pelo qual os IP se ligam ao HIV possui estrutura molecular similar a algumas proteínas envolvidas no metabolismo lipídico. Esta semelhança permite a inibição parcial ou total destas proteínas pelo IP, afetando o metabolismo de lípidos, dependendo, provavelmente, da expressão gênica dos receptores envolvidos (CARAMELLI, 2001).

Carr *et al.* (1998) propuseram uma teoria baseada na homologia estrutural entre o sítio catalítico da enzima protease do HIV e duas proteínas humanas importantes no metabolismo de lípidos: proteína 1 de ligação do ácido retinóico citoplasmático (CRABP-1) e a proteína relacionada ao receptor de LDL colesterol (LRP), de tal modo que as drogas antirretrovirais da classe dos inibidores da protease também inibiriam importantes etapas do metabolismo humano. Eventualmente, os IPs determinariam a interrupção do metabolismo do ácido retinóico e reduziriam a atividade do receptor peroxissoma proliferador ativado tipo gama (PPAR- $\gamma$ ), o qual tem papel chave na diferenciação de adipócitos e apoptose destas células, em adição à melhora periférica da sensibilidade à insulina. Os resultados finais destes efeitos seriam o aumento da liberação de lipídios na circulação e hipertrigliceridemia. A inibição da LRP, por sua vez, resultaria em menor captação de triglicérides pelo fígado e também em redução na taxa de clivagem de triglicérides em ácidos graxos e glicerol que ocorreria pela atividade do complexo endotelial lipase – lipoprotéico (LRP-LPL). A hipertrigliceridemia seria responsável pela elevada resistência insulínica, que em indivíduos susceptíveis poderia ocasionar o diabetes mellitus tipo 2. A inibição da enzima citocromo P<sub>450</sub> 3A, etapa comum no metabolismo dos inibidores da protease e do ácido retinóico, também contribuiria para esta discrasia metabólica.

Outro mecanismo proposto seria que os IPs, por similaridade molecular, competiriam pelo sítio de ligação dos receptores hepáticos dos remanescentes de quilomicrons. Assim sendo, ocorreria um aumento equilibrado dos níveis de colesterol total e de triglicérides relacionado com a permanência dos remanescentes de quilomícrons no plasma. Paralelamente, essas alterações conduziriam ao aumento da resistência à insulina e,



consequentemente, elevariam a prevalência de diabetes mellitus tipo 2 e de hipertensão arterial sistêmica nestes pacientes (LOPES, 2007).

As elevadas prevalências dos fatores de risco para doença aterosclerótica observadas neste estudo demonstram de modo inequívoco a importância de medidas preventivas nesta população específica de pacientes. Dislipidemia agravada pela HAART, presente em 64,5% dos pacientes, teve sua prevalência elevada em quase duas vezes em relação à observada na população geral, 32,4% (SOUZA, 2006).

Hipertensão arterial sistêmica também apresentou prevalência elevada, 24,2%, principalmente se for considerada a média etária da população em estudo, de apenas 47 anos. Na população geral são observadas prevalências que variam amplamente, dependendo dos fatores idade, sexo, região e dos subgrupos populacionais analisados (BELTRAME, 2008).

A OMS, em adultos brasileiros e em ambos os sexos observou prevalência de 15%. James *et al.* (1991) observaram mais hipertensão em homens do que em mulheres. Gus (2002) em São Paulo, mostrou que a prevalência eleva-se progressivamente com a faixa etária, variando de 5,3% entre 15 e 24 anos, até 46,7% acima de 55 anos, no sexo masculino; tais prevalências no sexo feminino também apresentaram comportamento crescente com a faixa etária, com prevalências variando de 2,7% entre 15 e 24 anos, até 27,3% após 55 anos de idade (BELTRAME, 2008).

No presente estudo foram observadas prevalências de intolerância à glicose e de diabetes mellitus tipo 2 de 24,2% e de 4,5% respectivamente, sendo a primeira significativamente superior à observada na população geral. Segundo o Ministério da Saúde (1991), as prevalências de intolerância à glicose e de diabetes mellitus tipo 2 foram de 8,1% e 7% respectivamente, neste caso também com aumento progressivo em relação à faixa etária. Portanto, resistência à insulina ou intolerância à glicose teve sua prevalência elevada em três vezes no grupo estudado, evidenciando a grande importância da HAART na etiopatogenia da resistência à insulina e do diabetes mellitus tipo 2.

Em relação ao tabagismo, fator que duplica de risco de doença coronariana, o grupo estudado apresentou prevalência de 20,8%. Considerando que a prevalência de tabagismo no Brasil encontra-se próxima de 33,9% na população geral (GUS, 2002), houve redução significativa no grupo estudado. Possivelmente relacionada à orientação médica aliada ao receio por parte do paciente por já apresentar doença estigmatizada como grave e de prognóstico sombrio, uma vez que o tabaco poderia comprometer a resposta ao tratamento antirretroviral, assim como elevar o risco cardiovascular.

A síndrome lipodistrófica secundária à HAART poderia ser considerada uma equivalente da síndrome metabólica na população geral, pois é constituída pelos mesmos critérios diagnósticos. Entretanto, nos pacientes com AIDS apresenta-se precocemente e agravada por mecanismos relacionados ao HIV e à HAART.

Conceitualmente, conforme critérios da International Diabetes Federation (IDF) confirma-se o diagnóstico de síndrome metabólica quando presentes ao menos três dos seguintes sinais: obesidade visceral, pressão arterial acima de 130/85 mmHg, triglicérides acima de 150 mg/dl, HDL colesterol inferior a 40 mg/dl no homem e 50 mg/dl na mulher, glicemia acima de 100 mg/dl ou diabetes (LOPES, 2007).

Neste estudo, baseando-se em tais critérios, foi observada prevalência de 26,4% para a síndrome metabólica, enquanto que na população geral são observadas prevalências que variam de acordo com sexo, idade e região da população estudada.

Guimarães *et al.* (2006) observaram no Brasil prevalências de 33,7% para homens e de 35,4% para mulheres. Nos EUA, estima-se atualmente prevalência que varia de 21,8% a 25,0% (NIGAM, 2006). A presença da síndrome metabólica associa-se ao aumento do risco relativo de doença coronária, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (RR= 2.96, 2.63 e 2.27, respectivamente;  $p < 0,001$ ), e esse risco foi maior do que o associado com os componentes individuais da síndrome (LOPES, 2007). Lakka *et al.* (2002) avaliaram mortalidade global e cardiovascular em 1.209 homens finlandeses de meia- idade portadores da síndrome metabólica, observando mortalidade cardiovascular aumentada em 2,9 a 4,0 vezes, em relação ao grupo controle. Embora a prevalência da síndrome lipodistrófica ou metabólica na população estudada tenha sido inferior à observada na população geral não portadora de AIDS, sua relevância na gênese da aterosclerose é inquestionável, principalmente devido à precocidade com que tal síndrome se instala nestes pacientes.

Múltiplos estudos científicos evidenciam a correlação entre os fatores de risco para aterosclerose, isoladamente ou como parte da síndrome metabólica. Se o portador de AIDS submetido à terapia antirretroviral e com predisposição genética apresenta esta síndrome com prevalência elevada, agravada pelo efeito adverso de drogas e em faixa etária jovem, pode-se inferir que este grupo é de risco potencial para eventos aterotrombóticos, principalmente considerando-se um segundo mecanismo também presente neste grupo, a elevação de mediadores inflamatórios associados ao HIV e à síndrome metabólica.

A partir da introdução da HAART, em 1996, muitos estudos vêm sendo realizados, objetivando, sobretudo estabelecer correlação entre AIDS, HAART e morbimortalidade cardiovascular.

Jütte (1999) avaliou retrospectivamente 373 pacientes submetidos à HAART, tendo observado incidência de DAC de 0,21/100 pessoas/ano no subgrupo cuja HAART incluía IP, e 1,06% no subgrupo sem IP. Bozzette (2003) avaliou doença cardio e cerebrovascular, também retrospectivamente, no período compreendido entre os anos de 1993 e 2001, cuja casuística incluiu 15.296 pacientes submetidos à HAART, sendo observada a prevalência de 7,9%. Klein (2003) estudando a incidência de infarto do miocárdio em 2860 pacientes expostos à HAART, entre os anos de 1996 e 2003, encontrou 4,0 casos/1000/ano no subgrupo que não recebeu IP e 3,9 casos/1000/ano no subgrupo com IP.

O estudo de coorte DAD, realizado por Friis-Moller *et al.* (2003) com dados obtidos entre 1999 e 2002, incluindo 23.468 pacientes, observou 126 eventos coronários e aumento do risco relativo em 1,26 por ano de exposição à HAART. Moore (2003) avaliou a ocorrência de infarto do miocárdio ou angina instável, em 2.671 pacientes em HAART, por um período de 8 anos, e observou incidência de 5,9 eventos/1.000 pessoas/ano no grupo exposto à HAART versus 2,0/1.000 pessoas/ano na análise do grupo controle de pacientes sem AIDS.

Mary-Krause (2003) demonstrou maior risco, com SMR (*standardized morbidity ratio*) = 3.6 (1.8-6.2) comparando o subgrupo exposto a IP por período de 30 meses em relação ao subgrupo exposto por menos de 18 meses, num seguimento por 34 meses, incluindo 21.906 pacientes expostos à HAART.

Um estudo de coorte incluindo 36.145 pacientes/ano, considerando eventos cardio e cerebrovasculares no período entre dezembro/1999 e julho/2002, demonstrou risco relativo (RR) de 1,26 por ano de exposição à HAART (D'ARMINIO, 2004). Dados recentes do coorte DAD, em 2007, após o seguimento de 94.469 pacientes/ano recebendo HAART, entre dezembro/1999 e fevereiro/2005, considerando o evento infarto do miocárdio, demonstrou RR= 1.16 por ano de exposição à HAART, RR= 1,16 por ano de exposição a IP e RR=1.05 por ano de exposição a NNRTI, usado em substituição ao IP no regime de HAART.

Bozzette *et al.* (2008) analisando os desfechos acidente vascular cerebral, isquemia miocárdica e morte de origem cardiovascular, em 42.406 pacientes em HAART, acompanhados entre janeiro/1993 e dezembro/2003, encontraram taxa de risco HR (*hazard ratio*) = 1,28 (0,71-2,30) no grupo exposto a IP por 72 meses versus grupo sem IP.

No coorte estudado por Sabin (2008) no período entre dezembro/1999 e janeiro/2007, incluindo 33.347 pacientes em HAART, foram observados 517 eventos coronários, RR=1,90 (1,47-2,45), considerando a inclusão ou não de abacavir no regime de HAART, e RR= 1,49 (1,14-1,95), considerando a inclusão ou não de didanosina no regime de HAART.

A casuística deste estudo, incluindo 648 pacientes HIV infectados submetidos à HAART, acompanhados prospectivamente no período compreendido entre junho de 2004 e junho de 2009, encontrou prevalências de 3,4% (n=22) para doença arterial coronária (DAC), de 0,3% (n=2) para doença arterial periférica e de 0,3% (n=2) para doença arterial cerebral.

Dentre os 22 pacientes com diagnóstico de doença arterial coronária (DAC), confirmados pela cineangiocoronariografia, alguns dados clínicos agrupados na Tabela 8 expressam as peculiaridades do grupo avaliado. A faixa etária média no subgrupo acometido pela DAC foi de 55,2 anos, sendo que entre os 16 pacientes (72,7%) do sexo masculino, a média etária foi de 56,4 anos, enquanto que dentre as 6 mulheres (27,3%) a média de idade foi de 52,0 anos. Estes achados epidemiológicos demonstram que o paciente exposto à HAART evolui com DAC precocemente quando comparado à população geral, na qual a maior prevalência ocorre após os 60 anos de idade (SOUZA, 2006).

No Brasil, Lotufo (1996) demonstrou as taxas de mortalidade por doença coronária nas faixas etárias entre 45 e 64 anos, tendo sido observadas variações de 315,1 a 547,1/100.000 habitantes do sexo masculino e de 144,4 a 229,9/100.000 habitantes do sexo feminino. Mary-Krause *et al.* (2003) demonstraram elevação significativa do risco de infarto do miocárdio associada à duração da terapia com IP. O risco de infarto do miocárdio entre os pacientes expostos ao IP por mais de 30 meses foi três vezes maior do que o observado na população geral (SMR, 2,9; 95% CI, 1,5-5,0).

Quanto à maior prevalência no sexo masculino, os dados são concordantes com os da população geral, pois até o climatério a mulher produz estrogênios, que lhe confere proteção em relação à doença aterosclerótica.

Quanto à gravidade da DAC, considerando-se o número de coronárias acometidas e a magnitude das lesões, 14 pacientes (63,6%) apresentavam lesões em duas ou três artérias coronárias e neste mesmo percentual de pacientes houve indicação para tratamento invasivo, visando restabelecer o fluxo coronariano, pois as placas de ateroma causavam obstruções superiores a 70% da luz do vaso.

Outros aspectos a serem considerados neste subgrupo com DAC, referem-se à duração e ao regime de HAART usado pelos pacientes. Destes pacientes 72,7% (n=16) recebiam

HAART contendo IP, por um período médio de 74,5 meses. O restante, 27,3% (n=6), foi exposto a regime de HAART sem IP, e por um período médio de 54,7 meses. Estes dados sugerem que, possivelmente, regimes de HAART contendo IP e o maior tempo de exposição aos antirretrovirais sejam fatores preditores de maior morbidade cardiovascular, representada principalmente por aterosclerose coronária precoce e acelerada. Deve também ser enfatizado que, dentre os portadores de DAC, cinco pacientes apresentavam diabetes mellitus, sendo que todos do subgrupo recebiam HAART contendo IP. Em relação aos demais fatores de risco associados à DAC, tabagismo, dislipidemia, história familiar e lipodistrofia, as prevalências foram similares nos dois subgrupos, com e sem IP.

A presença de manifestações clínicas associadas à insuficiência coronariana foi relatada por apenas 9 (40,9%) pacientes dentre os 22 com diagnóstico confirmado de DAC, sendo em 7 deles angina pectoris e em 2 casos dispnéia sem angina associada. Portanto, nestes pacientes com fatores agravantes associados à HAART (dislipidemia e diabetes) e com maior risco de DAC precoce, investigação diagnóstica mais rigorosa deve ser realizada, mesmo na ausência de sintomas.

Estes achados confirmam uma prevalência de DAC superior à observada na população geral, da mesma faixa etária, mesmo na presença de outros fatores de risco para doença cardiovascular presentes, dentre eles tabagismo, hipertensão arterial e predisposição genética. Esta elevação na prevalência de aterosclerose, assim como sua instalação precoce e acelerada neste grupo de pacientes, poderia justificar-se pelo agravamento das complicações metabólicas, envolvendo principalmente hipertrigliceridemia associada ao HDL colesterol reduzido e ao aumento da fração LDL colesterol, predominantemente às custas da subfração pequena e densa, altamente aterogênica. Em adição a tais fatores aterogênicos, a atividade inflamatória endotelial, já presente induzida pelo LDL oxidado, seria exacerbada pela inflamação causada pelo HIV e por outros vírus cardiotrópicos.

As alterações no metabolismo glicêmico constituem um dos efeitos colaterais da chamada síndrome lipodistrófica do paciente HIV infectado, decorrente do uso da terapia antirretroviral potente (HAART) cuja prevalência varia de 30 a 50% (VALENTE, 2005; VALENTE, 2007). As principais causas de morbidade e de mortalidade nestes pacientes são a hipertrigliceridemia, a hipercolesterolemia, a esteatose hepática prolongada, com possibilidade de evolução para cirrose e diabetes com suas complicações a longo prazo (VALENTE, 2007).

Samaras *et al.* (2007) estudando 788 pacientes infectados pelo HIV sob HAART e avaliando pelos critérios da International Diabetes Foundation (IDF) e do U.S. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) encontraram uma prevalência de síndrome metabólica de 14% pelos critérios da IDF e 18% pelos critérios da NCEP ATP III.

Este estudo não observou diferença estatisticamente significativa na relação entre intolerância à glicose em pacientes com ou sem lipodistrofia, bem como associação com índice de massa corporal (IMC) e perímetro abdominal. Estes resultados inesperados podem ser atribuídos provavelmente, ao tamanho reduzido da amostra avaliada.

Entretanto, Carr *et al.* (2004) encontraram uma prevalência de diabetes mellitus tipo 2 5 a 9 vezes maior no subgrupo dos pacientes com síndrome metabólica, assim como maior redução dos níveis de adiponectina. A adiponectina é um hormônio secretado pelo tecido adiposo subcutâneo, cuja redução está associada com resistência severa à insulina e diabetes mellitus em pacientes submetidos à HAART incluindo inibidores da protease (SALEHIAN, 2005).

Nos pacientes que desenvolvem diabetes secundária ao uso da HAART, a primeira opção é trocar o inibidor da protease por outra droga da mesma classe, bem como medidas dietéticas e aumento da atividade física. Pode, ainda, ser necessário um hipoglicemiante oral ou insulina para prevenir as complicações da hiperglicemia a longo prazo (VALENTE, 2007; SPOLLET, 2006).

Em indivíduos da população geral, portadores de síndrome metabólica, com intolerância à glicose e obesidade visceral, o risco de desenvolverem diabetes tipo 2 a longo prazo, é elevado, e as medidas preventivas são essenciais para evitá-lo. Indubitavelmente, mudança de estilo de vida (MEV) parece ser a medida mais eficaz para se atingir esse intento (TUOMILEHTO *et al.*, 2001).

Em população de alto risco para diabetes mellitus tipo 2 foi evidenciado que MEV reduziu em 51% a taxa de evolução para diabetes e a metformina apenas 31%, quando comparados ao grupo placebo (TUOMILEHTO *et al.*, 2001).

Infelizmente, não há dados definitivos para se avaliar o potencial da metformina em incrementar ainda mais os efeitos preventivos da MEV na redução do risco da evolução para diabetes.

Também não existem ainda dados definitivos que comprovem benefícios da metformina na redução do risco cardiovascular. Portanto, atualmente, para os portadores da síndrome metabólica, equivalente na população geral à síndrome lipodistrófica do HIV infectado, a decisão de associar metformina, ou outro agente hipoglicemiante, às orientações de MEV deve ser tomada de forma individualizada pelo médico que acompanha o paciente (LOPES, 2007).

Este estudo observou redução de 12,13% nos valores glicêmicos dos pacientes tratados com metformina associada à mudança no estilo de vida (MEV), enquanto os pacientes submetidos somente à MEV apresentaram redução de apenas 1,58% de tais valores. A metformina, além de reduzir o apetite, induz perda de peso, diminui a esteatose hepática e, de acordo com Hadigan *et al.* (2000) houve redução significativa dos níveis de insulina, do peso corporal e da circunferência abdominal quando a metformina foi comparada com placebo (VALENTE *et al.*, 2005).

Driscoll *et al.* (2004) mostraram que a combinação de metformina e exercício físico é mais eficaz do que apenas a metformina no tratamento dos pacientes HIV positivos com redistribuição da gordura corporal e hiperinsulinemia. Este resultado é decorrente da redução da hiperinsulinemia e dos índices de risco cardiovascular associados à metformina, bem como da alteração da relação cintura-quadril, níveis lipídicos e capacidade aeróbica nos pacientes submetidos ao treinamento físico.

No estudo realizado por Hadigan *et al.* (2000) foi demonstrado que doses de metformina de 500 mg duas vezes ao dia reduzem em 20% os níveis da insulina, além de diminuírem a pressão diástolica e manterem estáveis os níveis de triglicérides. Entretanto, foram observados efeitos colaterais sem repercussões importantes como desordens gastrointestinais, queda na contagem do CD4 e aumento na carga viral.

No presente estudo, quanto aos resultados superiores no grupo metformina associada à MEV comparados aos do grupo apenas com MEV, alguns fatores poderiam explicar essa diferença. O primeiro seria o fato que nestes pacientes, além da predisposição genética para desenvolverem a síndrome metabólica, há a presença de um fator agravante, a exposição à HAART, que através dos mecanismos já citados, interfere negativamente no metabolismo de carboidratos e de lipídios.

Outro aspecto a ser considerado na população em estudo é o psicológico, pois em geral, MEV já é difícil de ser colocada em prática na população geral, sendo com certeza mais difícil ainda de ser praticada nestes pacientes, que quase sempre apresentam perfil psicológico depressivo e baixa auto-estima. Porém, em relação à adesão à MEV, este trabalho considerou que, possivelmente, as taxas de adesão seriam similares nos dois grupos avaliados, não podendo, portanto este fator ser considerado na invalidação dos dados obtidos.

A metformina é uma biguanida que reduz a produção hepática de glicose assim como a intolerância à mesma; trata-se do hipoglicemiante de escolha na terapia do diabetes tipo 2 e na Síndrome de Resistência à Insulina relacionada à HAART (BELIVILACQUA, 2009). Um estudo realizado em pacientes HIV positivos demonstrou que a metformina reduz a insulina, os triglicérides e promove diminuição do peso. Além disso, há relato na literatura que sugere que a metformina protege a função da célula beta pancreática por melhorar a resistência à insulina (SILIC, 2007).

No entanto, este medicamento pode levar a efeitos indesejados e, antes de prescrevê-lo, deve-se fazer uma triagem laboratorial de acidose láctica e função renal, uma vez que a metformina é contra-indicada em pacientes com lactato duas vezes superior ao limite da normalidade, bem como creatinina  $> 1,4$  mg/dl em mulheres e  $1,5$  mg/dl em homens (SPOLLET, 2006).

Quanto aos efeitos indesejáveis associados à metformina, neste estudo não foram observadas prevalências significativas, sendo relatadas apenas queixas dispépticas por 7,6% (n=5) dos pacientes, sendo diarreia em 3 casos, flatulência e epigastralgia em 2 casos, porém todos os pacientes continuaram o medicamento, após adequação dos horários de ingestão do mesmo. Acidose láctica não foi monitorada laboratorialmente, mas clinicamente não houve casos suspeitos.

Um importante marcador do controle glicêmico é a hemoglobina glicosilada (HbA1c). A associação americana de diabetes propõe como alvo uma HbA1c menor que 7% e se possível menor que 6%. Estudos epidemiológicos mostram que qualquer elevação na glicemia, mesmo em valores sub-diabéticos, pode aumentar o risco de doença cardiovascular (BURY et al., 2007).



Neste estudo, o grupo submetido ao tratamento com metformina associada à mudança no estilo de vida apresentou uma redução de 1,27 mg/dl nos valores da hemoglobina glicosilada, redução considerada estatisticamente significativa quando comparados os momentos antes e após metformina, evidenciando-se assim maior uniformidade dos níveis glicêmicos, outro benefício além da melhora na glicemia de jejum.

Bury *et al.* (2007) realizaram um estudo com 40 pacientes HIV positivos portadores de diabetes mellitus, sendo que menos de 50% destes atingiram o alvo da HbA1c menor que 7% após tratamento. Mostrou, ainda, que mais de 40% dos pacientes que estavam utilizando inibidores da protease desenvolveram intolerância à glicose, devido à resistência à insulina induzida por esta classe de medicamento (HADIGAN, 2000). É estimado que a redução de 1% na HbA1c reduz o risco de complicações microvasculares associadas ao diabetes em 40% (STRATTON *et al.*, 2000).

A HAART) reduziu em 70% a letalidade da AIDS e das infecções oportunistas (PALELLA, 1998), mas a maior sobrevida dos pacientes colocou em evidência um conjunto de complicações metabólicas. Entre elas, as anormalidades lipídicas, que aumentam a morbidade cardiovascular, comprometendo a qualidade de vida e elevando o risco de eventos cardiocirculatórios e de morte precoce (SCEVOLA, 2003).

Diante do atual cenário, no qual a AIDS passa a ser considerada doença crônica e controlável, o tratamento de suporte antes destinado às complicações infecciosas oportunistas, passa a ser direcionado para a abordagem dos efeitos adversos associados à HAART, sobretudo aqueles considerados como agravantes ou determinantes de outras situações patológicas que possam interferir na qualidade e no tempo de vida destes pacientes.

Distúrbios do metabolismo de lipídios aumentam em duas a três vezes o risco cardiovascular em pacientes infectados pelo HIV. Novas estratégias objetivando a prevenção e o tratamento destes distúrbios emergentes são necessárias (HENRY, 2000).

Dentre os poucos estudos prospectivos demonstrando a abordagem da dislipidemia neste grupo específico de pacientes, apenas algumas drogas redutoras de lípidos puderam ser avaliadas até o momento, incluindo principalmente aquelas de mais fácil acesso, que nem sempre são as de melhor qualidade em termos de eficácia e tolerabilidade.

Após tais considerações, há pelo menos dois aspectos mais importantes que precisam ser discutidos na indicação e escolha do tratamento farmacológico com medicamentos hipolipemiantes nestes pacientes. O primeiro refere-se ao agravamento e à severidade da dislipidemia observada nestes casos, o que impõe a necessidade de drogas com excelente

potência, visando o alcance das metas preconizadas pelo NCEP/ATP. O segundo aspecto, também peculiar deste grupo, refere-se à associação de múltiplos medicamentos de uso contínuo, não só para a doença de base (AIDS), mas também para as co-morbidades associadas a ela.

Este estudo, além de avaliar a efetividade e a segurança do ciprofibrato e da rosuvastatina, proporcionou aos pacientes envolvidos o acompanhamento cardiovascular permanente, incluindo a facilitação do acesso aos métodos diagnósticos complementares e ao tratamento medicamentoso.

Foi demonstrado que o uso do ciprofibrato, da rosuvastatina ou da combinação de ambos é efetivo, seguro e bem tolerado nos indivíduos com infecção pelo HIV submetidos à HAART.

Dos grupos avaliados, o grupo I, constituído por pacientes portadores de dislipidemia com predomínio de triglicérides e que recebeu ciprofibrato em doses que variaram de 100 a 200 mg/dia, apresentou redução significativa destes lípides, 54,85%, próxima à observada na população geral sem HIV (30-60%) (MANO, 2001). O grupo II, que avaliou a rosuvastatina nos portadores de hipercolesterolemia isolada, apresentou redução de 32,19% nos níveis do LDL-colesterol, média um pouco abaixo da observada na população geral, ou seja, 21-63% (BROWN, 2002; OLSSON, 2002). Deve-se ressaltar que estes resultados foram alcançados com doses de rosuvastatina que variaram de 10 a 40 mg/dia, porém na maioria dos casos foi utilizada a dose de 10 mg/dia, podendo tal fato justificar, em parte, a redução do LDL colesterol a níveis pouco abaixo dos esperados.

Nos pacientes submetidos à HAART, os cuidados em relação à posologia administrada devem ser muito maiores do que na população geral, objetivando-se sempre a obtenção de eficácia com baixas doses, evitando-se desta forma a elevação do potencial de toxicidade, sobretudo hepática e renal, já associado aos antirretrovirais. Finalmente, no grupo III, com dislipidemia mista, os resultados também foram similares aos observados na população geral, com redução significativa nos níveis de lípides séricos.

Com relação ao HDL-colesterol, lipoproteína protetora em relação à aterosclerose, observou-se elevação significativamente estatística nos grupos que usaram ciprofibrato, quando comparados ao grupo que só recebeu rosuvastatina. Esta superioridade dos fibratos em relação às estatinas, para elevar o HDL, também é observada nos indivíduos com dislipidemia e sem o HIV.

Quanto ao regime de HAART, incluindo IP ou com ITRNN, apesar de prevalências notavelmente superiores de dislipidemia no subgrupo IP, a resposta terapêutica aos agentes redutores de lípidos avaliados neste estudo não apresentou diferença significativa na comparação entre os subgrupos. Há dados na literatura sugerindo que pacientes recebendo regimes de HAART incluindo ITRNN teriam redução na eficácia das estatinas, agentes redutores de colesterol. Foi demonstrado que efavirenz, droga da classe dos ITRNN, reduz a inibição da atividade da HMG-CoA redutase e, portanto pode resultar na diminuição da eficácia hipolipemiante das estatinas, sendo então necessárias altas doses de estatinas para o controle do colesterol (GERBER, 2005).

De modo geral, o conjunto de dados obtidos por este estudo demonstrou que nesta população específica de pacientes, com relação ao aspecto efetividade, os resultados foram tão satisfatórios quanto os observados na população geral, sem infecção pelo HIV.

Kannel *et al.* (2004) observaram redução de 30% no colesterol total e de 60% nos níveis de triglicérides, em pacientes que receberam atorvastatina associada a gemfibrosil. Henry *et al.* (2008) também observaram bons resultados usando esta mesma combinação, atorvastatina 10 mg/dia e gemfibrosil 600 mg/dia.

Calza *et al.* (2002) mostraram reduções de 40,7% e de 21,9% para triglicérides e colesterol total, respectivamente, em 69 pacientes tratados com fibratos. Stein *et al.* (2004) demonstraram em estudo duplo-cego controlado com placebo, que pravastatina resultou em redução de 20,8% no LDL-colesterol.

Um estudo comparando 12 pacientes HIV infectados tratados com fluvastatina com 13 pacientes que utilizaram pravastatina observou uma redução de 30,2% no grupo fluvastatina e de 14,4% no grupo pravastatina (BENESIC *et al.*, 2004).

Rosuvastatina, a mais nova e potente droga deste grupo, sem interações conhecidas com os IPs (não usa a via do citocromo P<sub>450</sub> assim como pravastatina e fluvastatina) parece ser promissora no tratamento de dislipidemia nos infectados pelo HIV (CALZA, 2005). Estudos demonstrando a segurança e a eficácia da rosuvastatina são esperados dentro dos próximos anos. É importante notar que muitos IPs interagem com o sistema do citocromo P<sub>450</sub> e podem afetar o potencial de toxicidade de outros medicamentos (AACTG/IDSA, 2005).

Palacios *et al.* (2002) demonstraram significativa redução de 27% no colesterol total e de 37% no LDL-colesterol com atorvastatina 10 mg/dia, porém esta estatina também é metabolizada pelo sistema citocromo P<sub>450</sub>, devendo seu uso ser evitado nos pacientes recebendo regimes de HAART contendo IPs.

Estatinas e fibratos apresentam elevado potencial para toxicidade hepática e muscular. Monitoramento ambulatorial deve ser realizado, incluindo níveis basais das transaminases hepáticas e da creatinofosfoquinase, as quais devem ser reavaliadas em 4 a 6 semanas, nos pacientes recebendo estas drogas redutoras de lípidos (AACTG/IDSA, 2005).

Quanto à tolerância às drogas usadas nos três grupos avaliados, houve relatos isolados de mialgia (3 casos), sendo todos pacientes do grupo II (rosuvastatina), porém nenhum deles associado à elevação da creatinofosfoquinase e portanto, sem caracterizar rabdomiólise; dispepsia foi citada por apenas cinco pacientes, sendo 3 do grupo I (ciprofibrato) e 2 do grupo III (ciprofibrato e rosuvastatina). Em relação ao potencial para toxicidades hepática e muscular, também não foram observadas elevações em número significativo de casos. Quando ocorreram elevações, tanto das transaminases como da creatinofosfoquinase, essas não ultrapassaram os limites máximos de tolerância preconizados pelo NCEP/ATP como critérios de suspensão destas drogas.

Portanto, os dados obtidos por este estudo demonstram que os perfis farmacológicos do ciprofibrato e da rosuvastatina são adequados em eficácia, segurança e tolerabilidade, podendo tais drogas serem consideradas efetivas no controle da dislipidemia secundária à HAART.

Relatos de dislipidemia e de eventos cardiovasculares associados à HAART são cada vez mais frequentes e, portanto, se o tratamento atinge suas metas no controle desta complicação, tal fato se refletirá na redução da morbimortalidade cardiovascular, proporcionando melhor qualidade de vida e elevação na sobrevida dos pacientes com AIDS.

## 6 CONCLUSÕES

A utilização da terapia antirretroviral está associada a um aumento do risco cardiovascular, com elevação de 1,85% no escore de Framingham após a utilização da HAART.

Considerando-se os diferentes regimes de HAART atualmente disponíveis, distribuídos por três principais classes de drogas antirretrovirais: NRTIs, NNRTIs e IPs, esta pesquisa demonstrou que todas estas medicações interferem no risco cardiovascular, entretanto este processo ocorre de forma mais significativa quando se associa estavudina (ITRN) com um IP.

O tempo de utilização da medicação antirretroviral não se mostrou um parâmetro com influência significativa no aumento do risco cardiovascular.

O aumento do risco cardiovascular se mostrou mais intenso nos pacientes portadores do vírus HIV em tratamento com HAART na faixa etária dos 60 aos 74 anos, do que naqueles pacientes mais jovens.

O risco cardiovascular apresentou elevação mais significativa no sexo masculino em comparação com o feminino.

A incidência de lipodistrofia no grupo analisado foi de 24,79%. Neste grupo de pacientes, observou-se um incremento do risco cardiovascular de 2,99% em relação aos pacientes usuários da HAART sem as alterações lipodistróficas.

Este estudo, avaliando a morbimortalidade cardiovascular na era pós HAART, encontrou dados que confirmam a modificação epidemiológica significativa no perfil das principais complicações cardíacas associadas à AIDS. Entretanto, houve significativa elevação na prevalência de doença aterosclerótica, sobretudo de coronárias, principalmente considerando-se a faixa etária jovem, que nesta casuística foi predominante.

Os dados referentes aos fatores de risco para aterosclerose mostraram suas elevadas prevalências nesta população estudada, além de confirmarem o agravamento da dislipidemia, da intolerância à glicose ou diabetes e da obesidade visceral, situando este grupo de pacientes como de alto risco cardiovascular, e chamando a atenção para a importância na adoção de medidas preventivas, diagnósticas e terapêuticas precoces.

Quanto ao tratamento da intolerância à glicose, houve redução de 12,13% nos níveis glicêmicos dos pacientes tratados com metformina associada à mudança no estilo de vida

(MEV), enquanto aqueles submetidos somente à MEV apresentaram redução de apenas 1,58% destes valores.

Os pacientes que receberam a metformina no tratamento da intolerância à glicose não apresentaram efeitos colaterais clínicos importantes.

Não houve diferença estatisticamente significativa na relação entre intolerância à glicose nos pacientes com ou sem lipodistrofia, bem como associação com índice de massa corporal, circunferência abdominal, sexo ou etnia.

Foi encontrada queda significativa (1,27mg/dl) nos valores de hemoglobina glicosilada no grupo tratado com metformina associada à mudança do estilo de vida.

Os resultados terapêuticos observados no Grupo II (Metformina associada à MEV) foram similares aos observados na maioria dos estudos na população geral, dentre os portadores de síndrome metabólica, com intolerância à glicose, não HIV infectados. Porém, assim como na população geral, há necessidade de mais estudos para se demonstrar estatisticamente as vantagens do uso sistemático da metformina associada à MEV nos pacientes HIV infectados com intolerância à glicose.

Quanto ao tratamento da dislipidemia, Ciprofibrato e rosuvastatina isolados ou combinados mostraram-se eficazes, seguros e bem tolerados no grupo de pacientes com AIDS submetidos à HAART. Observou-se percentuais de redução dos triglicérides e de elevação do HDL colesterol similares aos observados na população geral. Entretanto, o percentual de redução do colesterol total e do LDL colesterol, apesar de satisfatório, mostrou-se pouco aquém da média observada na população geral sem HIV infecção. Possivelmente, dois fatores interferiram neste resultado: o efeito da HAART, agravando a hipercolesterolemia em indivíduos geneticamente predispostos; e o uso da rosuvastatina, na maioria dos casos, em doses relativamente baixas (10-20 mg/dia), se comparadas às usadas na população geral (até 40 mg/dia).

Outro aspecto a ser relatado, refere-se à eficácia dos redutores de lípidos, quando considerados os subgrupos de HAART com IP e com ITRNN, nos quais não foram observadas diferenças significativas em relação a este parâmetro, mesmo considerando que os subgrupos com IP, nos três grupos avaliados foram constituídos por amostras maiores.

Em relação à segurança e à tolerabilidade, as duas drogas redutoras de lípidos, isoladas ou associadas, mostraram-se seguras e bem toleradas. A necessária associação de estatinas e fibratos neste grupo de pacientes com dislipidemia mista agravada pelas drogas antirretrovirais, além de ratificar a potencialização na eficácia redutora de triglicérides e de

colesterol com concomitante elevação do HDL, foi útil na desmistificação, presente inclusive entre médicos especialistas em cardiologia e metabologia, de que tal associação seja potencialmente tóxica e de risco para o paciente. Há risco de hepatotoxicidade e de miotoxicidade sim, mas em prevalências muito baixas, sendo indispensável a monitorização clínico-laboratorial do paciente em tratamento hipolipemiante, sobretudo na vigência da HAART.

Além da terapia medicamentosa, mudança de estilo de vida, incluindo cessação do tabagismo, dieta adequada e atividade física aeróbica são pontos críticos e de grande impacto na obtenção das metas de lípidos consideradas preventivas de aterosclerose. *Switching therapy*, ou modificação do regime de HAART pela substituição de uma ou mais drogas, pode ser considerada opção para controle dos efeitos metabólicos adversos, embora a manutenção do controle viral deva ser o objetivo principal do tratamento (BARBARO, 2009). Tratamento farmacológico da dislipidemia (usualmente com estatinas ou fibratos) e da intolerância à glicose (com agentes insulino-sensibilizadores) torna-se mandatório quando mudança de estilo de vida e *switching therapy* são inefetivos ou não aplicáveis.

Apesar da ausência de estudos epidemiológicos definitivos, já existem evidências indiretas suficientes para se supor que essa população está exposta a risco mais elevado de doença cardiovascular. Entretanto, mais estudos são necessários para definir se as metas desejáveis de lípidos, de glicemia e de pressão arterial visando a prevenção de aterosclerose, seriam as mesmas atualmente adotadas para a população geral.

Diante da atual situação epidemiológica, na qual a AIDS passa a ser conduzida como as demais patologias crônicas, controlável e com boa expectativa de vida, cada vez mais estudos prospectivos deverão ser executados, objetivando a busca de evidências científicas, que permitirão a adoção racional de medidas preventivas e terapêuticas mais adequadas a este grupo de pacientes.

## REFERÊNCIAS <sup>1</sup>

AACTG/IDSA- Adult AIDS Clinical Trials Group/Infectious Disease Society of America. Guidelines for evaluating and managing dyslipidemia in patients receiving HAART. *J Acquir Immun Defic Syndr*. 2005; 38(2):115-23.

Achutti A, Achutti VR. Fatores de Risco para Aterosclerose: elementos para descrição da situação no Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol*. 1994; 63(5):427-31.

American Diabetes Association Position Statement. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004; 27(Suppl 1):S5-S10.

Arshad A, Bansal A, Patel RC. Cardiac complications of human Immunodeficiency virus infection: diagnostic and therapeutic considerations. *Heart Disease*. 2000; 2(2):133-45.

[Autran B](#), [Gorin I](#), [Leibowitch M](#), [Laroche L](#), [Escande JP](#), [Hewitt J](#), [Marche C](#), et al. AIDS in a haitian woman with cardiac Kaposi's sarcoma and Whipple's disease. *Lancet*. 1983; 1(8327):767-8.

Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, Barbarini G. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter clinical pathological study. *AIDS Res Hum Retrovir*. 1998; 14(12):1071-7.

Barbaro G. Cardiovascular manifestations of HIV infection. *J R Soc Med*. 2001; 94:384-0.

---

<sup>1</sup> Conforme *International Committee of Medical Journal editors* (Vancouver Style) – Grupo de Vancouver



Barbaro G, Fisher SD, Pellicelli AM, et al. The expanding role of the cardiologist in the care of HIV infected patients. *Heart*. 2001; 86:365-73.

Barbaro G. Cardiovascular manifestations of HIV infection. *Circulation*. 2002; 106:1420-5.

Barbaro G, Klatt EC. Highly active antiretroviral therapy and cardiovascular complications in HIV-infected patients. *Curr Pharm Des*. 2003; 9(18):1475-81.

Barbaro G. Pathogenesis of HIV-associated heart disease. *AIDS*. 2003; 17:S12-S20.

Barbaro G, Boccara F, Barbarini G. *Cardiovascular Disease in AIDS*. 2 ed. Milan: Springer; 2009. p. 55-129.

Barzilay J, Freedland E. Inflammation and its association with glucose disorders and cardiovascular disease. *Treat Endocrinol*. 2003; 2: 85-94.

Bastard JP, Caron M, Vidal H et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP-1 in lipotrophic adipose tissue from HIV-1 infected patients 74 and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 2002; 359:1026-31.

Baum MK, Rafie C, Lai S, Xue L, Sales S, Page JB, et al. Coronary heart disease (CHD) risk factors and metabolic syndrome in HIV-positive drug users in Miami. *Am J Infect Dis*. 2006; 2(3):173-79.

Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Korner T, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS*. 1999; 13(10):63-70.

Behrens GM, Boerner AR, Weber K, Van den Hoff J, Ockenga J, Brabant G, et al. Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle cause insulin resistance in HIV-1 infect patients with lipodystrophy. *J Clin Invest*. 2002; 110 (9):1319-27.

Belivilacqua M, Dominguez LJ e Bargallo M. Insulin resistance and the cardiometabolic syndrome in HIV infeccion. *J Cardiometab Syndr*. 2009; 4: 40-43.

Beltrame AR, Plavnik F L. Atualização em Hipertensão Arterial Clínica, Diagnóstica e Terapêutica. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2008; p. 19-25.

Benesic A, Zilly M, Kluge F, [Weissbrich B](#), [Winzer R](#), [Klinker H](#), et al. Lipid lowering therapy with fluvastatin and pravastatin in patients with HIV infection and antiretroviral therapy: comparison of efficacy and interaction with Indinavir. *Infection*. 2004; 32(4): 229-33.

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

Bergensen BM, Sandvik L, Dunlop O, Birkeland KE, Bruun JN. Prevalence of hypertension un HIV-positive patients on highly active retroviral therapy (HAART) compared with HAART-naïve and HIV-negative controls: results from a Norwegian study of 721 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003; 22:731-26.

Bergensen BM, Sandvik L, Bruun JN, Tonstad S. Elevated Framingham Risk Score in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy: results from a Norwegian study of 721 subjects. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; 23:625-30.

Bertolami MC, Bertolami A. Epidemiologia das Dislipidemias. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2006; 1:24-30.

Bjorntorp P, Rebuffe-Scrive M, Marin P. Effect of testosterone on abdominal adipose tissue in men. *Int J Obes*. 1991; 15(11):791-95.

Bonfanti P, Ricci E, de Socio G, [Zeme D](#), [Carradori S](#), [Penco G](#), et al. Metabolic syndrome: a real threat for HIV-positive patients: results from the SIMONE study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 42(1):128-31.

Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, [Chang SW](#), [Louis TA](#). Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2003; 348(8):702-10.

BRASIL-Ministério da Saúde. Estudo Multicêntrico sobre a Prevalência do Diabetes Mellitus no Brasil / Multicenter study about the prevalence of diabetes mellitus in Brazil. Brasília, DF. Ministério da Saúde, 1991: 32 p.

BRASIL, Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Normas de pesquisa envolvendo seres humanos. (Resolução 196/96 e outras). 2. ed. Ampl. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. Disponível em: [http://dtr2001.saude.gov.br/editora/producao/livros/pdf/03\\_0559\\_MP.pdf](http://dtr2001.saude.gov.br/editora/producao/livros/pdf/03_0559_MP.pdf)>. Acesso em: 09 abr, 2007.

Brown W. Resposta à rosuvastatina em relação à dose em pacientes com hipercolesterolemia primária tipos IIa e IIb. *Am Heart J.* 2002; 144:1036-43.

Burton A. Enfuvirtide approved for defusing HIV. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3:260.

Bury JE, Stroup JS, Stephens JR e Backer DL. Achieving American Diabetes Association goals in HIV-seropositive patients with diabetes mellitus. *Proc Bayl Univ Med Cent.* 2007; 20: 118-123.

Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Use of fibrates in the management of hyperlipidemia in HIV infected patients receiving HAART. *Infection.* 2002; 30:26-31.

Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS.* 2003; 17: 851-9.

Calza L, Manfredi R. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53:10-14.

Calza L, Colangeli V, Manfredi R, [Legnani G](#), [Tampellini L](#), [Pocaterra D](#), et al. Rosuvastatin for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving protease inhibitors: a pilot study. *AIDS.* 2005; 19:1103-05.

Caramelli B, Sartori A, Sposito A, Santos RD, [Monachini MC](#), [Strabelli T](#), et al. Hyperlipidemia related to the use of HIV protease inhibitors: natural history and results from treatment with fenofibrate. *Braz J Infect Dis.* 2001; 5: 332-8.

Caramelli B, Barbaro G, Hajjar LA, [Calderaro D](#), [Yu PC](#), [Giuliano I](#), et al. Cardiovascular manifestations in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85(5):1-15.

Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper D. Pathogenesis of HIV1- protease inhibitor associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance. *Lancet.* 1998; 351:1881-3.

Carr C, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmsnn G R, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet.* 1999; 353:2093-99.

Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet.* 2000; 356:1423-30.

Carr A, Workman C, Smith DE. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipodystrophy: a randomized trial. *JAMA.* 2002; 288(2):207-15.

Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS.* 2003; 17(S): S141-S148.

Carr A, Workman C e Carey D. No effect of rosiglitazone for HIV-1 lipodystrophy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 363: 429-38.

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

Curat CA, Miranville A, Sengenès C, et al. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages induction of diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes*. 2004; 53:1285-92.

D'Amati G, Di Gioia CR, Gallo P. Pathological findings of HIV-associated Cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2001; 946: 23-45.

D'Arminio MA, Sabin CA, Phillips NA, [Reiss P](#), [Weber R](#), [Kirk O](#), et al. Cardio and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS*. 2004; 18:1811-17.

DAD Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, [Weber R](#), [Monforte A](#), et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007; 356:1723-35.

Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88:2-19.

Domingo P, Pujol RM, Matias-Guiu X, et al. Subcutaneous adipocyte apoptosis in HIV-1 protease inhibitor- associated lipodystrophy. *AIDS* 1999; 13(16): 2261-67.

Domingos H, Cunha RV, Paniago AMM. Dyslipidaemia Associated with the Highly Active Antiretroviral Therapy in AIDS Patient: Reversion After Switching (Stavudine to Tenofovir and Lopinavir/Ritonavir to Atazanavir/Ritonavir). *Braz J Infect Dis*.2007; 11(2): 290-92.

Domingos H, Cunha RV, Paniago AMM, Martins DM, Elkhoury EB, Souza AS. Metabolic Effects Associated to the Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in AIDS Patients *Braz J Infect Dis*.2009; 13(2): 130-36.

Dominic CC, Larry JD, Scot AS, Cecilia MS. Metabolic Complications of HIV Therapy. *The Body*. 2006; p. 1-41.

Dourado I, Vera MASM, Barreira D, Brito AM. Tendências da Epidemia de AIDS no Brasil após a terapia antirretroviral. *Rev Saúde Pública*. 2006; 40:9-17.

Dubé MP, Sattler FR. Metabolic Complications of antiretroviral therapies. *AIDS Clin Care*. 1998; 10:41- 44.

Dubé MP, Sprenger D, Henry WK. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidaemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: recommendations of the Adult Aids Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis*. 2000; 31:216-224.

Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, et al. 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*. 2003; 37:613–27.

El-Sadr W, Reiss P, De Wit S, et al. for the D:A:D Study Group. Relationship between prolonged exposure to combination ART and Myocardial Infarction: effect of sex, age and lipid changes [Abstract 42]. In: Program and abstracts of the 12<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, USA. 2005.

Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003; 52:942-7.

Fauci AS. HIV and AIDS: 20 years of science. *Natural Medicine*. 2003; 9(70):839-843.

Fichtenbaum CJ. Antiretrovirals and cardiovascular disease: is HAART bad for your heart? *AIDS Clin Care*. 2003; 15(8): 69-73.

Friedl AC, Attenhoffer JCH, Schalcher C, [Amann FW](#), [Flepp M](#), [Jenni R](#), et al. Acceleration of confirmed coronary artery disease among HIV-infected patients on potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000; 14: 2790-2.

Friis-Moller N, Sabin C A, Weber R, [d'Arminio MA](#), [El-Sadr WM](#), [Reiss P](#), et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 349:1993-2003.

Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio MA. DAD study group Cardiovascular disease risk factors in HIV patients association with antiretroviral therapy results from the D:A:D Study. *AIDS*. 2003; 17: 1179-93.

Gallo RC. The early years of HIV/ AIDS. *Science*. 2002; 298:1728-30.

Gelato MC, Mynarcik DC, Quirck JL. Improved insulin sensitivity and body fat distribution in HIV-infected patients treated with rosiglitazone: a pilot study. [J Acquir Immune Defic Syndr](#). 2002; 31(2):163-70.

Gerber JG, Rosenkranz SL, Fichtenbaum CJ, [Yang A](#), [Alston BL](#), [Brobst SW](#), et al. Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of simvastatin, atorvastatin and pravastatin: Results of AIDS Clinical Trials Group 5108 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:307-12.



Guidelines for the Management of Mild Hypertension. Memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension Meeting Guidelines Sub-committee. *J Hypertension*. 1993; 11:905-18.

Guimarães HP, Avezum A, Piegas LS. Epidemiologia do Infarto Agudo do Miocárdio. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2006; 1: 1-7.

Guimarães H P, Avezum A, Piegas LS. Obesidade Abdominal e Síndrome Metabólica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2006; 1: 41-7.

Gus I, Fischmann A, Medina C. Prevalência dos fatores e Risco da Doença Arterial Coronariana no Estado do Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 78(5):478-83.

Hadigan C, Corcoran C, Bagoz N, Davis B, Sax P, Grispoon S. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: a randomized controlled trail. *JAMA*. 2000; 284(4): 472-77.

Hajjar LA, Calderaro D, Yu PC, Giuliano I, Lima EMD; Barbaro G, Caramelli B. Manifestações cardiovasculares em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. *Arq Bras Cardiol*, 2005; 85(5): 363-77.

Heidmarie P, Bernd J, Alina OS, Karin S, Andreas SC, Armin R, et al. Sex differences in HAART-associated dyslipidaemia. *AIDS*. 2001; 15:725-34.

Henry K, Melroe H, Huebesch J, et al. Atorvastatin and gemfibrozil for protease-inhibitor-related lipid abnormalities. *Lancet*. 1998; 352: 1031-32.

Henry K. The case for more cautious, patient-focused antiretroviral therapy. *Ann Int Med.* 2000; 132: 306-11.

Herman WH. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med.* 2005; 142(5):323-32.

Hofstede HJM, Burger DM, Koopmans PP. Antiretroviral therapy in HIV patients: aspects of metabolic complications and mitochondrial toxicity. *Neth J Med.* 2003; 61(12):393-03.

Holmberg S, Moorman A, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al. HIV Outpatient Study (HOPS) investigators. Protease Inhibitor and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet.* 2002; 360: 1747-48.

James A S, Almeida-Filho N, Kaufman J S. Hypertension in Brazil: a review of the epidemiological evidence. *Ethn Dis.* 1991; 1: 91-8.

Jones SP, Doran DA, Leatt PB, Maher B, Pirmohamed M. Short-term exercise training improves body composition and hyperlipidaemia in HIV-positive individuals with lipodystrophy. *AIDS.* 2001; 15(15): 2049-51.

Jütte A, Schwenk A, Franzen D, et al. Increasing morbidity from myocardial infarction during HIV protease inhibitor treatment ? *AIDS.* 1999; 13: 1796-97.

Kannel WB, Giordano M. Long-term cardiovascular risk with protease inhibitors and management of the dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2004; 94: 901-06.

Klein D, Hurley L B, Quesenberry C P, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 30: 471-77.

Klein D, Hurley M. Hospitalizations for coronary heart disease and myocardial infarction among men with HIV-1 infection: additional follow-up [Abstract 747]. 10<sup>th</sup> Conference on retroviruses and opportunistic infections. Boston, USA. 2003.

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

Kumar P, Rodriguez-French A, Thompson M. Prospective study of hyperlipidemia in ART-naive subjects taking combivir/abacavir, combivir/nelfinavir or saquinavir/lamivudine. *Foundation for Retrovirology and human Health*. 2002; 64.

Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The Metabolic Syndrome and Total and Cardiovascular Disease Mortality in Middle-aged Men. *JAMA*. 2002; 288:2709-16.

Lopes HF. Síndrome Metabólica: uma abordagem multidisciplinar. São Paulo; Atheneu, 2007. p. 11-18.

Lotufo PA. Epidemiologia da Hipertensão Arterial Sistêmica no Brasil. *SOCEP II-Cardiologia: Atualização e Reciclagem*. São Paulo: Atheneu, 1996. p. 327-31.

Mano R. Dislipidemias - Tratamento Farmacológico - Fibratos. *Manuais de Cardiologia* 2001. Disponível em: <http://www.manuais.decardiologia.med.br>.

Marin P, Andersson B, Ottosson M, et al. The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. *Metabolism* 1992; 41: 1242-48.

Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, et al. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV- infected men. *AIDS*. 2003; 17: 2479-86.

Mccomsey G, Fisher R, Sension M. Improvements in Lipoatrophy are observed after 24 weeks when stavudine (d4T) is replaced by either abacavir (ABC) or Zidovudine. In 9<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, 2002.

Mehta N, Reilly M. Atherosclerotic Cardiovascular disease risk in the HAART-treated HIV-1 population. *HIV Clin Trials*. 2005; 6(1): 5-24.

Mondy K, Overton ET, Grubb J, et al. Metabolic syndrome in HIV-infected patients from an urban, Midwestern US outpatient population. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 726-34.

Montagnier L. A history of HIV discovery science. 2002; 298: 1727-28.

Moore RD, Keruly JC, Lucas G. Increasing incidence of cardiovascular disease in HIV-infected persons in care [Abstract 132]. 10<sup>th</sup> Conference on retroviruses and opportunistic infections. Boston, USA. 2003.

Mori,Y, Murakawa Y, Okada K. Effect of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999; 22(6):908-12.

Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Synd.* 2000; 23:35-43.

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

NCEP/ATP – National Cholesterol Education Program - Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary of the third report of the NCEP 2001. *JAMA.* 2001; 285: 2486-97.

Negredo E, Cruz L, Paredes R. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 504-10.

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

Olsson AG. Rosuvastatina na hipercolesterolemia primária tipos IIa e IIb: resposta máxima em relação a doses ajustadas. *Cardiov Drug Ver* 2002; 20: 303-28.

Palacios R, Santos J, González M, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the treatment of hypercholesterolemia associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Def Synd.* 2002; 30 (5): 536-7.

Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998; 338(13): 853-60.

Passareli Junior O, Gomes MAM, Brandão AA. *Síndrome Metabólica.* 2 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

Paton P, Tabib A, Loire R, Tete R. Coronary artery lesions and human immunodeficiency virus infection. *Res Virol.* 1993; 144(3): 225-31.

Penzak SR, Chuck S. Management of Protease Inhibitor-Associated Hyperlipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002; 2(2): 91-106.

Périard D, Telenti A, Sudre P, et al. Atherogenic dyslipidaemia in HIV infected individuals treated with protease inhibitors. *Circulation.* 1999; 100: 700-05.

Powderly WG, Landay A, Lederman MM. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy: the end of opportunism? *JAMA.* 1998; 280: 72-77.

Prendergast BD. HIV and cardiovascular medicine. *Heart.* 2003; 89(7): 793-800.

Reilly E, Korthuis P, Todd MD, et al. Racial and Gender Disparities in Receipt of Highly Active Antiretroviral Therapy Persist in a Multistate Sample of HIV Patients in 2001. *J Acquir Immune Def Syndr.* 2005; 38(1):96-103.

Reiss P. How bad is HAART for the heart? *AIDS.* 2003; 17(17):2529-31.

Rochini KROM, Duarte AJS, Casseb JSR, Gidlund M. Cardiovascular complications and increased levels of circulating modified low density lipoprotein in HIV patients and patients with lipodystrophy. *Braz J Med and Biol Res.* 2004; 37(1): 119-22.

Rodrigues RL, Domingos H, Cunha RV, Paniago AMM, Souza AS. Risco cardiovascular pré e pós-terapia antirretroviral potente nos pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida. *Rev Bras Clin Med.* 2009; 7(3): 153-60.

Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Recent use of abacavir and didanosin, but not of thymidine analogues, is associated with risk of myocardial infarction [Abstract 957c]. 15<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, USA. 2008.

Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet.* 2008; 371:1417-26.

Salehian B, Bilas J, Bazargan M, and Abbasian M. Prevalence and incidence of diabetes in HIV-infected minority patients on protease inhibitors. *J Natl Med Assoc.* 2005; 97(8): 1088-92.

Scevola D, Di Matteo A, Lanzarini P, et al. Effect of exercise and strength training on cardiovascular status in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2003; 17: 123-9.

Sepkowitz KA. AIDS: the first 20 years. *N Engl J Med.* 2001; 344(23): 1764-72.

Shevitz A. Clinical perspectives on HIV - associated lipodystrophy syndrome: an update. *AIDS.* 2001; 15(15): 1917-30.

Shott, S. Statistics for health professionals. London: W.B. Saunders Company, 1990.

Silic A, Janez A, e Tomazic J. Effect of rosiglitazone and metformin on insulin resistance in patients infected with human immunodeficiency virus receiving highly active antiretroviral therapy containing protease inhibitor: Randomized prospective controlled clinical trial. *Croat Med J*, 2007; 48: 791-99.

Smith CJ, Levy I, Sabin CA, Kaya E, Johnson M A, Lipman MCI. Cardiovascular disease risk factors and antiretroviral therapy in an HIV-positive UK population. *HIV Med*. 2004; 5:88-92.

Souza MFM, Rocha FMM, Malta DC, et al. Epidemiologia das doenças do aparelho circulatório no Brasil: uma análise da tendência da mortalidade. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2006; 1: 48-62.

Spollet GR. Hyperglycemia in HIV/AIDS. *Diabetes Spectrum*. 2006; 19 (3): 163-66.

Sposito A, Caramelli B, Sartori AM, Ramires JAF. The lipoprotein profile in HIV Infected patients. *Braz J Infect Dis*. 1997; 275-83.

Stein JH, Merwood MA, Bellehumeur JL, et al. Effects of pravastatin on lipoproteins and endothelial function in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Am Heart J*. 2004; 147:713.

Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321: 405-12.

Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1343-50.



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

Valente AMM, Reis AF, Machado DM, Succi RCM, Chacra AR. Alterações metabólicas da síndrome da lipodistrofia do HIV. *Arq Bras Endoc Metab.* 2005; 49(6):871-81.

Valente O e Valente AMM. Síndrome Lipodistrófica do HIV: Um novo desafio para o endocrinologista. *Arq Bras Endoc Metabol.* 2007; 51: 3-4.

Vernochet C, Azoulay S, Duval D. Human Immunodeficiency Virus Protease Inhibitors accumulate into cultured human adipocytes and alter expression of adipocytokines. *J Biol Chem.* 2004; 280(3): 2238-43.

Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Ver.* 2000; 21: 697-38.

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

Yu PC, Calderaro D, Lima EMO, Caramelli, B. Terapia hipolipemiante em situações especiais: Síndrome da imunodeficiência adquirida. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85(5):58-61.

Yunis C, Krob HA. Status of Health and Prevalence on Hypertension in Brazil. *Ethn Dis.* 1998; 8:406-12.

Yunis NA, Stone VE. Cardiac manifestations of HIV/AIDS: A review of disease spectrum and clinical management. *J AIDS Hum Retrovirol.* 1998; 18:145-54.

## APÊNDICES

**ANEXOS**