



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

**CLARISSE MOURÃO MELO PONTE**

**DISTÚRBIOS METABÓLICOS ASSOCIADOS À INFECÇÃO PELO  
HIV/AIDS: PREVALÊNCIA EM PACIENTES AMBULATORIAIS  
SEGUIDOS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO ESTADO DO  
CEARÁ, BRASIL.**

**FORTALEZA  
2010**

**CLARISSE MOURÃO MELO PONTE**

**DISTÚRBIOS METABÓLICOS ASSOCIADOS À INFECÇÃO PELO  
HIV/AIDS: PREVALÊNCIA EM PACIENTES AMBULATORIAIS  
SEGUIDOS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO ESTADO DO  
CEARÁ, BRASIL.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Saúde Pública.

Área de concentração: Saúde Pública

Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior.

**FORTALEZA  
2010**

P857d Ponte, Clarisse Mourão Melo

Distúrbios metabólicos associados à infecção pelo HIV/Aids: prevalência em pacientes ambulatoriais seguidos em hospital de referência do Estado do Ceará, Brasil/ Clarisse Mourão Melo Ponte. – Fortaleza, 2010.

144 f.

Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará.  
Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Fortaleza, CE.

1. HIV 2. Terapia Anti-retroviral de Alta Atividade 3. Síndrome X Metabólica 4. Diabetes Mellitus 5. Dislipidemias 6. Lipodistrofia  
I. Montenegro Júnior, Renan Magalhães (orient.) II. Título.

CDD 616.9792

**CLARISSE MOURÃO MELO PONTE**

**DISTÚRBIOS METABÓLICOS ASSOCIADOS À INFECÇÃO PELO  
HIV/AIDS: PREVALÊNCIA EM PACIENTES AMBULATORIAIS  
SEGUIDOS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO ESTADO DO  
CEARÁ, BRASIL.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Saúde Pública

Aprovada em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior (orientador)**  
Universidade Federal do Ceará

---

**Prof. Dr. Francisco Alfredo Bandeira e Farias**  
Universidade de Pernambuco

---

**Prof. Dr. Jeová Keny Baima Colares**  
Universidade de Fortaleza

---

**Prof. Dr. Roberto da Justa Pires Neto**  
Universidade Federal do Ceará

*Ao meu querido esposo, **Glaydson Ponte**,  
por todo o amor e apoio.  
Obrigada por ser uma fonte  
de inspiração para a minha vida.*

*Ao meu pequeno **Felipe**,  
razão maior da minha vida,  
por tornar os meus dias mais doces.*

*Aos meus amados pais, **Raimundo e Socorro**,  
por toda renúncia e amor incondicional.  
A vocês agradeço a minha formação e tudo o que sou.*

*Aos meus irmãos, **Caroline, Carine e Danilo**,  
pelo companheirismo e pela recordação  
de momentos inesquecíveis.*

## AGRADECIMENTOS

*A Deus, que me concedeu a bênção da vida. Agradeço por tudo o que eu tenho e por Ele sempre estar ao meu lado, iluminando os meus passos;*

*Aos meus pacientes, os principais responsáveis pela existência deste projeto. Agradeço pela confiança depositada em mim;*

*Ao meu querido e amigo orientador, **Prof. Dr. Renan Montenegro Jr.**, por todos os ensinamentos, pelo incentivo e companheirismo dedicados ao longo da nossa convivência. Obrigada por seu apoio profissional, pela disponibilidade, pela amizade e por sua estimada e preciosa orientação;*

*À minha amiga irmã, **Helane Gurgel**, uma grande companheira de todos os momentos. Obrigada por sua substancial contribuição e por ser um verdadeiro exemplo de força e determinação;*

*Ao **Prof. Renan Montenegro**, por ter me transmitido tantos conhecimentos sobre a Endocrinologia. Obrigada pelo exemplo e pelo carinho;*

*Ao **Prof. Francisco Colares**, um grande mestre da sala de aula, de quem tive a honra de ser aluna na disciplina de Endocrinologia. Obrigada por ter despertado em mim o desejo pelo conhecimento desta especialidade;*

*À **Dra. Tereza Bandeira**, pela amizade, carinho e compreensão durante o período que me dediquei ao mestrado. Agradeço pela grande contribuição para o meu crescimento profissional;*

*À **Débora Forte**, pela colaboração na análise estatística dos resultados;*

*À exemplar acadêmica de Medicina **Pamella Ponte**, por toda a colaboração em várias etapas desta pesquisa;*

*Aos médicos infectologistas do Ambulatório de HIV/Aids do Hospital São José, por serem grandes parceiros para a realização deste projeto, em especial, às **Dras. Christianne Takeda, Melissa Medeiros, Ulyana Belém e ao Dr. Glaydson Ponte**;*

*Aos funcionários do laboratório do Hospital São José, pela maneira prestimosa com que realizaram as coletas e análises dos exames dos pacientes, em especial à **Dra. Eliane Lavor**;*

*A todos os funcionários do Hospital São José, em especial aos colaboradores do Ambulatório de HIV/Aids, pela participação quase sempre anônima, na execução deste trabalho;*

*Aos funcionários do LabPasteur Medicina Diagnóstica pela dedicação com que cuidaram dos espécimes biológicos dos pacientes, em especial, ao Setor Automatizados e ao Dr. Ítalo Rocha;*

*A Diagnósticos da América (DASA) pela parceria no financiamento de parte da análise laboratorial;*

*Aos colegas do Serviço de Endocrinologia e Diabetes/HUWC, pelo apoio, convívio e pelos momentos de aprendizado durante a residência médica. Agradeço especialmente às amigas Ana Paula Abreu e Virgínia Fernandes, pela valiosa contribuição;*

*Aos professores, colegas e funcionários do Mestrado em Saúde Pública, pelos ensinamentos, reflexões e trocas de experiência;*

*À sra. Rosane Costa, bibliotecária da UFC, pela colaboração na edição final desta dissertação;*

*E por fim, às Sras. Rita Maria e Maria Edinéia, por propiciarem condições para minha dedicação à esta pesquisa.*

## RESUMO

Após o surgimento da terapia anti-retroviral (TARV), tem sido observado o desenvolvimento de um perfil crônico-degenerativo caracterizado pela presença de diversos distúrbios endócrino-metabólicos, como síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia e lipodistrofia, condições reconhecidamente associadas a aumento do risco cardiovascular. Além disso, reconhece-se que o próprio HIV desempenha papel significativo no surgimento destas alterações. No entanto, até o momento, dispõe-se de dados limitados sobre a epidemiologia das complicações metabólicas associadas ao HIV no Brasil e em especial no estado do Ceará. O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de distúrbios metabólicos em pacientes portadores de infecção pelo HIV/Aids acompanhados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, considerado centro de referência para o atendimento desta condição no estado. Foi realizado um estudo transversal, onde foram incluídos 144 pacientes atendidos no ambulatório de HIV/Aids entre os meses de janeiro a maio de 2010, selecionados de forma sequencial. Para o grupo controle, foram selecionados aleatoriamente 95 pacientes sem infecção pelo HIV. Os pacientes foram submetidos à avaliação médica, exame físico e coleta de amostras de sangue pela manhã em jejum, para determinações de glicose, insulina, colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos, contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral do HIV. Foi calculado o HOMA-IR para inferir a resistência à insulina e foi estimado o risco cardiovascular pelo Escore de Risco Framingham (ERF). Os dados foram submetidos à análise estatística, sendo utilizado para esse fim, o programa *Stata*<sup>TM</sup>, versão 9.1. Na análise dos dados, foram utilizados o teste *t de Student*, teste de *Mann-Whitney*, correlação linear de Spearman, qui-quadrado, teste exato de Fisher e teste de *X<sup>2</sup> Mantel-Haenszel*, com nível de significância estatística de 5% ( $p < 0,05$ ). Foi observada uma elevada prevalência de DM2 (7,3% vs. 1,1%;  $p < 0,05$ ), HDL baixo (70,3% vs. 46,1%;  $p < 0,05$ ) e hipertrigliceridemia (54,3% vs. 32,6%;  $p < 0,05$ ) nos pacientes com infecção pelo HIV/Aids em comparação ao grupo controle. DM2 (9,5% vs. 2,5%;  $p < 0,05$ ) e hipertrigliceridemia (68,4% vs. 41,0%;  $p < 0,05$ ) foram mais frequentes entre os pacientes em uso de TARV vs. sem TARV, ao passo que HDL baixo foi encontrado na mesma proporção entre indivíduos expostos e não-expostos à TARV (68,4% vs. 75,0%;  $p > 0,05$ ). Houve uma menor proporção de pacientes com medida de CA aumentada no grupo com infecção pelo HIV em uso de TARV versus controle (18,6% vs. 42,1%;  $p < 0,05$ ). Foi observado aumento da proporção de indivíduos com risco maior que 20% em 10 anos (alto risco) no grupo de pacientes com infecção pelo HIV/Aids usuários da TARV versus controle (16,7% vs. 3,2%;  $p < 0,05$ ). Não houve diferença na prevalência de síndrome metabólica entre os grupos com e sem infecção pelo HIV (26,4% vs. 31,9%;  $p > 0,05$ ). Lipoatrofia de tecido subcutâneo foi observada em 28,8% dos pacientes infectados pelo HIV, exclusivamente entre aqueles em tratamento. Lipohipertrofia foi detectada em 14,6% dos indivíduos em TARV. Lipodistrofia associada ao HIV (ou seja, presença de lipoatrofia ou de lipohipertrofia) foi observada em 39,4% dos pacientes com infecção pelo HIV em uso da TARV. Em conclusão, estes dados indicam a elevada prevalência de alterações metabólicas entre os pacientes com infecção pelo HIV no nosso meio e orientam que, no âmbito da saúde pública, é preciso considerar a necessidade de desenvolvimento de estratégias que favoreçam a redução das complicações metabólicas e das doenças cardiovasculares neste grupo susceptível.

**Palavras-chave:** HIV. Terapia anti-retroviral. Síndrome metabólica. Risco cardiovascular. Diabetes Mellitus. Dislipidemia. Lipodistrofia. Lipoatrofia. Lipohipertrofia.

## ABSTRACT

After the advent of antiretroviral therapy (ART) has been observed to develop a chronic-degenerative profile characterized by the presence of several endocrine and metabolic disorders such as metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus (DM2), dyslipidemia and lipodystrophy, conditions known to be associated with increased cardiovascular risk. Moreover, it is recognized that HIV itself plays a significant role in the emergence of these changes. However, until now, there is limited data on the epidemiology of metabolic complications associated with HIV in Brazil and especially in the state of Ceara. The aim of this study was to determine the prevalence of metabolic disorders in patients with HIV / AIDS followed at Hospital São José de Doenças Infecciosas, considered a reference center for the treatment of this condition in the state. We conducted a cross-sectional study which included 144 patients treated in outpatient HIV / AIDS among the months from January to May 2010, selected sequentially. For the control group were randomly selected 95 patients without HIV infection. Patients underwent medical evaluation, physical examination and collection of blood samples in the morning fasting, for determination of glucose, insulin, total cholesterol, high density lipoprotein (HDL), triglycerides, lymphocyte count CD4 and viral load HIV. We calculated the HOMA-IR to infer the insulin resistance and cardiovascular risk was estimated by the Framingham Risk Score. Data were subjected to statistical analysis, being used for this purpose, the program Stata<sup>TM</sup>, version 9.1. In data analysis, we used the Student t test, Mann-Whitney, Spearman's linear correlation, chi-square test, Fisher exact test and Mantel-Haenszel X<sup>2</sup>, with statistical significance level of 5% ( $p < 0.05$ ). We observed a high prevalence of DM2 (7.3% vs. 1.1%,  $p < 0.05$ ), low HDL (70.3% vs. 46.1%,  $p < 0.05$ ) and hypertriglyceridemia (54.3% vs. 32.6%,  $p < 0.05$ ) in patients with HIV / AIDS compared to the control group. DM2 (9.5% vs. 2.5%,  $p < 0.05$ ) and hypertriglyceridemia (68.4% vs. 41.0%,  $p < 0.05$ ) were more frequent among patients on ART vs. without ART, while low HDL was found in the same proportion among subjects exposed and not exposed to ART (68.4% vs. 75.0%,  $p > 0.05$ ). There was a lower proportion of patients with measurement of CA increased in the group with HIV infection using ART versus control (18.6% vs. 42.1%,  $p < 0.05$ ). We observed increase in the proportion of individuals at risk greater than 20% in 10 years (high risk) in patients with on ART versus control (16.7% vs. 3.2%,  $p < 0.05$ , 2005). There was no difference in the prevalence of metabolic syndrome among patients with and without HIV infection (26.4% vs. 31.9%,  $p > 0.05$ ). Lipoatrophy of subcutaneous tissue was observed in 28.8% of patients infected with HIV, only among those in treatment. Lipohypertrophy was detected in 14.6% of patients on ART. HIV-associated lipodystrophy (ie, presence of lipoatrophy or lipohypertrophy) was observed in 39.4% of patients with HIV infection on ART. In conclusion, these data indicate the high prevalence of metabolic abnormalities among patients with HIV infection in our country and guide it in the context of public health, we must consider the need to develop strategies that promote the reduction of metabolic complications and cardiovascular disease in this susceptible group.

**Keywords:** HIV. Antiretroviral therapy. Metabolic Syndrome. Cardiovascular Risk. Diabetes Mellitus. Dyslipidemia. Lipodystrophy. Lipoatrophy. Lipohypertrophy.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

GRÁFICO 1	Mortalidade Proporcional por Causa de Óbitos. Brasil, 1930 - 2003 .....	19
FIGURA 1	Representação esquemática do tecido adiposo como um órgão endócrino .....	25
FIGURA 2	Representação esquemática da Fisiopatologia da SM.....	30
QUADRO 1	Critérios diagnósticos para Síndrome Metabólica, OMS.....	31
QUADRO 2	Critérios diagnósticos para Síndrome Metabólica, NCEP-ATPIII.	32
QUADRO 3	Critérios diagnósticos para Síndrome Metabólica, IDF.....	32
GRÁFICO 2	Taxa de incidência de Aids (por 100.000 habitantes), segundo região de residência e ano de diagnóstico. Brasil, 1998 – 2008.....	38
GRÁFICO 3	Coefficiente de mortalidade por Aids (por 100.000 habitantes), padronizado por idade, segundo região de residência e ano do óbito. Brasil, 1996 - 2008.....	39
QUADRO 4	Principais drogas anti-retrovirais no Brasil.....	41
FIGURA 3	Pacientes portadores de Lipodistrofia Associada ao HIV .....	50
QUADRO 5	Estudos prospectivos e retrospectivos que avaliaram a relação entre o risco para eventos cardiovasculares e o uso de terapia anti-retroviral.....	56
QUADRO 6	Estudos transversais e prospectivos que avaliaram a associação de aterosclerose prematura com a infecção pelo HIV e a terapia anti-retroviral.....	57
FIGURA 4	Potenciais mecanismos protetores e deletérios da TARV sobre as células endoteliais.....	60
QUADRO 7	Estadiamento da infecção pelo HIV/Aids.....	68
GRÁFICO 4	Prevalência de Diabetes Mellitus tipo 2 nos pacientes com e sem infecção pelo HIV e nos subgrupos com e sem TARV (n=226) ...	81
GRÁFICO 5	Prevalência de Resistência à Insulina detectada por HOMA-IR > 2,71 nos pacientes com e sem infecção pelo HIV e nos subgrupos com e sem TARV (n=162).....	81
GRÁFICO 6	Prevalência de hipertrigliceridemia nos pacientes com e sem infecção pelo HIV e nos subgrupos com e sem TARV (n=233) ...	82
GRÁFICO 7	Prevalência de HDL-colesterol baixo nos pacientes com e sem infecção pelo HIV e nos subgrupos com e sem TARV (n=233) ...	83
GRÁFICO 8	Prevalência de Síndrome Metabólica pelos critérios do NCEP-ATPIII nos pacientes com e sem infecção pelo HIV e nos subgrupos com e sem TARV (n=234), Fortaleza – CE, 2010 .....	86
GRÁFICO 9	Prevalência de Síndrome Metabólica pelos critérios da IDF nos pacientes com e sem infecção pelo HIV e nos subgrupos com e sem TARV (n=234).....	87
GRÁFICO 10	Proporção de pacientes com medida da circunferência abdominal aumentada nos pacientes com Síndrome Metabólica pelos critérios do NCEP-ATPIII (n=67), Fortaleza-CE, 2010 .....	87
GRÁFICO 11	Número de componentes de Síndrome Metabólica pelos critérios do NCEP-ATPIII (n=234), Fortaleza – CE, 2010 .....	88
GRÁFICO 12	Proporção de pacientes com risco cardiovascular estimado pelo Escore de Risco de Framingham acima de 10% em 10 anos nos pacientes com e sem infecção pelo HIV e nos subgrupos com e sem TARV (n=239).....	91

## LISTA DE TABELAS

1.	Taxa de mortalidade específica por doenças do aparelho circulatório. Brasil, 2000 - 2006 .....	20
2.	Taxa estimada de prevalência dos fatores de risco cardiovascular. Fortaleza, 1988, 2002 e 2003.....	21
3.	Características sócio-demográficas e epidemiológicas dos pacientes com e sem infecção pelo HIV (n=239). Fortaleza – CE, 2010.....	74
4.	Características relacionadas à infecção pelo HIV/Aids no grupo de pacientes infectados pelo HIV (n=144). Fortaleza – CE, 2010.....	75
5.	Características relacionadas ao uso de ARVs nos pacientes do subgrupo em TARV (n=104). Fortaleza – CE, 2010.....	76
6.	Parâmetros relacionados à imunidade celular no grupo de pacientes HIV+ (n=104). Fortaleza – CE, 2010.....	77
7.	Prevalência de baixo peso, sobrepeso, obesidade, medida de CA e RCQ aumentadas e acantose nigricante nos pacientes com e sem infecção pelo HIV (n=239). Fortaleza – CE, 2010.....	78
8.	Medidas antropométricas dos pacientes com e sem infecção pelo HIV (n=239). Fortaleza – CE, 2010.....	79
9.	Circunferências do braço, coxa e região cervical dos pacientes do subgrupo em TARV e controle (n=199). Fortaleza-CE, 2010.....	80
10.	Prevalência de distúrbios metabólicos nos pacientes com e sem infecção pelo HIV (n=239). Fortaleza – CE, 2010.....	83
11.	Parâmetros laboratoriais metabólicos dos pacientes com e sem infecção pelo HIV (n=239). Fortaleza – CE, 2010.....	85
12.	Distribuição dos componentes da SM pelos critérios do NCEP-ATPIII nos pacientes com menos de três critérios para o diagnóstico de SM nos pacientes com e sem infecção pelo HIV e nos subgrupos com e sem TARV (n=235). Fortaleza – CE, 2010... ..	89
13.	Características dos pacientes com infecção pelo HIV subdivididos quanto à presença de síndrome metabólica (SM) pelos critérios do NCEP-ATPIII (n=141). Fortaleza – CE, 2010.....	90
14.	Avaliação do risco cardiovascular pelo Escore de Risco de Framingham nos pacientes com e sem infecção pelo HIV (n=239). Fortaleza – CE, 2010.	91
15.	Características dos pacientes com infecção pelo HIV quanto ao risco cardiovascular estimado pelo Escore de Risco de Framingham (n=142). Fortaleza – CE, 2010.....	92
16.	Prevalência e padrões de lipodistrofia associada ao HIV nos pacientes com e sem uso de TARV (n=144). Fortaleza – CE, 2010.....	95
17.	Distribuição das características epidemiológicas, antropométricas e metabólicas dos pacientes com infecção pelo HIV/Aids por sexo (n=144). Fortaleza – CE, 2010.....	135
18.	Distribuição das características epidemiológicas, antropométricas e metabólicas dos pacientes sem infecção pelo HIV/Aids por sexo (n=95). Fortaleza – CE, 2010.....	136
19.	Características epidemiológicas, antropométricas e metabólicas dos pacientes usuários de TARV de acordo com o esquema ARV utilizado (n=91). Fortaleza – CE, 2010.....	137

## LISTA DE ABREVIATURAS

11- $\alpha$ -HSD1	11-alfa-hidroxiesteróide desidrogenase tipo-1
ABCA-1	<i>ATP-binding cassette transporter-A1</i>
ACTG	<i>Aids Clinical Trials Group</i>
ADP	Adenosina difosfato
AGL	Ácidos graxos livres
Aids	Síndrome da imunodeficiência humana adquirida
AMPK	Proteína quinase ativada pela adenosina monofosfato
ApoAI	Apolipoproteína-AI
ApoAV	Apolipoproteína-AV
ApoB	Apolipoproteína-B
ApoCIII	Apolipoproteína-CIII
ApoE	Apolipoproteína-E
ARV	Anti-retroviral
ATP	Adenosina trifosfato
AVC	Acidente vascular cerebral
CA	Circunferência abdominal
CB	Circunferência do braço
CCerv	Circunferência cervical
CCoxa	Circunferência da coxa
CD4+	Linfócitos T CD4+
CDC	<i>Centers diseases for control and prevention</i>
CETP	<i>Cholesteryl ester transfer protein</i>
CQ	Circunferência do quadril
CRABP-1	Proteína citoplasmática ligante do ácido retinóico tipo-1
CT	Colesterol total
CVHIV	Carga viral do vírus da imunodeficiência humana
CYP3A4	Citocromo P4503A4
DAC	Doença aterosclerótica coronariana
DAD	<i>Data collection on adverse events of anti-hiv drugs</i>
DCV	Doença cardiovascular
DEXA	<i>Dual-energy x-ray absorptiometry scan</i>
DGH	Deficiência do hormônio de crescimento
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DP	Desvio-padrão
DST	Doença sexualmente transmissível
ERF	Escore de risco de Framingham
GLUT-4	Transportador de glicose tipo-4
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
GH	Hormônio de crescimento
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HMG-CoA redutase	3-hidroxi-3-metilglutaril CoA redutase
HOMA-IR	<i>Homeostasis model assessment-insulin resistance</i>
HSJ	Hospital São José de Doenças Infecciosas
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICAM-1	Molécula de adesão intracelular tipo-1

IDF	<i>International diabetes federation</i>
IFN- $\alpha$	Interferon-alfa
IGF-1	Fator de crescimento insulina-símile tipo 1
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
IMC	Índice de massa corpórea
IP	Inibidor de protease
IRS-1	Substratos do receptor da insulina tipo-1
IRS-2	Substratos do receptor da insulina tipo-2
ITRN	Inibidor da transcriptase reversa análogo dos nucleosídeos/nucleotídeos
ITRNN	Inibidor da transcriptase reversa não-análogo dos nucleosídeos
LACEN/CE	Laboratório Central do Estado do Ceará
LAHIV	Lipodistrofia associada ao HIV
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
LPR	Proteína relacionada ao receptor de LDL
LPS	Lipopolissacarídeo
M:F	Razão masculino:feminino
MACS	<i>Multicenter aids cohort study</i>
MCP-1	<i>Monocyte chemoattractant protein-</i>
Na/K ATPase	Bomba de íons sódio/potássio ATPase
Na/Li	Bomba de íons sódio/lítio
NCEP-ATPIII	<i>National cholesterol education program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults – Adult Treatment Panel III</i>
NHANES III	<i>Third National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NO	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogênio-1
PCR	Proteína C reativa
PPAR- $\gamma$	Receptor de proliferação ativada do peroxissomo-gama
PROCAM	<i>Prospective Cardiovascular Munster</i>
RCQ	Relação cintura:quadril
ROS	Espécimes reativos do oxigênio
SCORE	<i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>
SNP	Polimorfismo de único nucleotídeo
SM	Síndrome metabólica
SMART	<i>The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study Group</i>
SREBPs	Elementos reguladores das proteínas ligadoras de esteróides
TARV	Terapia anti-retroviral
TG	Triglicerídeos
TME	Taxa de mortalidade específica
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral-alfa
tPA	Ativador do plasminogênio tecidual
TTGO	Teste de tolerância à glicose oral
VCAM-1	Molécula de adesão vascular tipo-1
VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i>

## LISTA DE SÍMBOLOS

cm	Centímetros
kg/m <sup>2</sup>	Quilogramas por metro quadrado
mg/dL	Miligramas por decilitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
mmol/L	Milimolar por litro
uUI/mL	Microunidades Internacionais por mililitro
%	Percentual
$\alpha$	Alfa
$\gamma$	Gamma
$\beta$	Beta

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>1.1</b>	<b>Transição Epidemiológica</b> .....	17
1.1.1	A “Teoria da Transição Epidemiológica”.....	17
1.1.2	Perfil Epidemiológico no Brasil: Uma “Transição Epidemiológica Prolongada e Polarizada” .....	18
<b>1.2</b>	<b>Doenças Cardiovasculares</b> .....	19
1.2.1	Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares.....	19
1.2.2	Epidemiologia dos Fatores de Risco Cardiovascular.....	20
1.2.3	Avaliação do Risco Cardiovascular pela Escala de Risco de Framingham.....	22
<b>1.3</b>	<b>Síndrome Metabólica</b> .....	22
1.3.1	Epidemiologia da Síndrome Metabólica.....	23
1.3.2	Aspectos Etiopatogênicos da Síndrome Metabólica.....	24
1.3.2.1	Obesidade Visceral e Alterações Funcionais do Tecido Adiposo.....	24
1.3.2.2	Resistência à Insulina.....	26
1.3.2.3	Mecanismos de Ligação da Obesidade e Resistência à Insulina com a Dislipidemia.....	26
1.3.2.4	Mecanismos de Ligação da Obesidade e Resistência à Insulina com a Hipertensão Arterial.....	27
1.3.2.5	Relações entre Inflamação e Resistência à Insulina.....	28
1.3.2.6	Síndrome Metabólica e Alterações nos Glicocorticóides.....	28
1.3.2.7	Síndrome Metabólica e Proteína Quinase Ativada pela Adenosina Monofosfato.....	29
1.3.3	Critérios Diagnósticos da Síndrome Metabólica.....	30
1.3.4	Medidas Antropométricas de Distribuição de Adiposidade Corporal na Síndrome Metabólica.....	33
1.3.4.1	Circunferência Abdominal.....	33
1.3.4.2	Relação Cintura : Quadril.....	34
1.3.4.3	Circunferência Cervical.....	35
1.3.4.4	Circunferência Braquial.....	36
1.3.5	Modelo de Avaliação da Homeostase (HOMA-IR) .....	36
<b>1.4</b>	<b>Infecção por HIV/Aids</b> .....	37
1.4.1	Epidemiologia.....	37
1.4.2	Etiologia e História Natural da infecção pelo HIV/Aids.....	39
1.4.3	Terapia Anti-retroviral .....	40
1.4.3.1	Toxicidade da Terapia Anti-retroviral.....	42
1.4.4	Distúrbios Metabólicos na Infecção pelo HIV/Aids.....	42
1.4.4.1	Síndrome Metabólica .....	42
1.4.4.2	Diabetes Mellitus tipo 2.....	43
1.4.4.3	Dislipidemia.....	44
1.4.4.4	Hipertensão Arterial Sistêmica.....	45
1.4.4.5	Lipodistrofia Associada ao HIV.....	46
1.4.4.5.1	Lipoatrofia Subcutânea.....	48
1.4.4.5.2	Lipohipertrofia Central.....	49
1.4.5	Genes Associados a Complicações Metabólica entre os Pacientes com Infecção pelo HIV.....	50
1.4.6	Infecção pelo HIV/Aids e Risco Cardiovascular .....	52
1.4.6.1	Papel do HIV <i>per si</i> no Aumento do Risco Cardiovascular.....	53
1.4.6.2	Uso da Terapia Anti-retroviral e Risco Cardiovascular.....	55

1.4.6.3	Avaliação do Risco Cardiovascular nos Pacientes com Infecção pelo HIV/Aids.....	60
2	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	62
3	<b>RELEVÂNCIA</b> .....	63
4	<b>OBJETIVOS</b> .....	64
4.1	<b>Objetivo Geral</b> .....	64
4.2	<b>Objetivos Específicos</b> .....	64
5	<b>MÉTODOS</b> .....	65
5.1	<b>Tipo de Estudo</b> .....	65
5.2	<b>Local do Estudo</b> .....	65
5.3	<b>População e Amostra do Estudo</b> .....	65
5.3.1	Critérios de inclusão e exclusão para os casos.....	66
5.3.2	Critérios de inclusão e exclusão para os controles.....	66
5.4	<b>Delineamento do Estudo</b> .....	67
5.5	<b>Definição de Caso</b> .....	67
5.6	<b>Coleta de Dados</b> .....	70
5.6.1	Avaliação Clínica.....	70
5.6.2	Exames laboratoriais.....	71
5.7	<b>Análise Estatística</b> .....	72
5.8	<b>Aspectos Éticos</b> .....	73
5.9	<b>Conflitos de Interesse</b> .....	73
6	<b>RESULTADOS</b> .....	74
6.1	<b>Análise Descritiva da Amostra</b> .....	74
6.2	<b>Análise dos Parâmetros Antropométricos e Outros Dados do Exame Físico</b> .....	77
6.3	<b>Análise dos Parâmetros Metabólicos e Laboratoriais</b> .....	81
6.4	<b>Correlações entre Parâmetros Laboratoriais Metabólicos e Medidas de Peso, IMC, Idade e demais Variáveis Relacionadas à Infecção pelo HIV</b> .....	84
6.5	<b>Correlações entre Medidas das Circunferências Corporais e Parâmetros Laboratoriais Metabólicos</b> .....	85
6.6	<b>Análise da Prevalência e dos Fatores Associados à Síndrome Metabólica</b> .....	86
6.7	<b>Análise do Risco Cardiovascular Estimado pelo Escore de Risco de Framingham</b> .....	91
6.8	<b>Análise da Prevalência e dos Padrões de Lipodistrofia Associada ao HIV</b> .....	94
7	<b>DISCUSSÃO</b> .....	97
7.1	<b>Considerações Gerais sobre a Amostra do Estudo</b> .....	97
7.2	<b>Aspectos Relacionados à Análise Comparativa dos Grupos</b> .....	100
7.3	<b>Limitações do Estudo</b> .....	116
8	<b>CONCLUSÕES</b> .....	117
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	119
	<b>APÊNDICES</b> .....	135
	<b>ANEXO</b> .....	143

## 1 INTRODUÇÃO

A partir da segunda metade do século XIX, os países desenvolvidos apresentaram importantes mudanças em seu perfil epidemiológico, caracterizadas por dois fatores principais: 1. alterações da distribuição etária da população, ocorridas ao longo do processo de transição demográfica; 2. alterações nos padrões de morbi-mortalidade, havendo uma substituição gradual e progressiva das doenças infecciosas e parasitárias e das deficiências nutricionais pelas doenças crônico-degenerativas e relacionadas a causas externas (PONTES *et al.*, 2009).

### 1.1 Transição Epidemiológica

#### 1.1.1 A “Teoria da Transição Epidemiológica”

Na tentativa de explicar estas importantes e complexas mudanças na saúde das populações dos países desenvolvidos observadas a partir da Revolução Industrial, em 1971, Omran formulou a “Teoria da Transição Epidemiológica”, cuja era atual é caracterizada pela redução ou estabilização da taxa de mortalidade, diminuição relativa da morbi-mortalidade pelas doenças infecto-parasitárias e aumento gradual da morbi-mortalidade por doenças cardiovasculares, neoplasias e causas externas. Observa-se ainda queda da taxa de fecundidade e aumento da expectativa de vida média, que permitiram o envelhecimento populacional (OMRAN, 1971 *apud* PONTES *et al.*, 2009).

Várias críticas têm sido dirigidas a esta teoria, principalmente devido à sua limitada abrangência geográfica e temporal e à formulação de seus conceitos a partir da observação de nações centrais industrializadas, principalmente da Europa, sem levar em conta as diferenças entre os demais países e entre subgrupos populacionais dentro de um mesmo país. De fato, uma transição linear do padrão das doenças infecciosas e parasitárias pelas doenças crônico-degenerativas nem sempre foi verificada em diversas sociedades. Na realidade, “numerosas transições epidemiológicas emergiram de forma complexa, interligadas ao processo histórico inerente a realidade de cada lugar, às diferenças socioeconômicas, de gênero, raça, entre outros” (PONTES *et al.*, 2009).

Destaca-se ainda que a tendência de decréscimo de morbi-mortalidade por doenças infecciosas e parasitárias não se estendeu sincronicamente ao conjunto de todas as doenças infecciosas, principalmente para aquelas em que não existem instrumentos eficazes

de prevenção e/ou as que apresentam forte relação com fatores socioeconômicos e culturais (SILVA JUNIOR *et al.*, 2003). Pode-se citar como exemplo, a emergência da epidemia da Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (Aids), na década de 80, que iniciou um processo de redução da expectativa de fim das doenças infecciosas como problemas relevantes de saúde pública, ocasionando uma revisão nos tradicionais conceitos da transição epidemiológica (PONTES *et al.*, 2009).

### 1.1.2 Perfil Epidemiológico no Brasil: Uma “Transição Epidemiológica Prolongada e Polarizada”

No Brasil, o fenômeno da transição epidemiológica apresentou características diversas das descritas no clássico modelo de substituição das doenças infecciosas e parasitárias pelas doenças crônico-degenerativas observado na maioria dos países desenvolvidos. Verifica-se uma justaposição de processos infecto-parasitários e crônico-degenerativos, levando a uma dupla carga de doenças, que pode ser explicada por uma assimetria quanto à exposição aos fatores de risco e ao acesso aos bens e serviços de saúde por parte dos diferentes grupos populacionais, potencializando a chamada polarização epidemiológica (PONTES *et al.*, 2009).

Todavia, é importante ressaltar que, apesar desta “transição tardia e polarizada”, destaca-se uma tendência real de redução da mortalidade por doenças infecciosas e parasitárias com aumento das doenças crônico-degenerativas no país. As doenças infecciosas e parasitárias eram a principal causa de mortalidade em 1930, sendo observada queda progressiva a partir deste período, seguida por estabilização a partir da década de 80. A redução da morbi-mortalidade por doenças infecciosas e parasitárias foi obtida, dentre outros fatores, pelo desenvolvimento de novas tecnologias, como vacinas e antibióticos, pela ampliação do acesso aos serviços de saúde, às medidas de prevenção e pelo aumento da cobertura de saneamento básico (SILVA JUNIOR *et al.*, 2003).

Quanto à mortalidade proporcional por doenças do aparelho circulatório, ressalta-se que houve marcante aumento a partir da década de 50, observando-se uma estabilização a partir da década de 80. Desde 1960, este grupo de doenças é a principal causa de óbito no país (ROUQUAYROL, 2003).

No Gráfico 1 pode-se observar a evolução da mortalidade proporcional pelas principais causas de óbito no Brasil, de 1993 a 2003, permitindo uma idéia da transição do perfil de mortalidade proporcional por causas ao longo do século XX e início do século XXI.

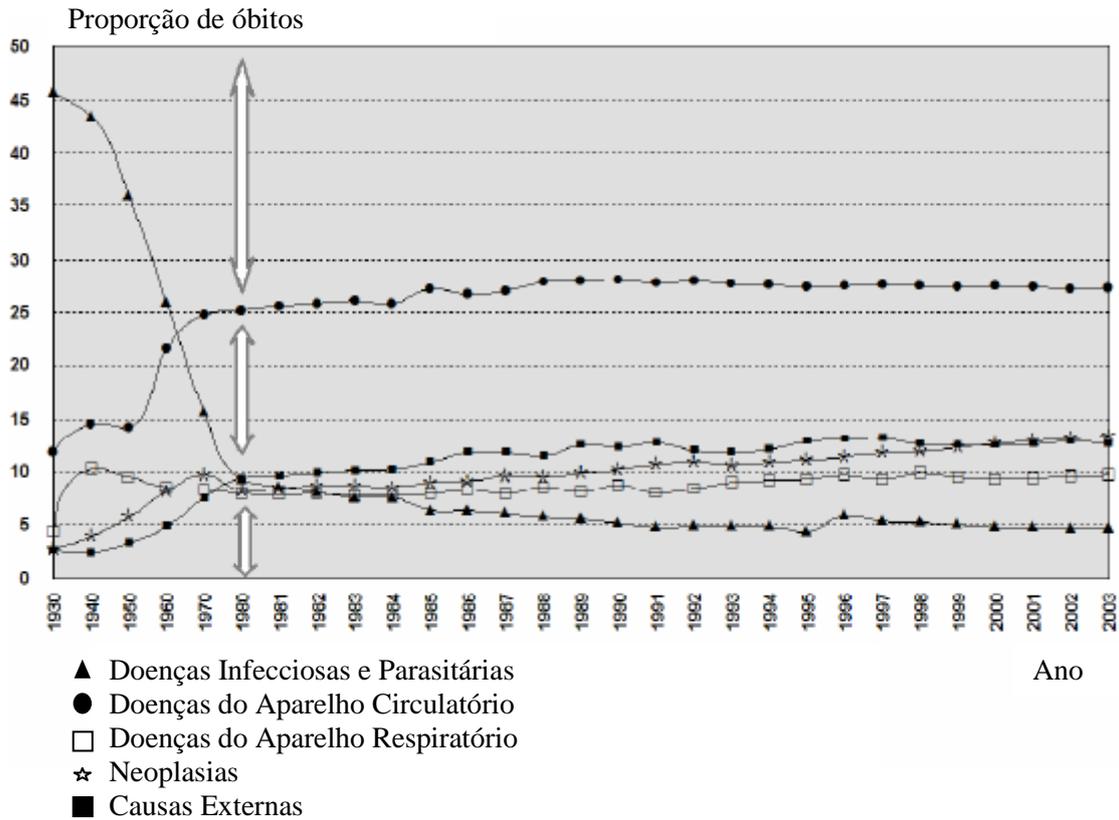


Gráfico 1 – Mortalidade Proporcional por Causa de Óbitos. Brasil, 1930 - 2003

Fontes: Radis, Fiocruz, 1982/1984; Ministério da Saúde / Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) - Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).

Nesse contexto, serão abordados aspectos relacionados às doenças cardiovasculares e à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), com ênfase na interface entre esta condição infecciosa e o desenvolvimento de síndrome metabólica (SM) e aumento de risco cardiovascular.

## 1.2 Doenças Cardiovasculares

### 1.2.1 Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis por 30% do total de mortes no mundo (OMS, 2009). A projeção é que esse grupo de doenças seja a primeira causa de morte em todos os países em desenvolvimento em 2010. No Brasil, as DCV já despontam como principal causa de morte (Tabela 1). Em 2006, foram responsáveis por 302.817 óbitos de um total de 946.148 óbitos registrados, representando 32% do total. Neste mesmo ano, a taxa de mortalidade específica (TME) por doença do aparelho circulatório foi 162,1 óbitos por 100.000 habitantes. Juntas, as

doenças cérebro-vasculares e o infarto agudo do miocárdio (IAM) foram responsáveis por 187.213 óbitos, representando 61,8% dos óbitos por doença do aparelho circulatório (BRASIL, 2008a).

No estado do Ceará, em 2005, foram registrados 12.181 óbitos por este grupo de doenças (TME: 148,2 óbitos/100.000 habitantes) e aproximadamente 39.000 internamentos hospitalares por doenças do aparelho circulatório (BRASIL, 2008b).

Tabela 1 – Taxa de mortalidade específica por doenças do aparelho circulatório. Brasil, 2000 – 2006

Ano	TME p/ doenças do aparelho circulatório	Óbitos p/doenças do aparelho circulatório
2000	153,48	260603
2001	152,81	263417
2002	153,18	267496
2003	154,95	274068
2004	157,25	285543
2005	154,15	283927
2006	162,10	302817

Fonte: Ministério da Saúde / Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) - Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).

Notas: 1. TME - Taxa de mortalidade específica: óbitos por 100.000 habitantes. 3. Taxas calculadas a partir dos óbitos informados ao SIM. As análises devem considerar as limitações de cobertura e qualidade da informação da causa de óbito.

### 1.2.2 Epidemiologia dos Fatores de Risco Cardiovascular

Sugere-se que mais de 80% dos casos de morte por DCV estejam associados a fatores de risco bem estabelecidos. De uma forma geral, são considerados importantes os fatores de risco que apresentam alta prevalência na população, os que têm impacto independente e significativo no risco para doenças isquêmicas e acidente vascular cerebral (AVC) e os modificáveis ou passíveis de controle. Assim, por apresentarem esses três critérios de relevância, vem sendo enfatizada a importância do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), da dislipidemia, da hipertensão arterial sistêmica (HAS), da obesidade, do sedentarismo e do tabagismo.

Com relação ao DM2, enfermidade intimamente relacionada a complicações ateroscleróticas e aumento do risco cardiovascular, a sua prevalência no Brasil, em 1988, foi estimada em cerca de 7,6% (MALERBI; FRANCO, 1992). No entanto, espera-se que esta proporção seja ainda maior na atualidade. Além disso, a TME por DM2 vem aumentando

progressivamente. Em 2006, a TME por diabetes foi 24,1%, sendo o mesmo responsável por cerca de 45.049 óbitos (BRASIL, 2008c).

Entre os fatores de risco para mortalidade por DCV, a HAS explica 40% das mortes por AVC e 25% daquelas por doença coronariana (CHOBANIAN *et al.*, 2003). A mortalidade por DCV aumenta progressivamente com a elevação da pressão arterial (LEWINGTON *et al.*, 2002). Inquéritos de base populacional realizados em algumas cidades do Brasil mostraram prevalência de HAS ( $\geq 140/90$  mmHg) de 22,3% a 43,9% (IV DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2007). Quanto à dislipidemia, estudo conduzido em nove capitais brasileiras, envolvendo 8.045 indivíduos com idade mediana de 35 anos, no ano de 1998, mostrou que 38% dos homens e 42% das mulheres apresentavam hipercolesterolemia. Neste estudo, os valores do colesterol total (CT) foram mais altos no sexo feminino e nas faixas etárias mais elevadas (SPOSITO *et al.*, 2007).

No Brasil, dados de uma pesquisa nacional realizada entre 2002 e 2003 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e publicada no *site* da OMS em 2004, mostraram que a prevalência de indivíduos de ambos os sexos com índice de massa corpórea (IMC) maior ou igual a 25 kg/m<sup>2</sup> era de 40,6% e com IMC maior ou igual a 30 kg/m<sup>2</sup> era de 11,1%, ambas bem maiores que a prevalência de indivíduos com IMC menor que 18,5kg/m<sup>2</sup>, que na mesma pesquisa era de 4% (IBGE, 2003 *apud* OMS, 2004). Nesta ocasião, observou-se também que a prevalência de mulheres com obesidade era maior que a dos homens, porém havia uma tendência a aumento da prevalência de sobrepeso entre estes. Na Tabela 2, são apresentadas as taxas de prevalência destes fatores de risco na cidade de Fortaleza (BRASIL, 2008c).

Tabela 2 – Taxa estimada de prevalência dos fatores de risco cardiovascular. Fortaleza, 1988, 2002 e 2003

Fator de risco	Taxa (%)
Diabetes Mellitus <sup>‡</sup>	6,48
Hipertensão Arterial <sup>‡</sup>	26,3
Sobrepeso <sup>‡</sup>	29,2
Obesidade <sup>‡</sup>	9,6
Inatividade Física <sup>&amp;</sup>	43,0
Tabagismo <sup>*</sup>	18,4

Fontes: <sup>‡</sup>Ministério da Saúde, Estudo Multicêntrico, 1988; <sup>‡,‡,&,\*</sup>Ministério da Saúde / Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e Instituto Nacional do Câncer (INCA): Inquérito Domiciliar de Comportamentos de Risco de Morbidade Referida de Doenças e Agravos Não Transmissíveis, 2002-2003.

Notas: <sup>‡</sup>Taxa de prevalência ajusta por idade na população de 30 a 69 anos. <sup>‡</sup>Percentual de indivíduos que referiram ter diagnóstico clínico de hipertensão em pelo menos uma consulta, entre os que referiram ter realizado exame para medir a pressão arterial nos últimos dois anos, na população de 25 anos ou mais. <sup>‡</sup>Percentual de indivíduos com sobrepeso e obesidade na população de 15 anos ou mais. <sup>&</sup>Percentual de indivíduos insuficientemente ativos na população de 15 a 69 anos. <sup>\*</sup>Percentual de fumantes regulares na população de estudo de 15 anos ou mais.

### 1.2.3 Avaliação do Risco Cardiovascular pelo Escore de Risco de Framingham

O escore de risco de Framingham (ERF) foi construído com base em um estudo observacional prospectivo realizado em uma pequena cidade do nordeste dos Estados Unidos, chamada Framingham. Este estudo avaliou durante 50 anos a pressão arterial, a presença de tabagismo, o perfil lipídico, entre outras características, de 5.300 indivíduos, de diferentes etnias, residentes nesta cidade, com idade entre 30 e 74 anos à data da observação inicial, bem como as suas causas de morte e doença (WILSON *et al.* 1998).

Os parâmetros utilizados para o cálculo do risco cardiovascular global foram categorizados por sexo, idade, níveis de CT, de lipoproteína de alta densidade (HDL), de pressão arterial sistólica, pela presença ou não de DM2 e tabagismo. Estes dados foram usados para estimar o risco absoluto de IAM fatais e não fatais após 10 anos, sendo considerados pacientes com baixo risco aqueles com chance menor que 10% após 10 anos, com risco intermediário, aqueles com uma chance de 10 a 20% após 10 anos e portadores de alto risco aqueles pacientes com mais de 20% de chance para estes eventos após 10 anos de seguimento (WILSON *et al.*, 1998).

### 1.3 Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica é “um transtorno complexo, representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular, usualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina” (I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA, 2005). Esta síndrome assume papel importante devido a sua associação com obesidade, DM2, HAS e dislipidemia, consideradas doenças crônicas não-transmissíveis relacionadas com maior risco de desenvolvimento de DCV. Recentemente, um debate na literatura tem se levantado sobre a validade e utilidade clínica deste conceito, mas na prática é termo bastante atual e ainda muito estudado, com importantes interfaces que necessitam de melhor esclarecimento.

A idéia de SM tem sido relatada há quase 90 anos. Em 1923, Kylin, descreveu a associação de distúrbios metabólicos com hipertensão arterial, hiperglicemia e gota (KYLIN, 1923 *apud* ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005). A associação entre obesidade, hipertensão e aterosclerose com um tipo de diabetes “insensível à insulina” foi descrita por Himsworth (1936 *apud* HANEFELD; LEONHARDT, 1997). Vague (1956) fez a primeira diferenciação entre a obesidade do tipo andróide, localizada mais na região superior do corpo, e a obesidade

ginecóide, localizada mais nos membros, relacionando a primeira com aterosclerose prematura e diabetes. A relação entre as principais manifestações da SM com resistência à insulina e hiperinsulinemia e sua associação com a DCV foi proposta por Reaven (1988), o qual a nomeou de Síndrome X. Kaplan (1989) nomeou de quarteto letal a associação entre obesidade superior, dislipidemia, HAS e intolerância à glicose.

A importância da caracterização da SM se traduz pelo fato de que os estudos epidemiológicos têm demonstrado que indivíduos com SM apresentam maior prevalência de DCV e risco aumentado para o desenvolvimento desta. Além disso, a SM aumenta a mortalidade geral em 1,5 vezes, a mortalidade cardiovascular em 2,5 vezes e o risco de desenvolvimento de DM2 em 5 vezes (GANG, 2004; GIRMAN, 2004; GRUNDY, 2005).

### 1.3.1 Epidemiologia da Síndrome Metabólica

A prevalência de SM na população americana foi estimada em 22 a 24%, sendo variável com a etnia e com os diferentes critérios diagnósticos utilizados (FORD; GILES; DIETZ, 2002; FORD; GILES, 2003). Em outras populações, como a mexicana e a asiática, a prevalência também é elevada, com as taxas variando de 12,4 a 28,5% entre os homens e de 10,7 a 40,5% entre as mulheres, sendo os critérios de diagnóstico utilizados e as características da população estudada os principais fatores responsáveis por estas variações (AGUILAR-SALINAS, 2004; OH, 2004).

No Brasil, estudo populacional realizado em uma das capitais do país, com 1663 indivíduos, entre os anos de 1999 e 2000, mostrou uma prevalência de 29,8% na população de 25 a 64 anos de idade, sem diferença entre os sexos (SALAROLI *et al.*, 2007). No entanto, estudos de prevalência representativos para as diferentes regiões geográficas são escassos.

Existem vários estudos em diferentes populações mundiais demonstrando que o aumento na prevalência da SM é idade-dependente. Dados do *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), realizado nos Estados Unidos entre 1988 e 1994, mostraram que a prevalência da SM aumentou de 7% nos participantes com idade entre 20 e 29 anos para 44% nos participantes entre 60 e 69 anos e 42% entre os participantes acima de 70 anos de idade (FORD; GILES; DIETZ, 2002).

Existe também uma grande variação na prevalência da SM quanto ao sexo. Estudos mostram prevalência em centros urbanos variando de 8 % (Índia) a 24% (Estados Unidos) em homens e de 7% (França) a 43% (Irã) entre mulheres, com a maioria dos estudos

mostrando maior prevalência entre as mulheres (CAMERON; SHAW; ZIMMET, 2004 *apud* ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005).

### 1.3.2 Aspectos Etiopatogênicos da Síndrome Metabólica

Fatores genéticos e ambientais estão envolvidos na etiopatogenia da SM. Sabe-se que todos os componentes deste distúrbio apresentam uma forte herança genética e, portanto, os polimorfismos genéticos em associação com os citados fatores do meio-ambiente podem propiciar o desenvolvimento da doença (SONG *et al.*, 2006 *apud* ARAMÃ *et al.*, 2009). Vários genes potencialmente envolvidos na fisiopatologia da SM têm sido estudados, entre os quais, pode-se citar: receptor de proliferação ativada do peroxissoma-gamma (PPAR- $\gamma$ ), adiponectina, receptores adrenérgicos, substratos do receptor da insulina (IRS), 11-alfa-hidroxiesteróide desidrogenase tipo-1 (11- $\alpha$ -HSD1), proteína C reativa (PCR) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF-  $\alpha$ ) (SONG *et al.*, 2006 *apud* ARAMÃ *et al.*, 2009).

Além disso, cada vez mais se demonstra que o tecido adiposo produz um grande número de moléculas sinalizadoras, nomeadas adipocinas. Suas funções são complexas e podem modular o apetite, a sensibilidade à insulina e a inflamação.

#### 1.3.2.1 Obesidade Visceral e Alterações Funcionais do Tecido Adiposo

Acreditava-se que o tecido adiposo fosse metabolicamente inerte, que tinha por função apenas o estoque de energia. Porém, nos últimos anos, o tecido adiposo passou a ser reconhecido como um órgão com múltiplas funções e com um papel central na gênese da resistência à insulina. Sabe-se que hormônios como a insulina, o cortisol, o hormônio de crescimento (GH) e as catecolaminas influenciam o tecido adiposo a secretar substâncias com ação tanto local quanto sistêmica, que participam na regulação de diversos processos como a função endotelial, a aterogênese, a sensibilidade à insulina e a regulação do balanço energético. Entre estas substâncias, podemos destacar a leptina, a adiponectina e o TNF- $\alpha$ . (Figura 1) (RIBEIRO FILHO *et al.*, 2006).

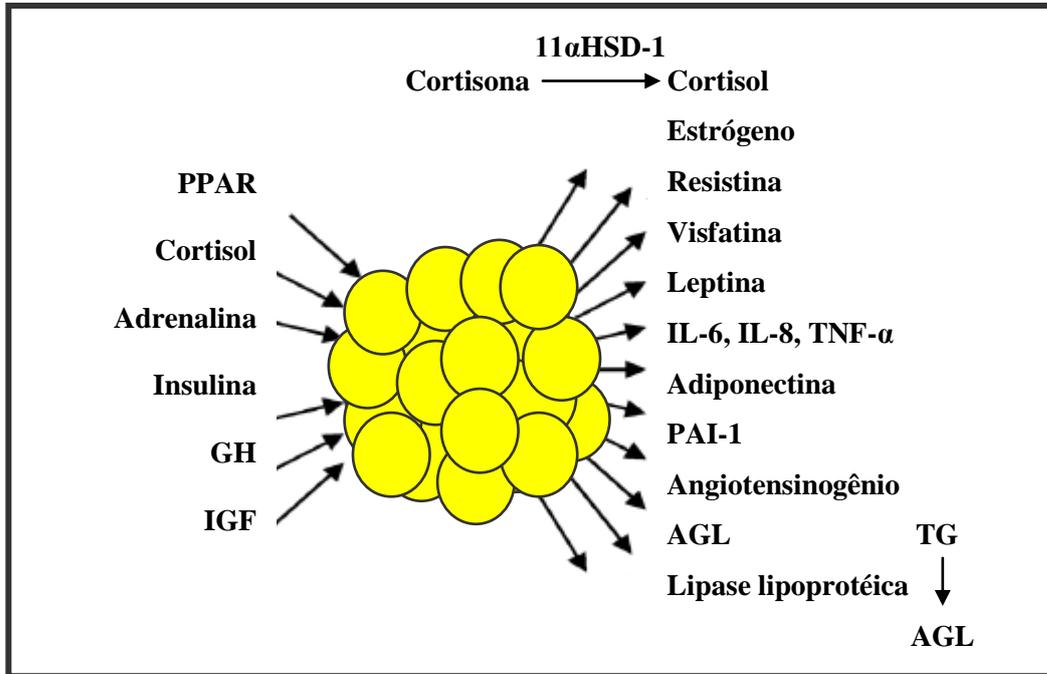


Figura 1 - Representação esquemática do tecido adiposo como um órgão endócrino

Abreviaturas: PPAR: receptor de proliferação ativada do peroxissomo; GH: hormônio de crescimento; IGF: fator de crescimento insulina-símile; AGL: ácidos graxos livres; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1; IL: interleucina; TNF-α: fator de necrose tumoral-alfa; 11αHSD-1: 11alfa-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1, TG: triglicerídeos. Fonte: Ribeiro Filho *et al.* (2006).

Sabe-se ainda que o adipócito apresenta características metabólicas diferentes de acordo com a sua localização, sendo o tecido adiposo intra-abdominal o que tem maior impacto na deterioração da sensibilidade à insulina (RIBEIRO FILHO *et al.*, 2006). Adipócitos presentes na gordura visceral são metabolicamente mais ativos e têm uma taxa alta de lipólise, provavelmente devido a diferenças genéticas na expressão de receptores lipolíticos, contribuindo com uma alta taxa de liberação de ácidos graxos livres (AGL) (BJÖRNTORP, 1997).

A obesidade está claramente associada a altos níveis circulantes de AGL. Pacientes com obesidade e resistência à insulina geralmente são resistentes aos efeitos antilipolíticos da insulina. Como já citado, o acúmulo de gordura visceral possui igual ou maior importância que a obesidade corporal, pois evidências genéticas mostram uma associação do excesso de gordura abdominal com a resistência à insulina (MOLLER; KAUFMAN, 2005). Células adiposas viscerais são mais sensíveis que as células do tecido adiposo subcutâneo aos efeitos lipolíticos das catecolaminas e menos sensíveis aos efeitos antilipolíticos e de reesterificação de ácidos graxos da insulina, um fenômeno que pode aumentar o fluxo de AGL nos indivíduos predispostos a estocar gordura na área visceral. Além disso, o efluente venoso de gordura visceral dirige-se para a veia porta, resultando em um grande fluxo de AGL para o fígado (LEWIS *et al.*, 2002). Este excesso de AGL tem papel

definitivo na gênese da resistência tecidual à ação da insulina, tanto a nível hepático como periférico (RIBEIRO FILHO *et al.*, 2006).

#### 1.3.2.2 Resistência à Insulina

A ligação da insulina ao seu receptor induz uma autofosforilação da tirosina, seguida pelo recrutamento de um grupo de proteínas conhecido como substrato receptor de insulina 1 e 2 (IRS-1 e IRS-2). As proteínas IRS são fosforiladas pela tirosina e ativam mecanismos de sinalização e fatores de transcrição que regulam a síntese de proteínas, o transporte de glicose, a síntese de glicogênio e a sobrevivência celular. Elevações agudas de AGL podem provocar resistência à insulina periférica, reduzindo a utilização de glicose pelo músculo, o que pode ser atribuído à inibição da fosforilação do IRS-1 (LEWIS *et al.*, 2002). Adicionalmente, a ineficiente supressão da liberação de AGLs pode levar à superprodução hepática de glicose através da gliconeogênese (BODEN, 1997). Em um contexto crônico, a obesidade resulta no acúmulo de triglicerídeos (TG) intramiocelular e de lipídeos na forma de moléculas de acetil-coenzima A ligadas à cadeia de ácidos graxos longos (OAKES *et al.*, 1997). Os lipídeos também podem se acumular nas ilhotas pancreáticas, prejudicando a secreção da insulina, o que pode preceder o desenvolvimento de diabetes (KRAEGEN; COONEY; YE, 2001).

A obesidade, particularmente a visceral, também pode contribuir para a resistência à insulina devido a alterações nos níveis circulantes de proteínas-chave derivadas dos adipócitos. Estas proteínas chamadas adipocitocinas incluem a resistina e a adiponectina. A resistina induz resistência à insulina e encontra-se em níveis elevados, enquanto a adiponectina, um hormônio sensibilizador da ação da insulina, apresenta-se em níveis baixos em pacientes com resistência à insulina (MOLLER; KAUFMAN, 2005).

#### 1.3.2.3 Mecanismos de Ligação da Obesidade e Resistência à Insulina com a Dislipidemia

O mecanismo predominante para a síntese hepática acelerada das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) na SM envolve a disponibilidade aumentada de AGLs derivados do tecido adiposo. Um *clearance* reduzido de TGs também pode contribuir para a dislipidemia em diabéticos por um decréscimo na atividade da lipoproteína lipase. A relação entre TGs e colesterol VLDL elevados e baixos níveis de HDL é justificada pela ação da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP), que facilita a transferência de

ésteres de colesterol da HDL para as lipoproteínas de menor densidade, como a VLDL e LDL (lipoproteína de baixa densidade), em troca da transferência de TGs das partículas de VLDL para a HDL. Além disso, ação da lipase hepática sobre a HDL pode acelerar o seu *clearance* (GINSBERGH, 2000).

A resistência à insulina pode diminuir a concentração de HDL através de diferentes mecanismos. Sabe-se que a insulina pode estimular diretamente a transcrição da apolipoproteína-AI (ApoAI), a maior lipoproteína da HDL; assim como pode diminuir a produção de VLDL e aumentar a expressão da lipoproteína lipase. Desta forma, resistência à ação da insulina pode aumentar a concentração de lipoproteínas ricas em TGs na circulação, levando a alterações da síntese e remodelamento das partículas de HDL (ROTHENBACHER, 2005).

O aumento nos níveis de TGs também pode estar implicado como uma das causas da produção das partículas de LDL pequenas e densas que são mais facilmente oxidadas e mais aterogênicas (GINSBERGH, 2000).

#### 1.3.2.4 Mecanismos de Ligação da Obesidade e Resistência à Insulina com a Hipertensão Arterial

Existem alguns mecanismos propostos para a ligação da resistência à insulina e hiperinsulinemia com o aumento da pressão sanguínea. Os efeitos vasculares diretos decorrem de deficiente vasodilatação mediada pela insulina (deficiente estímulo de secreção de óxido nítrico pelas células endoteliais) ou vasoconstrição. Normalmente a insulina promove vasodilatação, contudo, resistência a este efeito da insulina tem sido registrada em pacientes obesos e diabéticos (SMITH, 1993). O transporte celular de cátions também pode estar alterado em associação com resistência à insulina e pode ter um papel na promoção da vasoconstrição (BLOOMGARDEN, 2004). Adicionalmente, a hiperinsulinemia estimula a retenção de sódio pelos rins e estimula a atividade do sistema nervoso simpático, favorecendo o surgimento de HAS (SMITH, 1993).

Outros mecanismos descritos para justificar a interrelação entre obesidade e a patogênese da hipertensão envolve componentes do sistema renina-angiotensina que estão presentes também no tecido adiposo. Produtos secretados a partir dos adipócitos, como o angiotensinogênio, mostraram-se capazes de estimular a secreção mineralocorticóide das células adrenais, com efeitos predominantes na liberação de aldosterona (EHRHART-BORNSTEIN *et al.*, 2003).

### 1.3.2.5 Relações entre Inflamação e Resistência à Insulina

Atualmente, a atividade inflamatória subclínica tem sido associada à acentuação da resistência à insulina relacionada à adiposidade intra-abdominal. Como exposto, o adipócito é capaz de secretar diversas citocinas, como a interleucina-6 (IL-6) e o TNF- $\alpha$ , que interferem na sinalização intracelular da insulina e na função endotelial (RIBEIRO-FILHO *et al.*, 2006).

A obesidade leva a um estado pró-inflamatório, contribuindo para o desenvolvimento da resistência à insulina, intolerância à glicose e aterogênese. A adiposidade em excesso está associada com liberação de adipocitocinas, que contribuem para aumentar os níveis de PCR, um marcador da inflamação. Em um estudo realizado por Florez *et al.* (2006), onde se examinou a relação entre os níveis de PCR, SM e seus componentes individualmente, foram encontrados níveis significativamente aumentados de PCR em indivíduos com SM, sendo a obesidade abdominal o componente que mais se associou com seus níveis elevados.

O adipócito secreta ainda substâncias como o *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), que induz a atração de macrófagos. Os macrófagos são importantes na produção de citocinas, que infiltram o estroma do tecido adiposo abdominal, contribuindo para a exacerbação do processo inflamatório crônico (WEISBERG, 2003 *apud* RIBEIRO FILHO *et al.*, 2006).

### 1.3.2.6 Síndrome Metabólica e Alterações nos Glicocorticóides

A possibilidade de associação entre a obesidade visceral e hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal foi sugerida por Vague (1956). Alguns autores propuseram que a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal pelo estresse crônico ocasionaria o acúmulo central de gordura (ROSMOND; BJÖRNTORP, 1998).

A enzima 11- $\alpha$ -HSD1 tem um papel crucial na determinação das concentrações intra-celulares de glicocorticóides, tendo em vista que a mesma é responsável por regenerar glicocorticóide ativo a partir de cortisona e 11-dehidrocorticosterona inativas. Tem sido sugerido que esta enzima possa servir como um amplificador tecido-específico da ação dos glicocorticóides (SECKL; WALKER, 2001). Masuzaki *et al.* (2001) criaram ratos transgênicos que super-expressavam a 11- $\alpha$ -HSD1 seletivamente no tecido adiposo, em extensão similar àquela encontrada em tecido adiposo de humanos obesos, e viram que estes ratos tinham níveis elevados de corticosterona no tecido adiposo e desenvolveram obesidade

visceral, diabetes com pronunciada resistência à insulina e hiperlipidemia, sugerindo que uma atividade aumentada desta enzima no tecido adiposo poderia ser uma etiologia molecular comum da obesidade visceral e da SM. Stewart (2005) também demonstrou que a 11- $\alpha$ -HSD1 seria mais ativa no tecido adiposo visceral.

### 1.3.2.7 Síndrome metabólica e Proteína Quinase Ativada pela Adenosina Monofosfato

A proteína quinase ativada pela adenosina monofosfato (AMPK) foi inicialmente descrita em 1973, como uma proteína induzida pela AMP que inativa as enzimas 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA redutase (HMG-CoA redutase) e a acetil-CoA carboxilase. O papel da AMPK no metabolismo celular é a manutenção da homeostasia energética, sendo um componente-chave no equilíbrio fisiológico da relação adenosina trifosfato:adenosina difosfato (ATP:ADP), a qual tem fundamental importância para a sobrevivência celular (HARDIE, 2003; CARLING, 2004).

Uma vez ativada, a AMPK exerce efeitos sobre o metabolismo da glicose e dos lipídeos, a expressão gênica e a síntese protéica, atuando em diversos órgãos como o fígado, tecido músculo esquelético, coração, pâncreas e tecido adiposo. A principal via de ativação da AMPK é a redução do conteúdo energético celular, ou seja, o aumento na relação AMP/ATP, e seu principal efeito é desligar vias metabólicas que consomem ATP (por exemplo, as vias anabólicas de síntese de ácidos graxos e de colesterol), ao mesmo tempo em que estimula vias metabólicas que produzam ATP (por exemplo, as vias catabólicas de oxidação de glicose e ácidos graxos), com o objetivo de manter a homeostasia dentro da célula (HARDIE, 2003; CARLING, 2004). No fígado, a AMPK atua diminuindo a síntese de lipídeos e estimulando a oxidação da gordura, além de bloquear a produção hepática de glicose. Na musculatura esquelética, a AMPK atua principalmente estimulando a captação de glicose, aumentando a translocação do transportador de glicose tipo 4 (GLUT-4) e aumentando a sensibilidade à insulina. Além disso, a AMPK regula também a síntese de insulina e sua conseqüente secreção pelas células das ilhotas pancreáticas, além de aprimorar a sensibilidade de insulina nos tecidos hepático e muscular (SANTOMAURO JUNIOR *et al.*, 2008).

Têm sido demonstradas alterações na atividade da AMPK na obesidade, no DM2, na SM e na DCV (KOLA; GROSSMAN; KORBONITS, 2008). Evidências crescentes têm levantado uma forte hipótese de que a desregulação metabólica da obesidade e eventualmente da SM podem envolver a AMPK e que esta desregulação pode ter um papel crítico no desenvolvimento de muitas doenças associadas com a SM (CHRIST-CRAIN *et al.*, 2007).

Em síntese, na Figura 2 estão representados esquematicamente os aspectos etiopatogênicos da SM e as relações com os seus componentes.

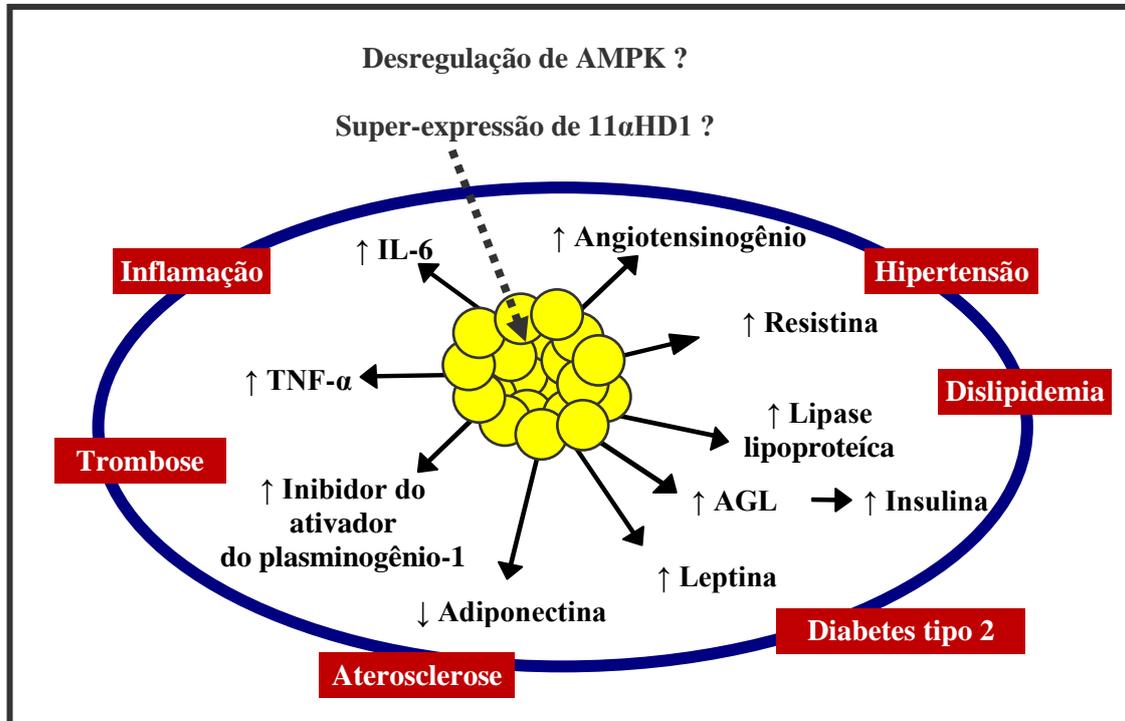


Figura 2 - Representação esquemática da Fisiopatologia da Síndrome Metabólica  
 Abreviaturas: IL: interleucina; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral- $\alpha$ ; AGL: ácidos graxos livres.  
 Adaptado de: ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005.

### 1.3.3 Critérios Diagnósticos da Síndrome Metabólica

A OMS (1999) propôs pela primeira vez critérios para o diagnóstico da SM (Quadro 1). No entanto, por incluir a necessidade de se avaliar a presença de intolerância à glicose pelo teste de tolerância à glicose (TTGO) ou a resistência à insulina por meio de testes específicos e onerosos, esta definição se mostrou de pouca utilidade na prática médica, sendo mais utilizada em centros de pesquisa.

**Síndrome Metabólica definida pela presença de DM2, intolerância à glicose ou resistência à insulina em associação com 2 ou mais dos seguintes critérios:**

HAS: Pressão arterial maior ou igual a 160 x 90 mmHg

Dislipidemia: Triglicérides maiores ou iguais a 150 mg/dL e/ou HDL menor que 35 mg/dL em homens e menor que 39 em mulheres

Obesidade central: Relação cintura / quadril > 0,9 em homens e > 0,85 em mulheres e/ou IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>

Microalbuminúria: Excreção urinária de albumina maior ou igual a 20 mg/min ou relação albumina / creatinina maior ou igual a 20 mg/g

**Quadro 1 – Critérios diagnósticos para Síndrome Metabólica**

Fonte: OMS, 1999.

Abreviaturas: HAS: hipertensão arterial sistêmica; HDL: lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corpórea.

Subseqüentemente, o *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults – Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII) propôs que os critérios diagnósticos da SM fossem baseados na medida da circunferência abdominal (CA) como marcador clínico de obesidade central e na presença de hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL, HAS e glicemia de jejum elevada. A presença de pelo menos três destes parâmetros alterados indica o diagnóstico de SM (Quadro 2) (NCEP, 2002). As principais críticas a esta definição são: 1. utilização de um ponto de corte para circunferência abdominal elevado e não adequado para populações de determinadas etnias; 2. parâmetro de glicemia de jejum alterada acima do que foi recomendado pela *American Diabetes Association* (2004), a qual propôs como alterada a glicemia de jejum  $\geq$  100 mg/dL.

**Síndrome Metabólica definida pela presença de três dos seguintes achados:**

Circunferência abdominal maior que 102 cm em homens e maior que 88 cm em mulheres

Pressão arterial sistólica maior ou igual a 130 mmHg e/ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 85 mmHg ou tratamento farmacológico para HAS

Níveis de triglicérides em jejum superiores ou iguais a 150 mg/dL ou tratamento farmacológico para hipertrigliceridemia

Níveis de HDL menor que 40 mg/dL em homens e menor que 50 mmHg em mulheres ou tratamento para esta anormalidade lipídica

Glicemia de jejum maior ou igual a 100 mg/dL ou tratamento farmacológico para hiperglicemia

**Quadro 2 – Critérios diagnósticos para Síndrome Metabólica**

Fonte: NCEP-ATPIII, 2002.

Abreviatura: HDL: lipoproteína de alta densidade.

Na tentativa de formular critérios diagnósticos mais simples, de utilização universal e fácil uso na prática clínica, em abril de 2005, a *International Diabetes Federation* (IDF) propôs uma nova definição para SM, cujo foco principal seria a obesidade central (Quadro 3). Assim, a obesidade central ou abdominal, avaliada através da medida da CA, seria pré-requisito obrigatório para o diagnóstico da SM nesta nova definição, excluindo a necessidade de avaliação do estado de resistência à insulina. Além disso, o ponto de corte proposto para a circunferência abdominal passou a ser definido de acordo com a origem étnica e o sexo do indivíduo (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2005).

**Síndrome Metabólica definida pela presença de obesidade central, determinada de acordo com origem étnica, sendo para sul-americanos adotados os seguintes pontos de corte: circunferência abdominal maior ou igual a 90 cm em homens e maior ou igual a 80 cm em mulheres, associada a dois ou mais dos seguintes critérios:**

Níveis de triglicérides superiores ou iguais a 150 mg/dL ou tratamento farmacológico para hipertrigliceridemia;

Níveis de HDL inferiores a 40 mg/dL em homens e 50 mg/dL em mulheres ou tratamento farmacológico para esta anormalidade lipídica,

Níveis de pressão arterial sistólica superiores ou iguais a 130 mmHg e/ou pressão arterial diastólica superior ou igual a 85 mmHg ou tratamento farmacológico para hipertensão;

Glicemia de jejum superior a 100 mg/dL ou diabetes tipo 2 previamente diagnosticado.

**Quadro 3 – Critérios diagnósticos para Síndrome Metabólica**

Fonte: IDF, 2005.

Abreviaturas: HDL: lipoproteína de alta densidade.

As principais diferenças entre os critérios do NCEP-ATPIII e da IDF são a medida de CA estabelecida e a obrigatoriedade da presença de obesidade abdominal no critério da IDF. Esta discussão leva em conta o fator etiopatogênico considerado mais importante por cada entidade: a obesidade abdominal para a IDF e a resistência à insulina para o NCEP-ATPIII. Diferenças a parte, de qualquer maneira, é consenso admitir que a obesidade visceral é um importante fator de risco para as demais doenças que compõem a SM e para as doenças cardiovasculares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2009).

Quanto à medida da CA, ressalta-se que não foram definidos valores de corte para esta circunferência, adequados para o diagnóstico de SM na população brasileira, caracterizada por grande miscigenação racial. Assim, os pontos de corte escolhidos foram baseados nos poucos estudos existentes e não nos informam com precisão o risco cardiovascular. Destaca-se também que tomografia computadorizada e ressonância magnética de abdome, padrões-ouro para caracterizar adiposidade visceral, são métodos complexos e onerosos, e por isso, impraticáveis em estudos populacionais (VAN DER KOY; SEIDELL, 1993).

Por fim, o diagnóstico da SM e, conseqüentemente, a realização de estudos nesta área tem sido dificultada pela ausência de consenso mundial quanto à sua definição.

#### 1.3.4 Medidas Antropométricas de Distribuição de Adiposidade Corporal na Síndrome Metabólica

A medida dos depósitos de gordura na região visceral pode ser feita com precisão através da tomografia computadorizada e ressonância magnética, como citado, mas também podem ser usados indicadores antropométricos no diagnóstico da obesidade central. Os principais indicadores antropométricos utilizados são a medida da CA e a relação entre as medidas das circunferências cintura e quadril, relação cintura:quadril (RCQ). Atualmente, outras medidas vêm sendo estudadas, como a circunferência cervical (CCerv) e circunferência braquial (CB).

##### 1.3.4.1 Circunferência Abdominal

A CA é um método de avaliação da distribuição da gordura corporal que se caracteriza por ser associada à presença de obesidade, sendo considerada um fator de risco independente para as suas complicações, pois reflete o conteúdo da gordura visceral.

Inúmeras evidências sugerem que a gordura abdominal (ou visceral) traz um risco maior para a saúde que a gordura periférica, se correlacionando mais fortemente com um risco cardiovascular aumentado (ARONNE, 2002).

Nos Estados Unidos, um estudo prospectivo realizado com enfermeiras, iniciado em 1976, teve um subgrupo de 44702 mulheres com idade entre 40 e 65 anos acompanhadas de 1986 a 1994, com o objetivo de avaliar a CA como determinante de risco de doença arterial coronariana (DAC). Foi demonstrado um risco relativo para DAC de 2,44 entre aquelas que estavam no mais alto quintil de CA (entre 86,3 e 139,7cm) (REXRODE *et al.*, 1998). Já na Europa, um estudo prospectivo realizado com quase 360000 indivíduos de nove diferentes países e publicado recentemente, demonstrou um risco relativo de morte entre homens de 2,05 e entre mulheres de 1,78 no mais alto quintil de CA (PISCHON *et al.*, 2008).

A CA é medida com uma fita métrica não extensível paralela ao chão, na metade da distância entre a última costela e a crista ilíaca ântero-superior, com o indivíduo na posição de pé e em estado de expiração (MONTEIRO, 1998). A OMS define CA aumentada, uma medida maior que 88 cm nas mulheres e maior que 102 cm nos homens. Em 2005, o consenso publicado pela IDF sugeriu que estes pontos de corte fossem relacionados à etnia do indivíduo, com limites tão baixos quanto 80 cm nas mulheres e 90 cm nos homens de origem asiática, por exemplo. Na América do Sul, incluindo-se o Brasil, a recomendação da IDF é que sejam utilizados os mesmos pontos de corte dos asiáticos até que sejam definidos valores mais específicos para a nossa população (IDF, 2005).

#### 1.3.4.2 Relação Cintura: Quadril

A RCQ é outro método de avaliação da distribuição da gordura corporal que relaciona o perímetro da cintura, através da medida da CA (em cm), com o perímetro do quadril, através da medida da circunferência do quadril (CQ) (em cm), determinada ao nível do maior perímetro da região glútea (ao nível do trocânter maior) (MONTEIRO, 1998). Em 1956, Vague fez uma primeira diferenciação entre a obesidade do tipo andróide, localizada mais na região superior do corpo, e a obesidade ginecóide, localizada predominantemente na região dos quadris (VAGUE, 1956). Esta diferença na distribuição da gordura corporal pode ser avaliada pela RCQ.

A RCQ também está associada a aumento do risco cardiovascular. No estudo de Pischon *et al.* (2008), o risco relativo de morte entre os homens foi de 1,68 e entre as mulheres de 1,51, nos indivíduos do mais alto quintil da RCQ.

Os valores de corte para se considerar uma RCQ elevada e, portanto, uma distribuição de gordura do tipo andróide, ainda não são consenso na literatura mundial. O ponto de corte mais utilizado para homens é  $RCQ > 1,00$  e para mulheres  $RCQ > 0,85$  (MONTEIRO, 1988). A OMS (1999) sugere os seguintes valores de RCQ aumentada:  $RCQ > 0,90$  em homens e  $RCQ > 0,85$  em mulheres.

#### 1.3.4.3 Circunferência Cervical

De forma ainda experimental, a medida da CCerv vem sendo utilizado como um possível marcador clínico da obesidade e sua relação com a CA e com fatores de risco cardiovascular, apesar de ainda pouco avaliada, tem sido objeto de estudo de alguns trabalhos na literatura científica. Os primeiros trabalhos demonstrando a sua utilização como um índice de distribuição do tecido adiposo subcutâneo da região superior e sua relação com os fatores de risco cardiovascular, assim como as relações entre alterações na composição corporal, incluindo a CCerv, e alterações nestes fatores datam de mais de uma década (SJÖSTRÖM *et al.*, 1995; SJÖSTRÖM *et al.*, 1997 *apud* BEN-NOUN *et al.*, 2001). Também neste período, outro estudo demonstrou que a liberação de AGL pela gordura subcutânea da região superior do corpo era maior do que da região inferior, reforçando a importância de se avaliar os depósitos de gordura subcutânea naquela região (JENSEN, 1997).

Baseado nestas observações, Ben-Noun *et al.* (2001) realizou estudo transversal em 1998 com o objetivo de testar um método para identificação de indivíduos com sobrepeso ou obesidade através da medida da CCerv. Foram avaliados 979 indivíduos (460 homens e 519 mulheres), sendo realizadas medidas antropométricas de peso, estatura, cálculo do IMC e medidas da CA, CQ, CCerv (medida com uma fita métrica no meio do pescoço entre a espinhal cervical média e o ponto médio da região anterior do pescoço) e a RCQ. Foi encontrado que uma CCerv maior ou igual a 37 cm para os homens e maior ou igual a 34 cm para as mulheres foi o melhor ponto de corte para determinar os indivíduos com IMC maior ou igual a  $25,0\text{kg/m}^2$ , com uma sensibilidade de 98%, especificidade de 89% e acurácia de 94% para os homens e uma sensibilidade de 100%, especificidade de 98% e acurácia de 99% para as mulheres. A CCerv maior ou igual a 39,5 cm para os homens e maior ou igual a 36,5 cm para as mulheres foi o melhor ponto de corte para determinar os indivíduos com IMC maior ou igual a  $30,0\text{kg/m}^2$ , com uma sensibilidade de 93%, especificidade de 90% e acurácia de 91% para os homens e sensibilidade de 93%, especificidade de 98% e acurácia de 97% para as mulheres.

Os mesmos autores realizaram ainda estudos avaliando a relação entre a CCerv e fatores de risco cardiovascular e observaram que a presença de CCerv aumentada se correlacionou positivamente com os componentes da SM e provavelmente está associada ao aumento do risco de DCV (BEN-NOUN; LAOR, 2003).

#### 1.3.4.4 Circunferência Braquial

Esta variável antropométrica tem uma forte correlação com a massa de tecido adiposo dos membros superiores, particularmente em mulheres, conferindo à mesma uma consistente habilidade para avaliação da adiposidade periférica (REID; EVANS; AMES, 1992). Estudos avaliando o impacto da adiposidade periférica no risco cardiovascular ainda têm resultados conflitantes. Estudos prévios sugerem que o tecido adiposo periférico em excesso pode exercer efeitos sensibilizadores de insulina e anti-aterogênicos (TANKÓ *et al.*, 2004). Porém, dados recentes obtidos a partir do *Framingham Heart Study* demonstraram que a adiposidade periférica está associada com aumento no risco cardiovascular, ainda que em menor proporção quando comparada com a adiposidade central (FOX *et al.*, 2007).

#### 1.3.5 Modelo de Avaliação da Homeostase – Resistência à Insulina (HOMA-IR)

O teste conhecido como HOMA-IR foi descrito por Matthews *et al.* (1985), que desenvolveram um modelo matemático para prever a sensibilidade à insulina pela simples medida da glicemia e insulinemia em jejum. Eles se basearam em dados da literatura para construir curvas relacionando glicemia no estado de homeostasia com a resposta à insulina em indivíduos saudáveis e com variados graus de comprometimento da função da célula  $\beta$  (GELONEZE *et al.*, 2006). O modelo matemático descrito por estes autores para se estimar a resistência à insulina foi:

$$\text{HOMA – IR} = \text{glicemia de jejum (mmol/L)} \times \text{insulinemia de jejum (mUI/mL)} / 22,5.$$

Vários autores têm demonstrado que o HOMA-IR apresenta uma alta correlação com o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, método considerado padrão-ouro para o diagnóstico de resistência à insulina. (PEREIRA *et al.*, 1999; BONORA *et al.*, 2000 *apud* GELONEZE; TAMBASCIA, 2006)

No Brasil, um grupo de pesquisadores encontrou um valor de corte do HOMA-IR para o diagnóstico de resistência à insulina de 2,71 (GELONEZE *et al.*, 2006), sendo ratificado em um estudo recente publicado pelo mesmo grupo com uma amostra populacional maior (GELONEZE *et al.*, 2009).

## **1.4 Infecção por HIV/Aids**

### 1.4.1 Epidemiologia

Dados da OMS (2008a) estimam que aproximadamente 33 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HIV em todo o mundo. No Brasil, estima-se que cerca de 630 mil indivíduos de 15 a 49 vivam com o HIV/Aids (OMS, 2008b).

A taxa de prevalência da infecção pelo HIV, no país, na população de 15 a 49 anos, mantém-se estável em aproximadamente 0,6% desde 2004, sendo 0,4% entre as mulheres e 0,8% entre os homens. Em relação aos subgrupos populacionais de risco acrescido, estudos realizados em 10 municípios brasileiros, de 2008 a 2009, estimaram taxas de prevalências de HIV de 5,9% entre usuários de drogas ilícitas, de 10,5% entre homens que fazem sexo com homens e de 5,1% entre mulheres profissionais do sexo (BRASIL, 2010).

A taxa de incidência de Aids vem apresentando tendência a estabilização em patamares elevados nos últimos anos e, em 2008, atingiu 18,2 por 100.000 habitantes. Existem, entretanto, grandes diferenças regionais, com declínio da taxa de incidência nas regiões Sudeste e Centro-Oeste, no período de 2000 a 2008, e aumento nas regiões Norte, Nordeste e Sul (Gráfico 2). A Região Sudeste ainda concentra o maior percentual de casos identificados no país com 59,3%; a região Sul, 19,2%; a Nordeste, 11,9%; a Centro-Oeste, 5,7% e a Norte, 3,9% (BRASIL, 2010).

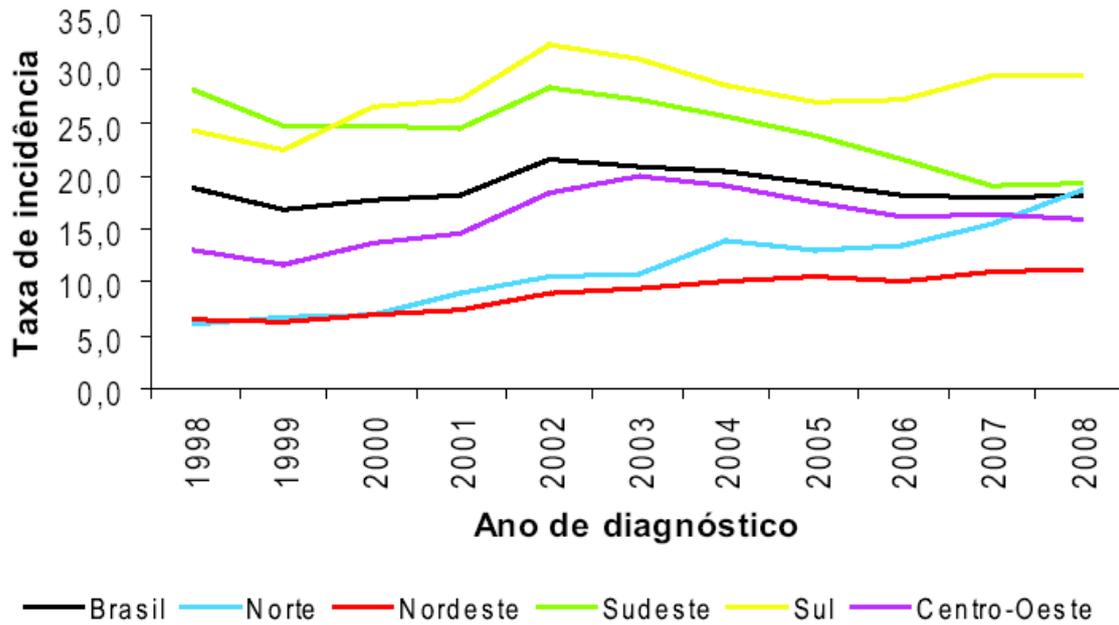


Gráfico 2 - Taxa de incidência de Aids<sup>1</sup> (por 100.000 habitantes), segundo região de residência e ano de diagnóstico. Brasil, 1998 – 2008.

Fonte: Ministério da Saúde / Secretaria de Vigilância em Saúde / Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.

Nota: <sup>1</sup>Casos notificados no SINAN e registrados no SISCEL/SICLOM até 30/06/2009 e SIM de 2000 a 2009. Dados preliminares para os últimos cinco anos.

A análise de casos de Aids por sexo mostra que, entre homens, a taxa de incidência em 2008 foi de 22,3 casos por 100.000 habitantes. Entre as mulheres, a taxa foi de 14,2 casos por 100.000 habitantes. Tanto entre homens quanto entre mulheres, as maiores taxas de incidência encontram-se na faixa etária de 25 a 49 anos e observa-se uma tendência de crescimento nos últimos dez anos, a partir de 40 anos de idade. A razão de sexo masculino:feminino (M:F) no Brasil diminuiu consideravelmente do início da epidemia para os dias atuais: em 1986, a razão era de 15,1:1 e, a partir de 2002, a razão de sexo estabilizou-se em 1,5:1 (BRASIL, 2010).

Quanto à mortalidade por Aids, na última década, o país vem registrando uma média de 11.000 óbitos por ano. O coeficiente de mortalidade por Aids variou de 9,6 por 100.000 habitantes, em 1996, para 6,0 em 2006, e se mantém estável nesse patamar no país desde então. A análise por região demonstra que o coeficiente de mortalidade aumentou nas regiões Sul, Norte e Nordeste; apresentou tendência de estabilização na região Centro-Oeste e diminuiu na Sudeste (Gráfico 3) (BRASIL, 2010).

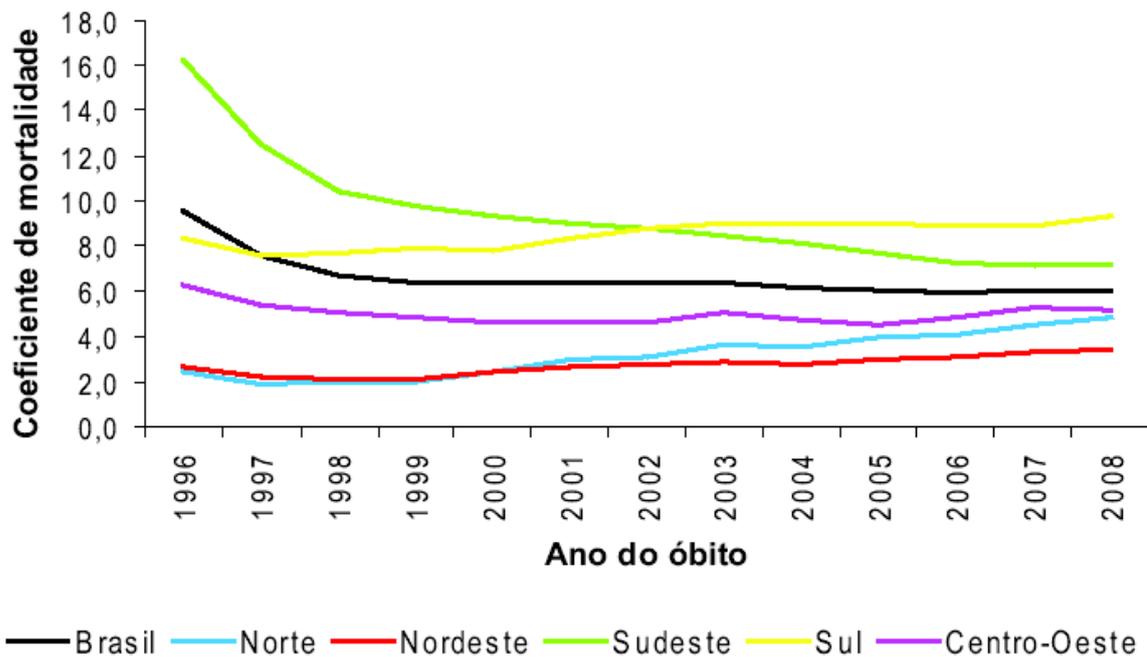


Gráfico 3 - Coeficiente de mortalidade por Aids (por 100.000 habitantes), padronizado por idade<sup>1</sup>, segundo região de residência e ano do óbito. Brasil, 1996 – 2008.

Fonte: Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).

Nota: <sup>1</sup>Utilização do método direto usando como base a população brasileira.

Nos últimos anos, observa-se também um aumento na sobrevida de pacientes com Aids. Nos adultos, a mediana de sobrevida de pacientes diagnosticados com Aids entre 1982 a 1989 era de 5,1 meses, passando para 58 meses em pacientes diagnosticados em 1995 e 1996. Em estudo recente com pacientes diagnosticados em 1998 e 1999, a mediana de sobrevida aumentou para mais de 108 meses (BRASIL, 2010).

Com relação à infecção por HIV no estado do Ceará, a taxa de incidência foi estimada em 11,2 casos/100.000 habitantes, e em Fortaleza em 23,1 casos por 100.000 habitantes, durante o ano de 2008. Estes números refletem um ligeiro aumento da taxa de incidência em comparação aos últimos anos (BRASIL, 2010).

#### 1.4.2 Etiologia e História Natural da Infecção pelo HIV/Aids

O HIV, o agente etiológico da Aids, é um retrovírus pertencente à família *Retroviridae*. Possui genoma constituído por duas cópias de RNA de fita simples localizadas em um core revestido por envelope e uma dupla camada lipídica. O ciclo de replicação do HIV se caracteriza por uma etapa inicial de ligação e fusão a uma célula hospedeira portadora de receptor de membrana tipo CD4+. Esta etapa é seguida da transcrição do RNA viral em

DNA de fita dupla através da ação da enzima transcriptase reversa e, posteriormente, da integração do DNA viral ao DNA da célula infectada, através da enzima integrase. Após esta fase, inicia-se a síntese e processamento das proteínas virais, seguida de maturação pela ação da enzima protease. O último passo consiste na montagem e liberação de novas partículas virais (GREENE, 1991)

A história natural da infecção pelo HIV não tratada é dividida nas seguintes etapas: síndrome retroviral aguda, infecção crônica assintomática e doença sintomática (Aids). A infecção aguda se caracteriza por intensa replicação viral, resultando na destruição e disfunção dos linfócitos T CD4+ e de outras células do sistema imunológico. Posteriormente, segue-se uma fase de redução da viremia, que representa o desenvolvimento de uma resposta citotóxica das células T, seguida por um período de infecção assintomática, que dura em média 8 anos. Com a continuidade da infecção, os níveis de RNA viral aumentam paulatinamente, progredindo até a instalação da fase sintomática da doença, caracterizada por profunda imunodeficiência, com níveis de células CD4+ < 200/mm<sup>3</sup> e pelo surgimento de infecções oportunistas e neoplasias, condições definidoras da Aids (GREENE, 1991).

Após o surgimento da terapia anti-retroviral (TARV) e da introdução da política de acesso universal ao tratamento em diversos países, observou-se um importante aumento da sobrevivência com redução da taxa de mortalidade, configurando-se um novo perfil da doença na população que tem acesso ao tratamento. Recentemente, estudo longitudinal norte-americano acompanhou pacientes com infecção pelo HIV entre 1996 e 2004, demonstrando redução da taxa de mortalidade por Aids de 7,0/1000 pessoas-ano em 1996 para 1,3 pessoas-ano em 2004. As causas de morte diretamente relacionadas à Aids e às doenças oportunistas também vêm diminuindo gradualmente, com aumento da taxa de mortalidade das causas não associadas diretamente ao HIV, tais como eventos cardiovasculares e o DM2 (PALELLA *et al.*, 2006). No Brasil, Pacheco *et al.* (2008) também demonstraram aumento da mortalidade por causas não relacionadas à Aids durante o período de 1999 a 2004, em especial, aumento da mortalidade por DM2 (12,3% ao ano) e DCVs (7,79% ao ano) entre pacientes infectados pelo HIV *versus* aumento de 2,83% ao ano na mortalidade por DM2 e 0,80% ao ano na mortalidade por DCVs entre não-infectados pelo HIV.

#### 1.4.3 Terapia Anti-retroviral

A primeira droga anti-retroviral (ARV) utilizada para o tratamento da Aids foi a zidovudina, um inibidor da transcriptase reversa análogo dos nucleosídeos (ITRN), em 1987.

A partir de então, um crescente número de novas drogas foram desenvolvidas e liberadas para uso clínico (Quadro 4). No Brasil, desde 1996, o Ministério da Saúde vem garantindo o tratamento com ARVs a todos os portadores do HIV que se enquadram nas recomendações terapêuticas vigentes no país, sendo preconizado o uso de um esquema com no mínimo três drogas, com a finalidade de se obter um máximo controle da replicação viral e a manutenção ou restauração funcional do sistema imunológico.

<b>Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos dos Nucleosídeos / Nucleotídeos</b>	
Zidovudina – AZT	Didanosina – ddI
Lamivudina – 3TC	Abacavir – ABC
Estavudina – d4T	Tenofovir – TDF
<b>Inibidores da Transcriptase Reversa Não-análogos dos Nucleosídeos</b>	
Efavirenz – EFV	Nevirapina – NVP
Etravirina – TMC	
<b>Inibidores da Protease</b>	
Amprenavir – APV	Darunavir – DRV
Indinavir – IDV	Saquinavir – SQV
Ritonavir – RTV	Fosamprenavir – FPV
Lopinavir/r – LPV/r	Tipranavir – TPV
<b>Inibidor de Fusão</b>	
Enfuvirtide – T20	
<b>Antagonista do receptor CCR5</b>	
Maraviroque – MVQ	
<b>Inibidor de Integrase</b>	
Raltegravir – RAL	

Quadro 4 - Principais drogas anti-retrovirais atualmente disponíveis no Brasil

Infelizmente, até o momento, a erradicação do HIV mostrou-se meta ainda inalcançável, mesmo com a supressão prolongada da replicação viral. Este fato tem obrigado o uso contínuo das drogas pelos portadores. Assim, o número de indivíduos em uso da TARV é crescente em todo o país. Atualmente, no Brasil, 190 mil pacientes HIV positivo estão em TARV e quase 35 mil pacientes iniciaram a terapia em 2008. Dentre esses pacientes que iniciaram o tratamento em 2008, 98,7% continuavam em tratamento após 12 meses do início (BRASIL, 2010). No maior hospital de referência em HIV/Aids do estado do Ceará, o Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ), durante o ano de 2009, cerca de 2.800 pacientes estavam em uso contínuo de ARVs.

#### 1.4.3.1 Toxicidade da Terapia Anti-retroviral

A ampla utilização da TARV combinada resultou na reconhecida melhora nos indicadores de morbidade, mortalidade e qualidade de vida dos pacientes que realizam tratamento para o HIV/Aids, mas, por outro lado, contribuiu para o desenvolvimento do perfil crônico-degenerativo assumido pela doença na atualidade. Assim, apesar do arsenal terapêutico cada vez mais amplo e diversificado, inúmeros efeitos adversos têm complicado o tratamento da infecção pelo HIV, tais como, surgimento de resistência viral à TARV, síndrome de reconstituição imune, toxicidade mitocondrial, nefrotoxicidade, fenômenos tromboembólicos, e em especial, distúrbios endócrino-metabólicos e aumento de risco cardiovascular (BRASIL, 2008).

#### 1.4.4 Distúrbios Metabólicos na Infecção pelo HIV/Aids

Diversas evidências mostram que há aumento dos distúrbios metabólicos em pacientes infectados pelo HIV, especialmente entre aqueles em uso da TARV (HADIGAN *et al.*, 2001). Entre as principais complicações, destaca-se a elevada prevalência de SM, DM2, resistência à insulina, dislipidemia e HAS, acompanhados ou não de lipodistrofia, condições comprovadamente associadas a aumento de risco cardiovascular (THIÉBAUT *et al.*, 2000).

##### 1.4.4.1 Síndrome Metabólica

A prevalência de SM em indivíduos infectados pelo HIV apresenta resultados conflitantes mesmo quando são utilizados os mesmos critérios diagnósticos. Na Itália, Bonfanti *et al.* (2007) encontraram prevalência de 20,8% *versus* 15,8% entre os indivíduos infectados e a população controle, respectivamente. Nos Estados Unidos, Jacobson *et al.* (2006) e na Austrália, Samaras *et al.* (2007) encontraram diminuição da prevalência de SM entre os pacientes portadores da infecção pelo HIV. Sobieszczyk *et al.* (2008), em estudo com mulheres norte-americanas, encontraram aumento de prevalência entre aquelas portadoras do HIV quando comparadas com mulheres não infectadas (33% *versus* 22%). Mondy *et al.* (2007) encontraram prevalência semelhante entre indivíduos infectados e controles (25,5% *versus* 26,5%). No Brasil, em estudo realizado com 180 pacientes infectados pelo HIV, Diehl *et al.* (2008) encontraram prevalência de SM de 36%.

Em estudo longitudinal multicêntrico com pacientes infectados pelo HIV, a prevalência de SM foi de 14 e 18%, quando utilizados os critérios da IDF e do NCEP-ATPIII, respectivamente. Nesta coorte, na qual 57% dos indivíduos apresentavam lipodistrofia, não se surpreende que, ao serem utilizados os critérios do NCEP-ATPIII, fossem identificados mais pacientes com SM, já que para esta entidade não há obrigatoriedade da presença de aumento de CA, ao contrário da classificação da IDF. Além disso, muitos pacientes apresentaram pelo menos duas características da SM, não sendo classificados como tal, devido à ausência dos critérios relacionados à medida da CA, sugerindo que os parâmetros de medida de CA utilizados atualmente para a definição de SM em pacientes sem infecção pelo HIV, não sejam os mais indicados para os indivíduos infectados, principalmente se houver lipodistrofia. Ainda nesse estudo, observou-se que a presença de SM estava associada a aumento de 5 a 8 vezes na prevalência de DM2, sendo mais comum nos indivíduos em uso de inibidores de protease (IPs) (SAMARAS *et al.*, 2007).

#### 1.4.4.2 Diabetes Mellitus tipo 2

O risco de DM2 e resistência à insulina é maior nos pacientes infectados pelo HIV com lipodistrofia associada ao HIV (LAHIV) e em uso de TARV. Dados do *Multicenter Aids Cohort Study* (MACS) evidenciaram um risco quatro vezes maior para o surgimento de DM2 em homens portadores do HIV em relação a homens soronegativos, ajustados para idade e IMC (BROWN *et al.*, 2005). Hadigan *et al.* (2001) demonstraram que entre adultos infectados por HIV com lipodistrofia, DM2 foi encontrado em 7% dos pacientes versus 0,5% dos indivíduos saudáveis pareados por idade e IMC, e intolerância à glicose foi observada em 35% dos pacientes HIV-positivos versus 5% dos indivíduos saudáveis do grupo controle também ajustados por idade e IMC (HADIGAN *et al.*, 2001 *apud* BEHRENS, 2005). De Wit *et al.* (2008) encontraram incidência de DM2 de 5,7 por mil indivíduos por ano, em população predominantemente masculina (73%), composta de adultos jovens com IMC normal, concluindo que a exposição aos ARVs foi fator de risco importante para o desenvolvimento de DM2, em especial a estavudina e a zidovudina. Entretanto, não houve grupo-controle para este estudo e não se pode determinar se a infecção pelo HIV *per si* é suficiente para aumentar o risco de DM2.

#### 1.4.4.3 Dislipidemia

As alterações do metabolismo dos lipídeos são altamente prevalentes entre os pacientes infectados pelo HIV (STEIN *et al.*, 2001). Nas fases iniciais da infecção, pacientes virgens de tratamento tendem a apresentar redução dos níveis de CT, HDL e LDL, associados à elevação dos triglicerídeos (GRUNFELD *et al.*, 1992). Evidências apontam que a própria infecção pelo HIV desempenha um importante papel na redução do colesterol, principalmente de HDL, em pacientes sem tratamento, através de mecanismos relacionados à replicação viral (ROSE *et al.*, 2006).

Pacientes submetidos à TARV apresentam aumento de CT, LDL e triglicerídeos com persistência da redução de HDL. Além disso, pode haver mudança no fenótipo da LDL, que se torna menor e mais densa, devido à ação da lipase hepática. Essas partículas menores de LDL se associam a um maior risco de eventos cardiovasculares (GRUNFELD *et al.*, 1992).

No estudo prospectivo MACS, Brown *et al.* (2005) relataram novos casos de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia após 5 anos de TARV em 24% e 15%, respectivamente. O estudo *Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group* evidenciou hipercolesterolemia em 27% dos pacientes em uso de IPs versus 8% em pacientes sem tratamento. A prevalência de hipertrigliceridemia foi 40% no grupo sob tratamento com IPs contra 15% no grupo sem tratamento. Entre pacientes com lipodistrofia, 57% apresentaram dislipidemia (FRIIS-MOLLER *et al.*, 2003). O *Framingham Offspring Study* mostrou maior prevalência de alterações lipídicas em indivíduos submetidos à TARV que naqueles com história familiar para doenças cardíacas (RICKERTS *et al.*, 2000).

Especula-se que os IPs tenham como alvo, a região catalítica da protease do HIV, que apresenta homologia com as seqüências de duas proteínas humanas que regulam o metabolismo dos lipídeos: a região C-terminal da proteína citoplasmática ligante do ácido retinóico tipo-1 (CRABP-1), responsável pela ativação do PPAR- $\gamma$ , e a proteína relacionada ao receptor de LDL (LPR), localizado nos hepatócitos e responsável pela absorção hepática de quilomícrons. Acredita-se que, em função desta homologia, os IPs poderiam acarretar alterações metabólicas e lipodistróficas, devido ao aumento da apoptose dos adipócitos e à redução da diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos, causada pela inibição da expressão do PPAR-  $\gamma$  nestas células. O efeito final seria a redução do armazenamento de TGs e o aumento da liberação dos AGL pelo tecido adiposo, contribuindo para o aumento da resistência periférica à insulina e obesidade central (DIRENZO *et al.*, 1997; BASTARD *et al.*, 2002).

Atualmente, na tentativa de melhorar a adesão, permitindo esquemas posológicos mais comôdos e potentes, os IPs vem sendo utilizados em combinação com baixas doses de ritonavir, um inibidor do citocromo P4503A4 (CYP3A4). No entanto, a utilização desta ferramenta farmacológica pode piorar a dislipidemia (SHAFRAN; MASHINTER; ROBERTS, 2005). Além disso, outros ARVs também podem contribuir para as alterações lipídicas, incluindo efavirenz, zidovudina e estavudina (GALLANT *et al.*, 2004, 2006 *apud* BROWN, 2008). Em adição, recentes evidências sugerem que o aumento do tecido adiposo visceral e a redução do tecido adiposo subcutâneo são fatores de risco independentes para a dislipidemia em homens e mulheres infectadas pelo HIV (VAN LETH *et al.*, 2004; CURRIER *et al.*, 2008).

Hipertrigliceridemia acentuada, com níveis acima de 400 mg/dL, é comumente encontrada. Nestes casos, recomenda-se, assim como na população geral, determinar os níveis de colesterol não-HDL para uma melhor estimativa de risco cardiovascular e estabelecimento de meta terapêutica (NCEP, 2002).

É importante ressaltar que nem todos os pacientes expostos aos ARVs desenvolvem dislipidemia, o que sugere a participação de fatores genéticos e ambientais no desenvolvimento desta complicação. Polimorfismos do gene da apolipoproteína-CIII (ApoCIII) e da apolipoproteína-AV (ApoAV) podem estar envolvidas no desenvolvimento de hipertrigliceridemia, como será abordado adiante. Além disso, dieta hipercalórica e sedentarismo também estão associados (BONNET *et al.*, 2007).

#### 1.4.4.4. Hipertensão Arterial Sistêmica

Existem controversas a cerca do aumento de risco para HAS entre os pacientes com infecção pelo HIV. Os resultados de alguns estudos são contraditórios, mas a maioria deles sugere que não existe uma associação bem estabelecida entre infecção pelo HIV, uso de TARV e desenvolvimento de HAS (GRANDOMINICO *et al.*, 2008; BERGESEN *et al.*, 2003; CRANE *et al.*, 2006).

Bergensen *et al.* (2003) demonstraram prevalência de HAS de 21% em pacientes com infecção pelo HIV em uso de ARVs *versus* 24% em pacientes controle. Seaberg *et al.* (2005), em estudo prospectivo com 5578 pacientes, dos quais 41,25% eram portadores do HIV e 58,8% eram HIV negativos, demonstraram que a prevalência de HAS não foi diferente entre os pacientes em uso de TARV há menos de 2 anos *versus* pacientes HIV negativos. Após 2 anos de TARV, a prevalência de HAS aumentou entre os pacientes usuários de TARV

(OR: 1,51, IC 95%: 1,21-1,82). Recentemente, Crane *et al.* (2006), em coorte com 444 pacientes HIV positivos não expostos à TARV, demonstraram aumento de pressão sistólica após início de ARVs. Os pesquisadores não encontraram diferenças significativas entre as classes de drogas, no entanto, concluíram que pacientes em uso de lopinavir/ritonavir apresentaram maior risco para o desenvolvimento de HAS (OR: 2.4, IC 95%: 1.0–5.6), que foi parcialmente explicada pelo aumento do IMC.

Grandominico *et al.* (2008) relataram não ocorrer aumento da pressão arterial durante os primeiros 6 meses de uso da TARV, sugerindo que as drogas ARVs não apresentam efeitos imediatos diretos sobre a pressão arterial. Os autores postulam ainda que ocorra melhora da função endotelial após o início da TARV, tendo em vista que o processo de replicação viral pode estar associado à disfunção endotelial, como relatado por outros estudos.

Os potenciais mecanismos envolvidos na patogênese da HAS nestes pacientes podem estar relacionados à presença de resistência à insulina sabidamente induzida pelos ARVs, em especial, pelos IPs, assim como, por mecanismos decorrentes da disfunção entotelial decorrente do estado inflamatório desencadeado pela própria condição infecciosa ou pelos agentes ARVs (GRANDOMINICO *et al.*, 2008).

Sabe-se que a HAS é um dos componentes da SM e pode ser uma complicação a longo prazo da TARV. Além disso, a prevalência de HAS na população geral é substancial e existe a possibilidade de que a detecção de HAS nestes pacientes represente a manifestação da predisposição genética e/ou ambiental para este distúrbio, sem que exista relação causa-efeito diretamente decorrente do uso da TARV (GRANDOMINICO *et al.*, 2008).

#### 1.4.4.5 Lipodistrofia Associada ao HIV

Anormalidades na distribuição da gordura corporal têm sido relatadas em até 40 a 50% dos pacientes ambulatoriais infectados pelo HIV, sendo esta proporção maior em pacientes em uso da TARV (LICHTENSTEIN *et al.*, 2001). O diagnóstico da LAHIV é baseado na percepção do próprio paciente, sendo confirmada pelo exame médico. Vale ressaltar, no entanto, que a prevalência de LAHIV nas inúmeras séries depende de vários fatores, como tempo de seguimento, uso de ARVs, critérios para seleção de amostras de pacientes e critérios diagnósticos. Além disso, a proporção de pacientes com lipoatrofia subclínica deve ser maior, já que mais de 30% de perda de tecido adiposo subcutâneo deve ocorrer perdido para que as alterações lipoatróficas sejam percebidas clinicamente (KOSMISKI *et al.*, 2003; PODZAMCZER *et al.*, 2008).

Em 2003, uma definição de caso foi proposta e validada pelo *Lipodistrophy Case Definition Study Group*, que, baseada em um estudo caso-controle, identificou 10 variáveis para compor um escore diagnóstico e de gravidade para a LAHIV: sexo, idade, duração da infecção pelo HIV, estágio da infecção pelo HIV, RCQ, ânion *gap*, nível sérico de HDL, gordura em membros inferiores, relação de gordura tronco/membros e relação de gordura intra-abdominal/abdominal superficial. Este escore apresenta sensibilidade de 79% e especificidade de 80% para o diagnóstico de LAHIV (CARR *et al.*, 2003).

Inicialmente, os IPs foram as drogas mais associadas ao surgimento da lipoatrofia. No entanto, nas últimas décadas, as pesquisas têm demonstrado que, embora alguns IPs realmente contribuam para o surgimento das alterações do tecido adiposo encontradas em pacientes infectados pelo HIV, a patogênese da LAHIV é multifatorial, com participação de outras drogas utilizadas para o tratamento do HIV, especialmente de ITRNs, de fatores do próprio paciente e da infecção pelo HIV *per se*. Entre outras causas, estas hipóteses têm sido sugeridas pela observação de que embora a suspensão dos IPs demonstre melhora da dislipidemia e da resistência à insulina, esta estratégia tem pouco ou nenhum efeito sobre a perda de gordura subcutânea ou sobre o acúmulo de gordura visceral (MARTIN; MALLON, 2005).

Sugere-se que proteínas do próprio vírus, como as proteínas *tat*, *nef* e *vpr* também possam desempenhar algum papel no surgimento de anormalidades metabólicas e de lipodistrofia (KINO *et al.*, 2002, 1999). Um estudo comparando pacientes do sexo feminino infectadas pelo HIV demonstrou que não houve diferença significativa da relação entre adiposidade em tronco e em extremidades entre os grupos tratado e não tratado com IPs (HADIGAN *et al.*, 1999). Kotler *et al.* (1999) demonstraram um aumento da relação cintura/quadril mesmo antes da introdução da terapia com IP. Acredita-se que essas alterações possam estar relacionadas à liberação de citocinas pró-inflamatórias, assim como à presença de distúrbios hormonais, como hipoadiponectinemia e hipoleptinemia, ou devido a mecanismos ainda não esclarecidos (LEOW; ADDY; MANTZOROS, 2003).

Outro aspecto de relevância se refere à associação entre LAHIV e deficiência androgênica, tendo em vista que a testosterona é um dos principais determinantes da distribuição regional de gordura e da composição corporal (XU; DE PEROLA; BJÖRNTÖRP, 1991; MARIN *et al.*, 1992). Estudos demonstram que a redução dos níveis de testosterona pode cursar com aumento da sensibilidade tissular aos glicocorticóides, diminuição da atividade do PPAR- $\gamma$ , entre outros mecanismos não completamente esclarecidos, que em conjunto favorecem o acúmulo de gordura visceral (CARR *et al.*, 1998).

Além disso, estudos têm demonstrado correlação inversa entre os níveis de insulina basal, HOMA-IR e acúmulo de tecido adiposo visceral com a concentração de testosterona plasmática (HADIGAN *et al.*, 2000; PITTELOUD *et al.*, 2005).

Ademais, anormalidades do eixo do GH - fator de crescimento insulina-símile (IGF-1) podem ser encontradas em pacientes infectados pelo HIV. Estudos mostraram que pacientes com LAHIV exibem redução da concentração de GH basal, da secreção noturna de GH e IGF-1 e da amplitude dos pulsos de GH em comparação com controles saudáveis e pacientes infectados pelo HIV sem lipodistrofia (RIETSCHER *et al.*, 2001). Até 20% dos homens com LAHIV apresentam resposta anormal do GH ao teste de estímulo com hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRH) e arginina, sugerindo a existência de uma deficiência de GH (DGH) relativa, que, assim como observado em homens HIV-negativos, está associada ao fenótipo de adiposidade visceral e resistência à insulina. A proporção de pacientes com LAHIV e DGH relativa foi estimada em 37 a 39% em homens e 16% em mulheres, baseada em resposta < 7,5 ng/mL aos testes com GHRH e arginina. Ao ser considerado ponto de corte de GH de 3,3 ng/mL após estímulo, a prevalência de DGH relativa foi de cerca de 18%, enquanto que ao se considerar um cut-off de 5,0 ng/mL, esta prevalência se situou em torno de 30% (KOUTKIA *et al.*, 2005, 2006).

#### 1.4.4.5.1 Lipoatrofia Subcutânea

A lipoatrofia subcutânea é mais comum em pacientes do sexo masculino, de maior idade e que iniciaram a TARV com uma doença pelo HIV mais avançada (LICHTENTEIN *et al.*, 2001; TIEN; GRUNFELD, 2005; MILLER *et al.*, 2003). No seguimento dos pacientes com lipoatrofia, é útil a determinação de medidas objetivas da composição corporal para que seja possível a comparação ao longo do tempo. Assim, têm sido recomendadas as medidas da CA e da CQ. Outros autores também determinam outras medidas, como a circunferência da coxa (Ccoxa) (BROWN, 2008, 2009).

Em pacientes selecionados, que continuam em uso de ITRNs e que tem mínima ou nenhuma lipoatrofia ao exame clínico, pode ser útil a realização de *Dual-energy x-ray absorptiometry scan* (DEXA) para documentação de lipoatrofia subclínica, que pode ser importante na escolha da TARV. Além disso, fotografias prévias podem ser utilizadas para a avaliação da lipoatrofia facial (BROWN, 2008).

As evidências mais recentes sugerem que as medicações mais comumente relacionadas à lipoatrofia são os ITRNs, principalmente a estavudina, e em menor extensão a

zidovudina (BOGNER *et al.*, 2001 *apud* GRINSPOON; CAAR, 2005). Está demonstrado que a estavudina está fortemente associada ao surgimento da lipoatrofia de face e membros (MALLAL *et al.*, 2000; JOHN *et al.*, 2003). Estudos envolvendo substituição desta droga por outros ITRNs, como abacavir e tenofovir, evidenciaram reversão parcial da lipoatrofia de forma clinicamente significativa (MARTIN *et al.*, 2004; MOYLE *et al.*, 2006).

Os ITRNs podem inibir não somente a transcriptase reversa viral, mas também a DNA-polimerase gama mitocondrial, interferindo na função e replicação mitocondrial, com conseqüente inibição na fosforilação oxidativa das células. Isso resulta em redução da produção de ATP, dano e morte celular, levando ao surgimento das várias manifestações clínicas e metabólicas, incluindo a lipoatrofia (KOTLER *et al.*, 1999). Adicionalmente, um recente estudo mostrou inesperada piora da lipoatrofia em pacientes em uso de um inibidor da transcriptase reversa não-análogo dos nucleosídeos (ITRNN), o efavirenz, comumente utilizado como droga de primeira linha nos esquemas ARVs (HAUBRICH *et al.*, 2007 *apud* BROWN, 2008). Por fim, os IPs podem interferir com o processo de diferenciação de adipócitos e predispor à redução dos adipócitos subcutâneos e acúmulo de adipócitos viscerais.

#### 1.4.4.5.2 Lipohipertrofia Central

Ao contrário da lipoatrofia, a patogênese da lipohipertrofia é menos compreendida e não parece está relacionada a uma droga ou classe de ARV específica (BROWN, 2008). A maioria dos estudos tem mostrado ganho de gordura central a partir dos primeiros seis meses de tratamento ARV (DUBE *et al.*, 2005; MALLON *et al.*, 2003). Parte deste ganho pode ser devido a um retorno da composição corporal pré-mórbida recuperada graças à efetividade do controle da infecção pelo HIV. No entanto, a gordura visceral de pacientes infectados pelo HIV com LAHIV excede a observada em controles HIV-negativos pareados por IMC (JOY *et al.*, 2008).

Outra observação importante é que, na LAHIV, determinadas características, como o aumento da gordura em tronco, da gordura cervical (gibosidade) e da resistência à insulina, lembram as alterações observadas na síndrome de Cushing. Entretanto, outras manifestações mais específicas como estrias violáceas e fraqueza muscular não são observadas. Os níveis séricos de cortisol e o cortisol livre urinário mostram-se elevados apenas em uma minoria dos pacientes com lipodistrofia, e nesses casos, ocorre supressão adequada após o uso de dexametasona (MILLER *et al.*, 1998). Contudo, estes pacientes

podem eventualmente apresentar anormalidades neste ou em outros eixos endócrinos, predispondo ou contribuindo para modificações na distribuição de gordura corporal e complicações metabólicas (LEOW; ADDY; MANTZOROS, 2003).

Na Figura 3, observam-se pacientes portadores de alterações lipodistróficas associadas ao HIV.



Figura 3 - Pacientes portadores de Lipodistrofia Associada ao HIV

A) Sexo masculino, 44 anos, portador de lipoatrofia subcutânea e dislipidemia;

B) Sexo masculino, 57 anos, portador de lipoatrofia subcutânea, lipohipertrofia abdominal, síndrome metabólica, dislipidemia e glicemia de jejum alterada.

#### 1.4.5 Genes Associados a Complicações Metabólicas entre os Pacientes com Infecção pelo HIV

Existem evidências cada vez mais numerosas ressaltando a importância dos polimorfismos genéticos sobre o risco de complicações metabólicas em pacientes HIV-positivos. A maioria dos estudos foram relacionados aos genes que codificam apolipoproteínas (APOE, APOC, APOA), hormônios (resistina), reguladores intracelulares do

metabolismo lipídico, como os elementos reguladores das proteínas ligadoras de esteróides (SREBPs) e TNF- $\alpha$  (ARAMÃ *et al.*, 2009).

O gene APOE é mapeado no cromossomo 19 e codifica a apolipoproteína-E (ApoE), a principal apolipoproteína dos quilomícrons. A ApoE é essencial para o catabolismo normal de lipoproteínas ricas em TGs. Três alelos comuns do gene da APOE foram identificados: APOE e2, APOE e3 e APOE e4. A isoforma mais comum é a E3, presente em 40-90% da população. Variações da APOE influenciam o metabolismo de lipoproteínas em indivíduos saudáveis e defeitos na APOE estão relacionados à hiperlipoproteinemia tipo III, doença de Alzheimer e glomerulopatia por lipoproteínas (ARAMÃ *et al.*, 2009).

Estudos recentes relataram que efeitos imunomoduladores específicos para cada isoforma de APOE herdada podem alterar o metabolismo dos lipídios no curso clínico da infecção pelo HIV. APOE e4 está associado à maior entrada de vírus nas células e os genótipos APOE e4 e APOE e2 podem acelerar a mortalidade pelo HIV (ZANONE *at al.*, 2008 *apud* ARAMÃ *et al.*, 2009). Além disso, alguns genótipos da APOE, correlacionados com variantes das apolipoproteínas AV e CIII, foram associados com a gravidade da dislipidemia associada à TARV e maior prevalência da lipodistrofia (BONNET *et al.*, 2008).

O gene APOC3 é mapeado no cromossomo 11 e codifica a ApoCIII, um componente das VLDLs. Defeitos nesta molécula podem induzir o desenvolvimento de hipertrigliceridemia. Um estudo recente relatou que uma variante da APOC3 (alelos -455 1/-482 1) pode ser associada com dislipidemia e lipoatrofia nos pacientes usuários de TARV (BONNET *et al.*, 2008).

A apolipoproteína codificada pelo gene APOAV regula os níveis de triglicérides. Alguns genótipos da ApoAV foram associados com hipertrigliceridemia acentuada (níveis de triglicérides > 500 mg/dL) secundária à terapia com IPs (CHANG, 2009).

Resistina é um hormônio rico em cisteína produzido pelo tecido adiposo. O papel fisiológico da resistina tem sido objeto de controvérsia a respeito de sua implicação no desenvolvimento de obesidade e resistência à insulina. Um específico polimorfismo de um único nucleotídeo (SNP) da resistina, chamado rs1862513, foi previamente ligado ao aumento do IMC e desenvolvimento de diabetes em seres humanos. Em um estudo publicado em 2008, os pesquisadores investigaram o papel das variações genéticas na resistina e o risco de complicações metabólicas associadas com a TARV. Dois SNPs (rs3760678 e rs321975) foram significativamente mais frequentes no grupo de alto risco e foram particularmente associados com a lipoatrofia (RANADE *et al.* 2008 *apud* ARAMÃ *et al.*, 2009).

Os SREBPs são reguladores intracelulares importantes do metabolismo do colesterol, triglicérides e glicose. Os SREBPs podem se ligar a seqüências específicas de DNA, que são encontradas em regiões que codificam enzimas envolvidas no metabolismo dos lipídios e da glicose. Um estudo relatou que em pacientes tratados com IPs, portadores homozigotos SREBP-1c 3 322C>G (genótipo 22), os níveis de CT mantiveram-se inalterados, enquanto que nos portadores do genótipo 3 322C>C (genótipos 11/12), houve aumento de CT após o início da terapia com IPs. Além disso, o aumento do CT foi associado com aumento de insulina e leptina. Os autores concluíram que os portadores do genótipo 22 apresentaram menor risco para o desenvolvimento de hipercolesterolemia associada à terapia com IPs que os portadores do genótipo 11/12 (MISEREZ *et al.*, 2001 *apud* AMARÃ *et al.*, 2009).

O papel do polimorfismo no gene TNF- $\alpha$  sobre os distúrbios metabólicos também foi estudado. Em um estudo caso-controle de associação genética, a frequência de um raro genótipo variante de TNF- $\alpha$  (-238) foi significativamente maior em pacientes HIV positivos com lipodistrofia que naqueles sem este achado, mas os resultados precisam ser confirmados por outros estudos (MAHER *et al.*, 2002).

O papel protetor dos polimorfismos genéticos também foi observado. Em um estudo publicado em 2008, os genótipos associados à proteção contra lipoatrofia foram APOC3-455 CC, AR-beta-3 codon 64 TT, Fas-670 GG. O genótipo AR-beta-2 códon 27 CC foi associado com um risco menor de lipohipertrofia (ZANONE *at al.*, 2008 *apud* ARAMÃ *et al.*, 2009).

#### 1.4.6 Infecção pelo HIV/Aids e Risco Cardiovascular

Considerável controversa ainda existe sobre a associação entre infecção pelo HIV, uso de TARV e doença cardiovascular. No entanto, de uma maneira geral, o aumento do risco para DCVs observado nos pacientes com infecção pelo HIV/Aids é multifatorial e pode estar relacionado a aspectos inerentes ao próprio indivíduo, incluindo os fatores genéticos e ambientais; à condição infecciosa *per si*, que proporciona um estado inflamatório subclínico crônico, favorável ao desenvolvimento de disfunção endotelial e doença aterosclerótica; e ainda, relacionado ao uso dos ARVs, que estão associados ao surgimento de um perfil metabólico aterogênico (CALZA; MANFREDI; VERUCHHI, 2010).

#### 1.4.6.1 Papel do HIV *per se* no Aumento do Risco Cardiovasular

Diversos estudos clínicos e epidemiológicos têm demonstrado aumento do risco de DAC em pacientes com infecção pelo HIV. As evidências apontam aumento de 1,5 a 2,0 vezes na incidência de eventos cardiovasculares nestes pacientes quando comparados com pessoas não infectadas (CURRIER, *et al.*, 2003). Triant *et al.* (2007) sugeriram que a infecção pelo HIV está associada com IAM de forma independente, com um odds-ratio de 2,07 (IC: 95%, 1.31-2.61) após ajuste para os fatores de risco tradicionais como idade, hipertensão, diabetes e dislipidemia. Outros autores têm demonstrado que a infecção pelo HIV está associada à aterosclerose prematura, sendo demonstrado maior espessamento de artéria carótida no grupo de pacientes infectados comparados com indivíduos não infectados pareados por sexo e idade. Neste mesmo estudo não houve diferença no espessamento carotídeo entre os pacientes usuários ou não de TARV, sugerindo que o próprio HIV seja um fator de risco independente para aterosclerose (GRUNFELD *et al.*, 2009; LORENZ *et al.*, 2008 *apud* CROWE *et al.*, 2010).

Em consonância com estes achados, dados recentes sustentam a hipótese de que a própria infecção pelo HIV promove aterosclerose através de mecanismos relacionados direta ou indiretamente à disfunção endotelial. A ativação do endotélio induzida pelo processo inflamatório desencadeado pelo HIV e suas proteínas, notadamente, *gp-120* e *tat*, leva ao aumento de moléculas de adesão no endotélio vascular, tais como molécula de adesão intracelular (ICAM-1), molécula de adesão vascular (VCAM-1), E-selectina, P-selectina, trombosmodulina, ativador do plasminogênio tecidual (tPA) e inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) (HSUE *et al.*, 2009).

A proteína *tat* é a principal responsável pelo processo de replicação do HIV, sendo ativamente secretada por células infectadas. Esta proteína está provavelmente envolvida na disfunção endotelial induzida pela infecção pelo HIV. Estudos *in vitro* e *in vivo* têm mostrado que células endoteliais de origens diversas (aorta, veia umbilical, artéria pulmonar e cerebral) liberam MCP-1 e induzem a expressão de VCAM-1 em resposta à *tat* (DHAWAN *et al.*, 1997; LIU *et al.*, 2005 *apud* CALZA; MANFREDI; VERUCHHI, 2010).

À semelhança da *tat*, a glicoproteína *gp120* induz a expressão de ICAM-1 *in vitro*, aumenta significativamente a adesão de monócitos e linfócitos ao endotélio, promove a apoptose de células endoteliais, e afeta negativamente a função endotelial através da produção de vasoconstritores potentes, como a endotelina-1 (KLINE; SUTLIFF *et al.* 2008). Espécies

reativas de oxigênio (ROS) também estão implicadas na toxicidade induzida pela *gp120* (HUANG; BOND *et al.*, 2000 *apud* CALZA; MANFREDI; VERUCHHI, 2010).

Em adição, a ativação do sistema imune e a inflamação crônica secundárias ao HIV induzem outros efeitos deletérios sobre o endotélio vascular, associados à liberação de citocinas pró-inflamatórias. A IL-6 provoca inibição da atividade da lipase lipoprotéica, responsável pelo *clearance* de TGs do plasma e aumenta a captação de lipídeos pelos macrófagos, favorecendo, possivelmente, à formação das células espumosas nas placas ateroscleróticas (YUDKIN *et al.*, 2000). Além disso, IL-6, juntamente com IL-1 e TNF- $\alpha$ , induzem proteínas de fase aguda, como a PCR, ativam a produção de citocinas pró-inflamatórias pelos monócitos, em uma alça de feedback positivo, inibem a liberação de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, aumentam a expressão de monócitos CD11b e de moléculas de adesão endotelial e aumentam a produção de quimiocinas recrutadoras de monócitos pelas células endoteliais (BALLOU; LOZANSKI, 1992; SINGH *et al.*, 2006; DEVARAJ *et al.*, 2006; PASCERI *et al.*, 2001 *apud* CROWE *et al.*, 2010).

As alterações que ocorrem em monócitos e macrófagos durante a infecção pelo HIV também favorecem os processos aterogênicos. Em pacientes sem tratamento ARV existe aumento na proporção de monócitos com fenótipo CD14+/CD16+ em comparação com o fenótipo CD14+/CD16-, encontrado em maior proporção em indivíduos não infectados, assim como em pacientes com infecção pelo HIV em TARV. Os monócitos CD14+/CD16+ são mais susceptíveis à infecção pelo vírus e mais associados à liberação de citocinas inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , em resposta a mediadores inflamatórios, como lipopolissacarídeos (LPS) (CROWE *et al.*, 2010). Altos níveis de monócitos CD14+/CD16+ estão associados a aumento de eventos cardiovasculares (HEINE *et al.*, 2008 *apud* CROWE *et al.*, 2010).

Além disso, o extenso dano à mucosa intestinal induzido pela infecção pelo HIV favorece a translocação microbiana para a corrente sanguínea, levando a um estado de endotoxemia, como demonstrado pelo aumento de proteínas ligadoras de LPS na circulação de pacientes infectados pelo HIV (BRENCHLEY *et al.*, 2006 *apud* CROWE *et al.*, 2010). Este estado de baixo grau de endotoxemia causa inflamação sistêmica crônica e ativação dos linfócitos T e monócitos, e possivelmente pode estar associado ao aumento do risco de DAC observado nestes pacientes (CROWE *et al.*, 2010).

Por fim, os distúrbios do metabolismo lipídico observados nestes pacientes contribuem para o desenvolvimento de DAC. Pacientes infectados pelo HIV têm aumento da atividade da CETP, resultando em uma maior transferência de ésteres de colesterol da

antiaterogênica HDL para a proaterogênica LDL (ROSE *et al.*, 2008). A inibição do transporte reverso do colesterol pela proteína *nef* do HIV também favorece a instalação de um perfil lipídico aterogênico e retenção de colesterol nos macrófagos das placas ateromatosas (BUKRINSKY; SVIRIDOV, 2007 *apud* CROWE *et al.*, 2010).

O impacto da infecção pelo HIV *per se* no aumento de risco cardiovascular foi reafirmado pelos dados do estudo *The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy* (SMART). Neste ensaio clínico foi programa interrupção sistemática da TARV de pacientes estáveis do ponto de vista da infecção viral que apresentavam um perfil lipídico desfavorável. Um total de 477 participantes foram avaliados durante uma média 18 meses. No grupo submetido à suspensão da TARV, apesar da melhora parcial dos parâmetros lipídicos, houve maior mortalidade geral e cardiovascular, com uma taxa de risco para doenças cardiovasculares nos pacientes do grupo submetido à suspensão da terapia *versus* terapia contínua de 1,57. Foi demonstrado que nos pacientes que suspenderam a TARV, houve aumento de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, e aumento reagentes de fase aguda, como d-dímero, produtos de degradação do fibrinogênio, plasmina e fator XIII (TEBAS *et al.*, 2008).

#### 1.4.6.2 Uso da Terapia Anti-retroviral e Risco Cardiovascular

Vários estudos retrospectivos têm demonstrado um aumento significativo na incidência de IAM e complicações cardiovasculares em pacientes infectados pelo HIV em uso de TARV. No entanto, dados de grandes estudos retrospectivos e observacionais demonstram que ainda existe uma considerável controvérsia sobre a associação entre exposição à TARV e o aumento na incidência de DAC (CALZA; MANFREDI; VERUCHHI, 2010). O quadro 5 traz uma compilação de grandes estudos que avaliaram as relações entre o risco de eventos cardiovasculares e o uso de ARVs, e o quadro 6 se refere a estudos que avaliaram a associação entre aterosclerose prematura, infecção pelo HIV e exposição à TARV.

Autor	Tipo de estudo	Número de pacientes	Evento	Taxa de eventos por 1000 pessoas/ano no grupo com infecção pelo HIV	Aumento de risco com TARV combinada	Aumento de risco com ITRNs	Aumento de risco com IPs
DAD Study Group, 2003, 2007, 2008	P	33347	IAM	3,50	Sim	Sim (ABC, ddI)	Sim
Rickerts <i>et al.</i> , 2000	R	4993	IAM	3,41	Sim	NA	NA
Currier <i>et al.</i> , 2003	R	28513	DCV	4,12	Sim	NA	NA
Iloeje <i>et al.</i> , 2005	P	7542	DCV	11,50	NA	NA	Sim
Bozzete <i>et al.</i> , 2003	R	36766	DCV	5,00	Não	Não	Não
Triant <i>et al.</i> , 2007	P	3851	IAM	11,13	Não	Não	Não
SMART Study, 2008	P	2752	DCV	4,3	Não	Sim (ABC)	Não
Brothers <i>et al.</i> , 2009	P	14174	IAM	2,3	NA	Não	NA
Mary-Krause <i>et al.</i> , 2003	R	34976	IAM	4,9	NA	NA	Sim

Quadro 5 – Estudos prospectivos e retrospectivos que avaliaram a relação entre o risco para eventos cardiovasculares e o uso de terapia anti-retroviral.

Abreviaturas: P: prospectivo; R: retrospectivo; IAM: infarto agudo do miocárdio; DCV: doença cardiovascular; HIV: vírus da imunodeficiência humana; TARV: terapia anti-retroviral; ITRNs: inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeos/nucleotídeos; IPs: inibidores da protease; ABC: abacavir; ddI: didanosina; NA: não avaliado.

Fonte: Adaptado de CALZA; MANFREDI; VERUCHHI, 2010.

Autor	Tipo de estudo	Número de pacientes com infecção pelo HIV	Número de pacientes sem infecção pelo HIV	Evento	Associação com infecção pelo HIV	Associação com IPs
Lorenz <i>et al.</i> , 2008	T	292	1168	EIMC	Sim	Sim
Kingsley <i>et al.</i> , 2008	T	615	332	CAC	Sim	Sim
van Vonderen <i>et al.</i> , 2009	T	77	52	EIMC	Sim	Não
Depairon <i>et al.</i> , 2001	T	168	68	EIMC	Sim	Não
Talwani <i>et al.</i> , 2002	T	60	180	CAC	Não	Não
Hsue <i>et al.</i> , 2004	T	148	63	EIMC	Sim	Não
Currier <i>et al.</i> , 2005	P	88	44	EIMC	Não	Não
Bongiovanni <i>et al.</i> , 2008	P	186	54	EIMC	Não	Não
Hsue <i>et al.</i> , 2009	T	401	93	EIMC	Sim	Sim
Kaplan <i>et al.</i> , 2008	P	1931	859	EIMC	Não	Não

Quadro 6 – Estudos transversais e prospectivos que avaliaram a associação de aterosclerose prematura com a infecção pelo HIV e a terapia anti-retroviral.

Abreviaturas: P: prospectivo; T: transversal; EIMC: espessamento da íntima-média da carótida; CAC: calcificação de artéria coronária; HIV: vírus da imunodeficiência humana; TARV: terapia anti-retroviral; IPs: inibidores da protease.

Fonte: Adaptado de CALZA; MANFREDI; VERUCHHI, 2010.

Exposição aos IPs foi muitas vezes significativamente associada com um risco maior de infarto, de forma independente mesmo após ajuste para os tradicionais fatores de risco cardiovascular, tais como tabagismo, aumento da idade e distúrbios metabólicos. O *DAD Study*, um grande estudo observacional prospectivo para avaliação de risco cardiovascular em pacientes com infecção pelo HIV, realizado em 21 países, com 23468 pacientes, demonstrou aumento do risco relativo de IAM em 16% por ano de exposição nos indivíduos que estavam em uso de TARV (FRIIS-MOLLER *et al.*, 2003). Análises adicionais realizadas após mais três anos de acompanhamento, com mais de 33000 pacientes, mostrou que exposição aos IPs foi associada a risco aumentado de IAM, que foi apenas parcialmente explicado pela dislipidemia. O risco relativo de IAM nos pacientes em uso de indinavir e lopinavir/ritonavir foi de 12% e 13% por ano de exposição, respectivamente, e além destas drogas, abacavir e didanosina também foram associados a aumento de risco para IAM (DAD *Study Group*, 2007). Outros estudos prospectivos também demonstraram associação significativa entre exposição a IPs e risco aumentado de IAM, após ajuste para fatores de risco cardiovascular tradicionais, como tabagismo, HAS, DM2, DCV pré-existent, sobrepeso ou obesidade (RICKERTS *et al.*, 2000; CURRIER *et al.*, 2003; MARY-KRAUSE *et al.*, 2003 *apud* CALZA; MANFREDI; VERUCHHI, 2010).

Em contraste, em um grande estudo retrospectivo com 36766 pacientes seguidos em média por 40 meses, entre os anos de 1993 e 2001, Bozzette *et al.* (2003) demonstraram que a terapia com IPs não foi associada com uma aumento do risco para DAC. No entanto, a duração média de exposição aos IPs foi de apenas 16 meses.

São descritos numerosos mecanismos pelos quais a TARV pode proteger ou ser deletéria para o endotélio vascular, como mostrado por estudos experimentais e clínicos. No entanto, o efeito global destas drogas sobre este tecido ainda é desconhecido (CALZA; MANFREDI; VERUCHHI, 2010). A queda acentuada na replicação viral e na carga viral plasmática induzida pelos ARVs melhora a função das células T e reduz a disfunção endotelial induzida pelo HIV. Na verdade, vários autores relataram uma diminuição significativa dos níveis séricos das concentrações de VCAM-1 e ICAM-1 após os primeiros meses de TARV, sugerindo a possibilidade de reversão da ativação endotelial mediada pelo controle da replicação viral (SOLAGES *et al.*, 2006; MONSUEZ *et al.*, 2009). Da mesma forma, o estudo SMART (2008) mostrou que os riscos de mortalidade por todas as causas (incluindo mortalidade por DCVs) foram maiores nos participantes randomizados para a interrupção do tratamento do que naqueles que receberam TARV continuamente.

O efeito de diferentes drogas ARVs na função endotelial foi avaliada pelo estudo Aids Clinical Trials Group (ACTG) 5152, que incluiu aleatoriamente 82 pacientes infectados pelo HIV para receber um esquema composto por ITRNs mais efavirenz, ITRNs mais lopinavir/ritonavir ou efavirenz mais lopinavir/ritonavir. A diminuição do RNA viral no plasma observada em 24 semanas foi associada com um aumento significativo na vasodilatação mediada por fluxo na artéria braquial em todos os grupos considerados, mostrando que a terapia anti-retroviral rapidamente melhora a função endotelial (TORRIANI *et al.*, 2008).

Por outro lado, outros mecanismos para justificar os danos endoteliais em pacientes tratados com ARVs também foram propostos. Os dados obtidos a partir de investigações experimentais em modelos animais mostraram efeitos diretos da TARV sobre as células endoteliais e sua função. Experimentos *in vivo* e *in vitro* sugerem a existência de um estresse oxidativo relacionado ao uso de IPs. Na verdade, estas drogas reduzem a excreção urinária de nitrato, um produto de degradação estável do óxido nítrico, e diminuem a expressão da óxido-nítrico sintase endotelial. Além da diminuição da produção de óxido nítrico e comprometimento da vasodilatação dependente do endotélio, os IPs foram relacionados ao aumento da produção de superóxido e do *stress* oxidativo (KLINE; SUTLIFF *et al.* 2008; TOMAS; SMART, 2007 *apud* CALZA; MANFREDI; VERUCHHI, 2010).

Estudos *in vitro* mostrando toxicidade endotelial direta relacionada com o uso de ITRNs não são numerosos, mas algumas evidências experimentais suportam um papel direto desta classe de drogas na disfunção endotelial. Em geral, a toxicidade mitocondrial causada pelos ITRNs é responsável por fosforilação oxidativa anormal e toxicidade celular a nível de endotélio (SUTLIFF *et al.*, 2002).

A recente associação do uso de abacavir, um ITRN, com um risco aumentado de IAM foi investigada em vários estudos. No estudo SMART (2008), níveis séricos de PCR ultra-sensível e IL-6 foi significativamente maior nos doentes em uso de abacavir e uma ação direta desta droga sobre o processo inflamatório a nível vascular foi sugerido. Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo de coorte incluindo 61 pacientes em uso de TARV com RNA viral detectável no plasma, que mostrou uma significativa redução da vasodilatação mediada pelo fluxo na artéria braquial de doentes tratados com abacavir (HSUE *et al.*, 2009). Além disso, o abacavir demonstrou induzir cardiomiopatia em camundongos e ratos. Especula-se que seu metabólito intracelular, o carbovir, tenha propriedades citotóxicas (PARKER *et al.*, 1993 *apud* CALZA; MANFREDI; VERUCHHI, 2010). Por outro lado, estudos recentes não encontraram associação entre o uso de abacavir e o aumento de

mediadores inflamatórios ou do risco de IAM (HAMMOND *et al.*, 2008; MARTINEZ *et al.*, 2009 *apud* CALZA; MANFREDI; VERUCHHI, 2010).

Na figura 4, estão apresentados os possíveis mecanismos protetores e deletérios da TARV sobre as células endoteliais.

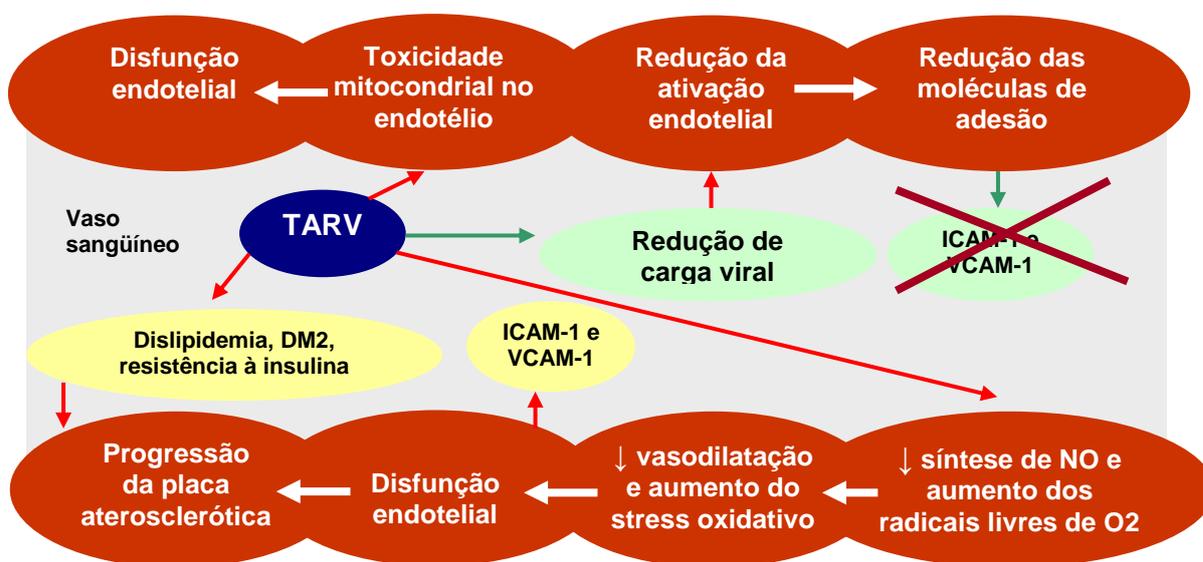


Figura 4 - Potenciais mecanismos protetores e deletérios da TARV sobre as células endoteliais.

Abreviaturas: TARV: terapia anti-retroviral; ICAM-1: molécula de adesão intracelular-1; VCAM-1: molécula de adesão vascular-1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; NO: óxido nítrico.

Fonte: Adaptado de CALZA; MANFREDI; VERUCHHI, 2010.

#### 1.4.6.3 Avaliação do Risco Cardiovascular nos Pacientes com Infecção pelo HIV/Aids

Frente às evidências que demonstram um aumento de DCV nos pacientes com infecção pelo HIV/Aids, o Programa Nacional de DST/Aids (2008) recomenda que todos os pacientes com infecção pelo HIV sejam avaliados quando ao risco cardiovascular através do ERF.

Este escore tem sido aplicado a pessoas infectadas pelo HIV e tem mostrado estimar razoavelmente bem o risco cardiovascular destes indivíduos. No entanto, alguns dados apontam que o ERF pode subestimar eventos coronarianos em fumantes HIV-positivos e superestimar o risco cardiovascular em não-fumantes (WILSON *et al.* 1998; LAW *et al.*, 2006). Destaca-se ainda que, existem fatores específicos, relacionados à infecção pelo HIV e ao uso da TARV, que têm impacto sobre o risco cardiovascular, e assim, a utilização do ERF pode não fornecer previsões adequadas para jovens que vivem com a infecção pelo HIV (SCHAMBELAN *et al.*, 2008). Novos algoritmos específicos para a predição do risco de

DAC na população infectada pelo HIV foram recentemente propostos pelo estudo DAD. Estes modelos de previsão incorporam os tradicionais fatores de risco cardiovascular associados à exposição a agentes ARVs (MAY *et al.*, 2007). A validação externa destes modelos ainda é necessária para avaliar se estes são aplicáveis às pessoas que vivem com a infecção pelo HIV (CALZA; MANFREDI; VERUCHHI, 2010).

## 2 JUSTIFICATIVA

O melhor entendimento da influência da TARV combinada sobre os parâmetros metabólicos dos pacientes com infecção pelo HIV/Aids poderá auxiliar no planejamento de uma abordagem dirigida à redução da prevalência da SM e do risco cardiovascular aos quais estes pacientes possam estar sujeitos. Além disso, o estudo das complicações advindas da TARV servirá de apoio para a elaboração de recomendações, manuais e capacitação de profissionais de saúde visando à detecção precoce de distúrbios metabólicos em pacientes com infecção por HIV. Estes dados poderão também contribuir para uma melhor estruturação e qualidade dos serviços de apoio diagnóstico e terapêutico.

Os resultados obtidos poderão trazer benefícios futuros para outros pacientes do estado do Ceará e para a própria instituição onde o estudo será realizado, tendo em vista que a melhor compreensão destes distúrbios apresenta-se como um fator decisivo na tomada de decisões a cerca da terapia, demandando atenção de uma equipe multidisciplinar para o seguimento destes pacientes, proporcionando não apenas uma maior sobrevida dos mesmos, como também, uma melhor qualidade de vida a longo prazo.

### **3 RELEVÂNCIA**

Felizmente, no Brasil, desde 1996, o Ministério da Saúde vem garantindo o tratamento com anti-retrovirais a todos os portadores do HIV que se enquadram nas recomendações terapêuticas vigentes. No entanto, apesar dos avanços no tratamento da infecção pelo HIV nos últimos anos, ainda se verifica aumento da incidência desta condição no estado do Ceará.

Diversos estudos têm sugerido que a longa exposição à TARV, especialmente aos esquemas com IPs, aumenta a incidência de DCV, principalmente de IAM. De fato, atualmente, a infecção pelo HIV/Aids e as doenças cardiovasculares são condições relevantes em termos de saúde pública e apresentam estreita relação entre si. Contudo, até o presente momento, dispomos de dados limitados sobre a epidemiologia das complicações metabólicas associadas ao HIV no estado do Ceará.

A melhor compreensão destes fatores de risco possibilitará o desenvolvimento de estratégias que orientem as políticas de promoção da saúde e redução da SM, seus componentes e de outros fatores de risco cardiovascular, trazendo um impacto positivo nas condições de saúde dos pacientes portadores da infecção pelo HIV/Aids no estado do Ceará.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo Geral

Determinar a prevalência de distúrbios metabólicos em pacientes portadores de infecção pelo HIV com ou sem Aids atendidos no Hospital São José de Doenças Infecciosas.

### 4.3 Objetivos Específicos

- a) Determinar a prevalência de síndrome metabólica, alterações no metabolismo da glicose (DM2 e glicemia de jejum alterada), dislipidemia, HAS e lipodistrofia em pacientes portadores de infecção pelo HIV/Aids, em uso de ARVs e naqueles sem tratamento, comparando-os com um grupo de indivíduos sem infecção pelo HIV;
- b) Analisar a possível associação entre as alterações metabólicas avaliadas pelas medidas antropométricas (peso, IMC, medidas das circunferências abdominal, crural, cervical, braquial e relação cintura/quadril) e laboratoriais (CT, HDL, LDL, colesterol não-HDL, TGs, glicemia de jejum, insulinemia basal e HOMA-IR) e o uso da TARV combinada;
- c) Determinar o risco cardiovascular utilizando o Escore de Risco de Framingham e analisar os fatores associados ao aumento de risco cardiovascular;
- d) Descrever os padrões de lipodistrofia, determinar sua prevalência e analisar os fatores associados ao padrão de distribuição de gordura, quais sejam, lipoatrofia e lipohipertrofia;
- e) Correlacionar as alterações endócrino-metabólicas com os parâmetros relacionados à imunidade celular e ao estadiamento da infecção, avaliados pela determinação da contagem de linfócitos T CD4+ (CD4+) e pelos critérios do *Centers Diseases for Control and Prevention* (CDC), respectivamente.

## **5 MÉTODOS**

### **5.1 Tipo de Estudo**

Tratou-se de estudo transversal.

### **5.2 Local do Estudo**

O estudo foi realizado no HSJ, que constitui referência no acompanhamento de portadores da infecção por HIV/Aids para toda a cidade de Fortaleza e para o estado do Ceará, sendo responsável pela notificação de aproximadamente 80% dos casos de Aids no Ceará e por mais de 90% dos casos de Aids em Fortaleza. O HSJ é instituição vinculada à Secretaria de Estado da Saúde do Ceará e está localizado na Secretaria Executiva Regional III. Este hospital é unidade terciária de referência para diagnóstico e tratamento de doenças infecciosas no estado do Ceará. Possui 111 leitos, sendo 32 exclusivamente destinados para internamentos de pacientes com infecção por HIV/Aids. No ano de 2008, foram internados 2.694, sendo 808 internamentos devido à infecção por HIV/Aids. Além dos internamentos, o HSJ disponibiliza vários ambulatorios especializados (Aids, leishmanioses, tuberculose, hepatites virais e outros). Em 2008, realizou cerca de 35.000 atendimentos ambulatoriais, sendo 10.155 atendimentos médicos a pacientes com HIV/Aids. Atualmente, estima-se que aproximadamente 3.400 pacientes sejam acompanhados com diagnóstico de infecção por HIV/Aids no serviço. Destes, cerca de 2.800 estão em uso de TARV. Em 2009, a cada mês, em média, 130 pacientes com HIV/Aids iniciaram acompanhamento ambulatorial.

### **5.3 População e amostra do estudo**

Ao se considerar uma população de 3400 pacientes infectados pelo HIV seguidos no HSJ e uma prevalência aproximada de 50% de distúrbios metabólicos nesta população de indivíduos, com base em registros da literatura, o tamanho amostral calculado para este estudo foi de 93 pacientes com infecção pelo HIV (intervalo de confiança de 95% e erro aceitável de 10%). Para o grupo sem infecção pelo HIV, estimou-se uma prevalência de 30% de distúrbios metabólicos. O tamanho da amostra deste grupo foi estimada em 86 voluntários sem infecção pelo HIV (intervalo de confiança de 95% e poder do estudo de 80%). Para estes cálculos, foi utilizado o software StatCalc do programa EpiInfo 6,04, versão 2002 (CDC, USA).

### 5.3.1 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram:

- a) indivíduos maiores de 18 anos, de ambos os sexos;
- b) indivíduos com diagnóstico de infecção pelo HIV;
- c) indivíduos em acompanhamento médico regular com infectologista do HSJ (mínimo de três consultas ao ano).

Os critérios de exclusão foram:

- a) crianças, adolescentes, gestantes e lactantes;
- b) indivíduos com diagnóstico de distúrbios metabólicos previamente à infecção pelo HIV/Aids;
- c) indivíduos com diagnóstico de alteração metabólica de outra etiologia, como: síndrome de Cushing, acromegalia, hipercolesterolemia familiar, lipodistrofia familiar;
- d) indivíduos com diagnóstico de hepatites virais;
- e) indivíduos em uso de medicações com efeitos metabólicos, como: glicocorticóides, esteróides sexuais, hGH;
- f) indivíduos que não concordaram em participar ou que não eram capazes de compreender o termo de consentimento livre e esclarecido.

### 5.3.2 Critérios de inclusão e exclusão para os controles

Foram incluídos no grupo-controle:

- a) indivíduos maiores de 18 anos, de ambos os sexos;
- b) indivíduos que referiam não ter diagnóstico de infecção pelo HIV.

Foram excluídos do grupo-controle:

- a) crianças, adolescentes gestantes e lactantes;
- b) indivíduos com diagnóstico de alteração metabólica de outra etiologia, como: síndrome de Cushing, acromegalia, hipercolesterolemia familiar, lipodistrofia familiar;
- c) indivíduos com diagnóstico de hepatites virais;
- d) indivíduos em uso de medicações com efeitos metabólicos, como: glicocorticóides, esteróides sexuais, hGH;
- e) indivíduos que não concordaram em participar ou que não eram capazes de compreender o termo de consentimento livre e esclarecido.

## 5.4 Delineamento do estudo

Foram incluídos no estudo 144 pacientes atendidos no Ambulatório de HIV/Aids do HSJ entre janeiro e junho de 2010. Os indivíduos foram selecionados de forma seqüenciada, através de convite realizado durante a espera da realização de consulta médica previamente agendada com infectologistas do serviço.

Para o grupo controle, foram incluídos 95 voluntários HIV-negativos, selecionados a partir de um banco de dados de outro estudo deste grupo de pesquisa, estes pareados para idade e gênero. O recrutamento destes indivíduos foi por conveniência, por meio de uma carta impressa e por via eletrônica, que convidava indivíduos que se julgassem saudáveis, do ponto de vista de doenças tireoideanas, a participar de uma pesquisa clínica. Foram convidados funcionários e familiares de dezenove unidades de coleta do Laboratório LabPasteur - Diagnósticos da América (LP-DASA), do Hospital Distrital Maria Barroso de Oliveira, do Instituto do Câncer do Ceará, do Hospital São José e do Instituto Cearense de Endocrinologia conveniado com a Universidade Federal do Ceará.

## 5.5 Definição de Caso

Foi definido portador da infecção pelo HIV, o paciente que preencheu os critérios diagnósticos das orientações contidas na Portaria nº 151 do Ministério da Saúde, de 14 de outubro de 2009 (BRASIL, 2009). Foi definido portador de Aids, o paciente que já apresentou um dos critérios definidores do CDC (1993), conforme abaixo:

- a) contagem de linfócitos CD4+ < 200/mm<sup>3</sup>;
- b) candidíase de esôfago, traquéia, brônquios ou pulmão;
- c) retinite por citomegalovírus (CMV) ou infecção por CMV em outros órgãos, exceto em fígado, baço, linfonodos;
- d) coccidiodomicose extrapulmonar;
- e) criptococose extrapulmonar;
- f) câncer de colo uterino invasivo;
- g) demência associada ao HIV;
- h) herpes simples com úlcera mucocutânea por mais de 1 mês, bronquite, esofagite ou pneumonite;
- i) histoplamose disseminada ou extrapulmonar;
- j) isosporíase crônica por mais de 1 mês;

- k) sarcoma de Kaposi;
- l) linfoma de Burkitt, imunoblástico ou primário do sistema nervoso central;
- m) *Mycobacterium avium* ou *Mycobacterium kansasii* extrapulmonar;
- n) *Mycobacterium tuberculosis* pulmonar ou extrapulmonar;
- o) pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*;
- p) pneumonia recorrente (2 ou mais episódios em 1 ano);
- q) leucoencefalopatia multifocal progressiva;
- r) toxoplasmose cerebral;
- s) bacteremia recorrente por *Salmonella* (não-tifóide);
- t) síndrome de caquexia associada ao HIV.

O estadiamento da infecção pelo HIV foi realizado através dos critérios do CDC (1993) expostos no quadro 7.

Categoria contagem de linfócitos CD4+	Categoria clínica**		
	A	B	C
<b>1 (<math>\geq 500</math> céls/mm<sup>3</sup>)</b>	A1	B1	C1*
<b>2 (200 – 499 céls/mm<sup>3</sup>)</b>	A2	B2	C2*
<b>3 (&lt;200 céls/mm<sup>3</sup>)</b>	A3*	B3*	C3*

Quadro 7 – Estadiamento da infecção pelo HIV/Aids.

Nota: \*Categorias A3, B3 e C (1,2,3) definem presença de Aids.

\*\*Categorias clínicas: A: assintomático, linfadenopatia generalizada persistente, doença aguda pelo HIV; B: sintomáticos (exceto sintomas das categorias A e C): angiomatose bacilar, candidíase vulvovaginal persistente (> 1 mês) não responsiva ao tratamento, candidíase de orofaringe, displasia cervical grave ou carcinoma cervical in situ, sintomas constitucionais (febre ou diarreia por mais de 1 mês); C: vide condições citadas acima no tópico “Definição de caso” (itens a – t).

De acordo com os critérios da Sociedade Brasileira de Diabetes, foi definido portador de DM2, o paciente que apresentava elevação dos níveis de glicemia venosa de jejum acima de 126 mg/dL em duas ou mais ocasiões, glicemia venosa 2 horas pós sobrecarga com 75 gramas de glicose acima de 200 mg/dL ou glicemia venosa ao acaso acima de 200 mg/dL associada a sintomas de diabetes. Além disso, foi considerado portador de DM2, o indivíduo em tratamento farmacológico para diabetes. Foi considerado portador de glicemia de jejum alterada, o paciente que apresentava glicemia venosa de jejum entre 100 e 126 mg/dL (SBD, 2009). A presença de resistência à insulina foi avaliada pela determinação do HOMA-IR, sendo adotado o valor de 2,71 para o diagnóstico desta condição.

Acantose nigricante foi definida pela presença de espessamento e hiperpigmentação cutânea, localizada em região cervical, axilar, inguinal ou outras regiões intertriginosas (SCHWARTZ, 1994).

O diagnóstico de SM foi realizado pelos critérios propostos pelo NCEP-ATPIII (2002), que exigem a presença de três ou mais das seguintes alterações: circunferência abdominal maior que 88 cm em mulheres ou maior que 102 cm em homens, glicemia de jejum maior ou igual a 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de DM2; pressão arterial maior ou igual a 130 x 85 mmHg ou uso de terapia para HAS; níveis de triglicérides maiores ou iguais a 150 mg/dL ou uso de terapia para hipertrigliceridemia; e HDL < 50 mg/dL em mulheres ou < 40 mg/dL em homens ou uso de terapia para HDL baixo. Para fins de comparação, também foi avaliada a frequência de SM de acordo com os critérios da IDF (2005), quais sejam: presença de obesidade central, determinada de acordo com origem étnica, sendo adotado para sul-americanos o ponto de corte de CA um valor maior ou igual a 90 cm para homens e maior ou igual a 80 cm para mulheres, associada a dois ou mais dos seguintes critérios: glicemia de jejum maior ou igual a 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de DM2; pressão arterial maior ou igual a 130 x 85 mmHg ou uso de terapia para HAS; níveis de triglicérides maiores ou iguais a 150 mg/dL ou uso de terapia para hipertrigliceridemia; e HDL < 50 mg/dL em mulheres ou < 40 mg/dL em homens ou uso de terapia para HDL baixo. Foi considerada medida de CA aumentada os pontos de corte adotados pelo NCEP-ATPIII, quais sejam: CA > 102 em homens e > 88 cm em mulheres. Foi considerada RCQ aumentada os pontos de corte de 0,90 para homens e 0,85 para mulheres (OMS, 1999).

Ainda em acordo com o NCEP-ATPIII (2002), foram adotadas as seguintes definições para a categorização do padrão de dislipidemia:

- a) hipercolesterolemia: CT > 200 mg/dL;
- b) HDL baixo: HDL < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres;
- c) hipertrigliceridemia: TG > 150 mg/dL.

Os pacientes em uso de estatinas ou fibratos também foram considerados portadores de dislipidemia.

O estado nutricional foi definido de acordo com o valor do IMC em consonância com a OMS (1995), sendo:

- a) baixo peso: IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>;
- b) peso normal: IMC = 18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup>;
- c) sobrepeso: IMC = 25,0 a 29,9 Kg/m<sup>2</sup>;
- d) obesidade grau I: IMC = 30,0 e 34,9 Kg/m<sup>2</sup>;

- e) obesidade grau II:  $IMC = 35,0$  a  $39,9 \text{ Kg/m}^2$ ;
- f) obesidade grau III:  $IMC \geq 40,0 \text{ Kg/m}^2$ .

Na pesquisa, foram considerados hipertensos os indivíduos que apresentaram os seguintes critérios:

- a) média de duas ou mais leituras de PA sistólica  $\geq 140 \text{ mmHg}$  e/ou PA diastólica  $\geq 90 \text{ mmHg}$ , realizadas com o paciente sentado adequadamente, medidas em duas ou mais consultas médicas durante o acompanhamento ambulatorial, de acordo com as recomendações presentes no documento *The Seventh of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (2003);
- b) tratamento farmacológico para HAS;
- c) auto-relato de HAS.

A avaliação do risco cardiovascular foi realizada pelo ERF, apresentado no anexo A (WILSON *et al.*, 1998).

Lipodistrofia foi diagnosticada pela presença simultânea dos dois critérios seguintes: a) relato pelo próprio paciente de alterações na distribuição de gordura corporal, surgidas a partir do momento do diagnóstico da infecção por HIV; e b) detecção dessas alterações pelo médico, em exame clínico dirigido. As alterações da distribuição de gordura corporal consideradas neste estudo foram: lipohipertrofia (acúmulo de gordura em tronco e/ou abdome, mamas, região cervical posterior – “giba de búfalo”, lipomas) e lipoatrofia periférica (perda de tecido adiposo em face, membros inferiores e/ou superiores, nádegas ou mamas) (CAAR *et al.*, 2003).

## 5.6 Coleta de Dados

### 5.6.1 Avaliação clínica

Todos os indivíduos foram submetidos a uma avaliação médica, onde foram abordados os seguintes quesitos: sexo, idade, tempo e estadiamento da doença, terapia utilizada atual ou previamente (por no mínimo 3 meses), sintomas de DM2 ou outras endocrinopatias, antecedentes pessoais ou familiares de DM2, HAS, dislipidemia, obesidade, DCV, uso de outras medicações, tabagismo e prática de atividade física. Além disso, foi realizado exame físico direcionado para o objetivo do estudo, onde foram avaliados os dados antropométricos: peso e altura para determinação do IMC, CA, CQ, CCerv, CB, CCoxa e RCQ; e a presença de acantose nigricante. Os dados foram registrados em instrumento

específico, sendo, para isso, utilizado um formulário (Apêndice D), que foi preenchido buscando-se registrar os dados de cada caso incluído, para posterior transferência para banco de dados informatizado.

As medidas antropométricas foram realizadas em ortostase, pelo mesmo examinador. Os parâmetros avaliados e o método de obtenção das medidas estão detalhados abaixo:

- a) peso em jejum, após micção, com roupas leves e sem calçados, em balanças calibradas a cada 0,1kg;
- b) estatura sem calçados em estadiômetro calibrado a cada 0,1cm;
- c) cálculo do IMC a partir do peso e estatura;
- d) circunferência abdominal, medida no ponto médio entre a última costela e a espinha ilíaca anterior, com fita métrica calibrada a cada 0,1cm, numa posição paralela ao chão;
- e) circunferência do quadril, medida na região de maior perímetro da região glútea (ao nível do trocânter maior), com fita métrica calibrada a cada 0,1cm, numa posição paralela ao chão;
- f) cálculo da RCQ, a partir da medida da circunferência abdominal e da circunferência do quadril;
- g) circunferência cervical, medida ao nível da margem superior da cartilagem tireóide com fita métrica calibrada a cada 0,1cm;
- h) circunferência braquial, medida no ponto médio entre o acrômio e o olécrano do braço não-dominante, com fita métrica calibrada a cada 0,1cm;
- i) circunferência da coxa, medida com uma fita métrica calibrada a cada 0,1cm, no ponto médio entre a região inguinal e o joelho.

A pressão arterial foi mensurada duas vezes por método auscultatório, com instrumento validado e adequadamente calibrado, com manguito de tamanho adequado (balão do manguito envolvendo, no mínimo 80% do braço), realizada com os pacientes sentados tranquilamente, por no mínimo cinco minutos, em uma cadeira, com os pés apoiados no chão e o braço apoiado ao nível do coração.

#### 5.6.2 Exames laboratoriais

Foram realizadas coletas de amostras de sangue (15ml por coleta) para determinações séricas de glicose de jejum, insulina basal, CT, HDL, triglicerídeos. Estas

análises laboratoriais foram realizadas no próprio laboratório do HSJ, com exceção das dosagens de insulina e glicose de jejum, que foram realizadas no LabPasteur – Diagnósticos da América (LP – DASA). Além disso, foram determinadas a contagem de CD4+ e a carga viral do HIV (CVHIV), realizadas no Laboratório Central do Estado do Ceará (LACEN/CE).

Todas as amostras de sangue foram devidamente identificadas e colhidas em jejum de 12 horas no laboratório do HSJ e depois centrifugadas a 3000 rpm por 10 minutos para a separação do soro ou plasma. Após acondicionamento do soro/plasma em alíquotas, as amostras foram armazenadas (-20 °C) até a realização das análises.

Os testes laboratoriais foram realizados em sistema automatizado, segundo as seguintes metodologias:

- a) CT: método colorimétrico enzimático – aparelho Cobas Integra 400 - ROCHE;
- b) HDL: método colorimétrico enzimático – aparelho Cobas Integra 400 - ROCHE;
- c) triglicerídeos: método colorimétrico enzimático – aparelho Cobas Integra 400 - ROCHE;
- d) glicose: método colorimétrico enzimático – aparelho Modular E170 - ROCHE;
- e) insulina: eletroquimioluminescência – aparelho Modular E170 - ROCHE;
- f) contagem de linfócitos CD4+: imunofenotipagem por citometria de fluxo – aparelho Facscalibur - Multitest;
- g) CVHIV: reação em cadeia de polimerase com transcriptase reversa – b-DNA Kit HIV 3.0 RNA.

Os seguintes exames foram realizados a partir de cálculos, conforme descrito:

- a)  $LDL \text{ (mg/dL)} = CT \text{ (mg/dL)} - HDL \text{ (mg/dL)} - \text{triglicerídeos (mg/dL)}/5$  (Equação de Friedwald);
- b)  $\text{Colesterol não-HDL (mg/dL)} = CT \text{ (mg/dL)} - HDL \text{ (mg/dL)}$ ;
- c)  $HOMA-IR = [Glicemia \text{ de jejum (mg/dL)} / 18 \times \text{Insulina basal (uUI/mL)}] / 22,5$ ;

## 5.7 Análise Estatística

Para facilitar a análise e visualização dos dados, estes foram organizados e agrupados de acordo com o objetivo do estudo e dispostos em tabelas e gráficos, elaborados nos programas *Microsoft Excel* versão 2007 (*Microsoft Co, United States of America - USA*). As variáveis foram descritas conforme o tipo: se quantitativas contínuas, por meio de média e desvio padrão da média (DP); e se qualitativas através de proporções.

A seguir, os dados foram submetidos à análise estatística, sendo utilizado para esse fim, o programa *Stata*<sup>TM</sup>, versão 9.1 (*Statistics / Data Analysis, USA*). Para se verificar a normalidade das variáveis, foi utilizado o teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Para comparação de médias entre os grupos, foi utilizado teste *t de Student* para as variáveis com distribuição normal e teste de *Mann-Whitney* para as variáveis que não exibiram normalidade. Para as análises das correlações entre as variáveis contínuas foi utilizada correlação linear de *Spearman*. Os testes utilizados para a análise de associações entre variáveis categóricas foram o qui-quadrado e o teste exato de *Fisher*. Para verificar o efeito de possíveis variáveis confundidoras ou interativas sobre as medidas de associação entre as demais variáveis do estudo, foi realizada análise estratificada, sendo utilizado o teste de  $X^2$  *Mantel-Haenszel*. O nível de significância estatística adotado para todos os testes foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

## **5.8 Aspectos Éticos**

Este estudo respeitou os preceitos éticos da pesquisa em seres humanos e não apresentou qualquer possibilidade de danos à dimensão física, biológica, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer fase da pesquisa ou decorrente dela. Os resultados dos exames laboratoriais obtidos por esta pesquisa estão prontamente disponibilizados para o médico assistente e também estão à disposição do paciente. Serão tomados todos os cuidados no sentido de preservar, em qualquer situação, a identidade e a privacidade dos indivíduos incluídos neste estudo. Cada paciente teve informações detalhadas sobre os procedimentos, riscos e benefícios, e somente foram incluídos no protocolo após Consentimento Livre Esclarecido (Apêndice E). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HSJ, sob protocolo nº 14/2009 e assume perante o mesmo o compromisso de seguir fielmente os preceitos éticos contidos nas diretrizes e normas de pesquisa da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

## **5.9 Conflitos de Interesse**

Não existiram conflitos de interesse envolvidos nesta pesquisa.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Análise Descritiva da Amostra

No período de janeiro a maio de 2010 foram convidados a participar do estudo, 160 pacientes que tinham consultas agendadas com infectologistas do Ambulatório de HIV/Aids do Hospital São José de Doenças Infecciosas. Destes, cinco se recusaram a participar e onze não foram incluídos por apresentarem algum dos critérios de exclusão: quatro pacientes com diagnóstico de distúrbios metabólicos previamente à infecção pelo HIV, duas pacientes gestantes, dois pacientes em uso de glicocorticóides, três com co-infecção HIV/hepatite C e quatro por não apresentarem nos prontuários informações suficientes para a coleta dos dados. Ao final, foram incluídos 144 indivíduos com infecção pelo HIV/Aids, sendo 104 pacientes em TARV e 40 pacientes sem uso de TARV. Para o grupo controle, foram selecionados aleatoriamente 95 indivíduos sem infecção pelo HIV.

Não houve diferença estatisticamente significativa de idade e gênero entre os grupos, assim como para história familiar de distúrbios metabólicos e doenças cardiovasculares em parentes de 1º grau. Houve maior proporção de indivíduos tabagistas no grupo de pacientes com infecção pelo HIV. (Tabela 3).

Tabela 3 – Características sócio-demográficas e epidemiológicas dos pacientes com e sem infecção pelo HIV (n=239). Fortaleza – CE, 2010.

	HIV+		Controle (HIV-)		p
	TARV	Sem TARV			
Tamanho da amostra	144	104	40	95	NA
Idade em anos (média ± DP)	42,1 ± 7,6	42,7 ± 8,3	40,6 ± 5,3	40,7 ± 10,5	NS
Sexo masculino (%)	64,6 (93/144)	64,4 (67/104)	65,0 (26/40)	60,0 (57/95)	NS
HF de DCV <sup>1</sup> (%)	18,1 (26/144)	19,2 (20/104)	15,0 (6/40)	23,2 (22/95)	NS
HF de distúrbios metabólicos <sup>2</sup> (%)	56,2 (81/144)	56,7 (59/104)	55,0 (22/40)	50,5 (48/95)	NS
Tabagismo (%)	24,3* (35/144)	24,0ç (25/104)	25,0£ (10/40)	7,5*ç£ (7/93)	* < 0,001 ç < 0,001 £ < 0,001

Nota: <sup>1</sup> Infarto do miocárdio, revascularização miocárdica ou acidente vascular cerebral em parentes 1º grau (homens com menos de 55 anos e mulheres com menos de 65 anos). <sup>2</sup> Diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, obesidade ou hipertensão arterial em parentes de 1º grau. Teste utilizado: qui-quadrado. Abreviaturas: DP: desvio-padrão; HIV: vírus da imunodeficiência humana; TARV: terapia anti-retroviral; HF: história familiar; DCV: doenças cardiovasculares; NA: não se aplica; NS: não significativa ( $p > 0,050$ ).

No grupo de pacientes com infecção pelo HIV, 9,0% (13/144) faziam uso de anti-hipertensivos, 16,6% (24/144) utilizavam antilipêmicos, sendo 11,1% (16/144) em uso de fibratos e 5,5% (8/144) em uso de estatinas, e 5,5% (8/144) utilizavam antidiabéticos orais, sendo 4,2% (6/144) em uso de metformina e 1,4% (2/144) em uso de sulfoniuréias. No grupo controle, 16,8% (16/95) estavam em uso de anti-hipertensivos, 5,3% (5/95) utilizavam antilipêmicos (estatinas) e 2,1% (2/95) fazia uso de metformina.

Entre os pacientes do subgrupo em uso de TARV, a duração média do diagnóstico da infecção pelo HIV foi maior que no subgrupo sem TARV. O estadiamento dos pacientes, assim como as demais características relacionadas à infecção pelo HIV/Aids estão descritas na tabela 4.

Tabela 4 – Características relacionadas à infecção pelo HIV/Aids no grupo de pacientes infectados pelo HIV (n=144). Fortaleza – CE, 2010.

		HIV+		
			TARV	Sem TARV
Duração média do diagnóstico da infecção pelo HIV em anos (média ± DP)		7,7 ± 5,4	9,9 ± 4,6*	1,8 ± 1,4*
Critérios definidores de Aids (%)		58,3 (84/144)	75,9 (79/104)¢	12,5 (5/40)¢
Duração média do diagnóstico de Aids em anos (média ± DP)		7,4 ± 4,2	7,8 ± 4,0*	0,8 ± 0,2 anos*
Estadiamento CDC93 (%)*	A1	6,9 (10/144)	1,0 (1/104)	22,5 (9/40)
	A2	23,6 (34/144)	14,4 (15/104)	47,5 (19/40)
	A3	7,6 (9/144)	9,6 (8/104)	2,5 (1/40)
	B1	2,8 (4/144)	1,9 (2/104)	5,0 (2/40)
	B2	6,9 (10/144)	5,8 (6/104)	10,0 (4/40)
	B3	10,5 (15/144)	13,5 (14/104)	2,5 (1/40)
	C1	2,1 (3/144)	1,0 (1/104)	5,0 (2/40)
	C2	9,7 (14/144)	11,5 (12/104)	5,0 (2/40)
	C3	29,9 (43/144)	41,3 (43/104)	0 (0/40)

Nota: \*Teste utilizado: Mann-Whitney - diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos com e sem TARV ( $p < 0,001$ ). ¢ Teste utilizado: qui-quadrado - diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos com e sem TARV ( $p < 0,001$ ). Abreviaturas: HIV: vírus da imunodeficiência humana; TARV: terapia anti-retroviral; DP: desvio-padrão; Aids: síndrome da imunodeficiência humana adquirida; CDC: *Centers Diseases for Control and Prevention*.

Entre os pacientes do subgrupo em TARV, a duração média de uso da terapia foi de  $7,8 \pm 4,1$  anos. Com relação às classes das drogas, todos os pacientes haviam sido expostos a ITRNs, 60,6% haviam utilizado ITRNNs, 76,9% haviam sido expostos a IPs e 5,8% haviam utilizado outras classes de ARVs. O tempo médio de exposição à ITRNs foi de  $7,8 \pm 4,1$  anos, à ITRNNs de  $5,0 \pm 2,7$  anos e à IPs de  $5,8 \pm 3,5$  anos. Entre os pacientes em TARV, o esquema atual mais utilizado era composto por 2 drogas da classe dos ITRNs mais uma droga da classe dos IPs; seguido por 2 drogas da classe dos ITRNs mais uma droga da classe dos

ITRNNs. Entre os pacientes em TARV, 62,1% dos pacientes haviam utilizado esquemas com IP potencializado por ritonavir. Na tabela 5 são detalhados os dados relacionados ao uso dos ARVs.

Tabela 5 – Características relacionadas ao uso de ARVs nos pacientes do subgrupo em TARV (n=104), Fortaleza – CE, 2010.

Variáveis		Resultados
Duração da TARV em anos (média ± DP)		7,8 ± 4,1
Esquema ARV atualmente em uso	2 ITRNs + 1 IP (%)	58,6 (61/104)
	2 ITRNs + 1 ITRNN (%)	28,8 (30/104)
	Outros (%)	12,5 (13/104)
Utilização de esquemas com potencialização do ritonavir (%)		62,1 (64/103)
Duração da terapia com ITRNs em anos (média ± DP)		7,8 ± 4,1
Duração da terapia com ITRNNs em anos (média ± DP)		5,0 ± 2,7
Duração da terapia com IPs em anos (média ± DP)		5,8 ± 3,5
Exposição à ITRNs (%) (caracterizada por uso por mais de três meses consecutivos)	Zidovudina (AZT)	92,3 (96/104)
	Lamivudina (3TC)	95,2 (99/104)
	Estavudina (d4T)	44,2 (46/104)
	Didanosina (ddI)	41,3 (43/104)
	Zalcitabina (ddC)	4,8 (5/104)
	Emtricitabina (EMT)	1,0 (1/104)
	Abacavir (ABC)	2,9 (3/104)
	Tenofovir (TDF)	18,3 (19/104)
	Total	100,0 (104/104)
Exposição à ITRNNs (%) (caracterizada por uso por mais de três meses consecutivos)	Efavirenz (EFZ)	45,2 (47/104)
	Nevirapina (NVP)	19,2 (20/104)
	Total	60,6 (63/104)
Exposição à IPs (%) (caracterizada por uso por mais de três meses consecutivos)	Lopinavir (LPV)	44,2 (46/104)
	Atazanavir (ATV)	32,7 (34/104)
	Indinavir (IDV)	13,5 (14/104)
	Ritonavir 1200 mg/dia (RTV)	9,6 (10/104)
	Nelfinavir (NFV)	16,3 (17/104)
	Saquinavir (SQV)	12,5 (13/104)
	Amprenavir (APV)	1,9 (2/104)
	Darunavir (DRV)	4,1 (5/104)
	Total	76,9 (80/104)
Exposição a outras classes de ARVs (%)	Raltegravir (RAL) – inibidor da integrase	4,8 (5/104)
	Enfuvirtida (T20) – inibidor de fusão	3,8 (4/104)
	Total	5,8 (6/104)

Abreviaturas: ARVs: anti-retrovirais; TARV: terapia anti-retroviral; DP: desvio-padrão; ITRNs: inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeos; ITRNNs: inibidores da transcriptase reversa não-análogos dos nucleosídeos; IPs: inibidores da protease.

Apresentavam carga viral indetectável 64,3% do total de pacientes com infecção pelo HIV e 88,3% dos pacientes do subgrupo em TARV. Apenas um paciente sem tratamento tinha carga viral indetectável (2,5%; 1/40). Houve diferença estatisticamente significativa entre a contagem de CD4+ ao diagnóstico e ao nadir nos subgrupos com e sem TARV, mas não houve diferença entre os subgrupos para contagem de linfócitos CD4+ atual ( $554,4 \pm 280,8$  céls/mm<sup>3</sup> versus  $557,1 \pm 285,8$  céls/mm<sup>3</sup>, respectivamente). As médias de contagem de linfócitos CD4+ e a proporção de pacientes distribuídas por categorias de CD4+ ao diagnóstico e ao nadir estão descritas na tabela 6.

Tabela 6 – Parâmetros relacionados à imunidade celular no grupo de pacientes com infecção pelo HIV (n=104). Fortaleza – CE, 2010.

	HIV+		
		TARV	Sem TARV
Contagem de linfócitos CD4+ ao diagnóstico em céls/mm <sup>3</sup> (média ± DP)‡	350,1 ± 263,3	274,3 ± 213,6	550,2 ± 279,3
CD4+ ao diagnóstico < 200 céls/mm <sup>3</sup> (%)*	34,5 (49/142)	45,6 (47/103)	5,1 (2/39)
CD4+ ao diagnóstico < 350 céls/mm <sup>3</sup> (%)*	21,8 (31/142)	24,3 (25/103)	15,4 (6/39)
CD4+ ao diagnóstico entre 350 e 500 céls/mm <sup>3</sup> (%)*	20,4 (29/142)	13,6 (14/103)	38,5 (15/39)
CD4+ ao diagnóstico > 500 céls/mm <sup>3</sup> (%)*	23,2 (33/142)	16,5 (17/103)	41,0 (16/41)
Contagem de linfócitos CD4+ ao nadir em céls/mm <sup>3</sup> (média ± DP)‡	270,7 ± 241,8	163,4 ± 108,2	543,1 ± 273,1
CD4+ ao nadir < 200 céls/mm <sup>3</sup> (%)*	49,3 (68/138)	66,7 (66/99)	5,1 (2/39)
CD4+ ao nadir < 350 céls/mm <sup>3</sup> (%)*	73,9 (102/138)	95,0 (94/99)	20,5 (8/39)
CD4+ ao nadir entre 350 e 500 céls/mm <sup>3</sup> (%)*	13,8 (19/138)	4,0 (4/99)	38,5 (15/99)
CD4+ ao nadir > 500 céls/mm <sup>3</sup> (%)*	12,3 (17/138)	1,0 (1/99)	41,0 (16/39)

Nota: ‡ Teste utilizado: Mann-Whitney - diferença estatisticamente significativa entre subgrupos em TARV e sem TARV ( $p < 0,001$ ). \* Teste utilizado: qui-quadrado - diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos com e sem TARV ( $p < 0,001$ ). Abreviaturas: DP: desvio-padrão; HIV: vírus da imunodeficiência humana; TARV: terapia anti-retroviral.

## 6.2 Análise dos Parâmetros Antropométricos e Outros Dados do Exame Físico

Houve menor frequência de sobrepeso, obesidade e medida de CA aumentada no grupo com infecção pelo HIV em relação ao controle. Não houve diferença entre a proporção de pacientes com RCQ aumentada dos diferentes grupos. Acantose nigricante foi observada

mais freqüentemente nos pacientes com infecção pelo HIV e em TARV. A freqüência destes achados nos grupos com e sem infecção pelo HIV e nos subgrupos com e sem TARV está detalhada na tabela 7.

Tabela 7 – Prevalência de baixo peso, sobrepeso, obesidade, medida de CA e RCQ aumentadas e acantose nigricante nos pacientes com e sem infecção pelo HIV (n=239). Fortaleza – CE, 2010.

	HIV+		Controle (HIV-)		p
		TARV	Sem TARV		
Baixo peso (%)	6,9* (10/144)	5,8 $\phi$ (6/104)	10,0 $\pounds$ (4/40)	1,0* $\phi$ $\pounds$ (1/95)	* = 0,010 $\phi$ = 0,030 $\pounds$ = 0,006
Peso normal (%)	52,8* (76/144)	57,7 $\phi$ $\pounds$ (60/104)	40,0 $\pounds$ (16/40)	29,5* $\phi$ (28/95)	* < 0,001 $\phi$ < 0,001 $\pounds$ = 0,056
Sobrepeso (%)	26,4* (38/144)	24,0 $\phi$ (25/104)	32,5 (13/40)	37,9 $\phi$ (36/95)	* = 0,020 $\phi$ = 0,010
Obesidade (%)	13,2* (19/144)	11,5 $\phi$ (12/104)	17,5 $\pounds$ (7/40)	32,6* $\phi$ $\pounds$ (31/95)	* < 0,001 $\phi$ < 0,001 $\pounds$ = 0,030
Medida de CA aumentada <sup>1</sup> (%)	25,3* (36/142)	18,6 $\phi$ $\pounds$ (19/102)	42,5 $\pounds$ (17/40)	42,1* $\phi$ (40/95)	* < 0,003 $\phi$ < 0,001 $\pounds$ < 0,001
RCQ aumentada <sup>2</sup> (%)	74,6 (103/138)	73,0 (73/100)	78,9 (30/38)	74,5 (70/94)	NS
Acantose nigricante (%)	14,6* (21/144)	17,3 $\phi$ $\pounds$ (18/104)	7,5 $\phi$ (3/40)	4,2* $\pounds$ (4/95)	* = 0,010 $\phi$ = 0,060 $\pounds$ = 0,001

Nota: <sup>1</sup>  $\geq 102$  cm em homens e  $\geq 88$  cm em mulheres; <sup>2</sup>  $> 0,90$  em homens e  $> 0,85$  em mulheres. Teste utilizado: qui-quadrado. Abreviaturas: HIV: vírus da imunodeficiência humana; TARV: terapia anti-retroviral; CA: circunferência abdominal; RCQ: relação cintura-quadril; NS: não significativa ( $p > 0,050$ ).

Houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de peso e IMC dos pacientes infectados pelo HIV *versus* controle, mas não entre os pacientes dos subgrupos com e sem TARV. Entre os pacientes com HIV, apresentaram menores médias de IMC aqueles que tinham critérios definidores de Aids ( $p=0,032$ ), que haviam sido expostos a estavudina ( $p < 0,001$ ), à efavirenz ( $p=0,003$ ) e que apresentavam lipomatofia subcutânea ( $p=0,001$ ).

A medida da circunferência do abdome foi menor nos pacientes infectados pelo HIV *versus* controle. Nos pacientes com infecção pelo HIV com medida de CA aumentada, foram encontradas maiores médias de peso ( $p < 0,001$ ) e IMC ( $p < 0,001$ ) e menores médias de idade ( $p=0,038$ ) e duração da infecção pelo HIV ( $p=0,027$ ). Ainda neste grupo, medida de CA aumentada foi associada positivamente com sexo feminino ( $p < 0,001$ ), acantose nigricante ( $p < 0,001$ ), lipohipertrofia ( $p < 0,001$ ), resistência à insulina ( $p=0,044$ ) e diagnóstico de SM

( $p < 0,001$ ). Foi observada associação negativa da medida de CA com presença de critérios definidores de Aids ( $p = 0,020$ ), uso de TARV ( $p = 0,004$ ), uso de zidovudina ( $p = 0,05$ ), estavudina ( $p < 0,001$ ), lamivudina ( $p = 0,020$ ), efavirenz ( $p = 0,001$ ), atazanavir ( $p = 0,007$ ) e presença de lipoatrofia ( $p = 0,001$ ). Após ajuste para peso e IMC, estas variáveis permaneceram associadas de forma independente à redução da medida de CA.

Entre os pacientes com infecção pelo HIV, RCQ aumentada foi associada positivamente a IMC acima de  $25 \text{ kg/m}^2$  ( $p < 0,001$ ), à presença de acantose ( $p = 0,055$ ), SM ( $p = 0,009$ ) e lipohipertrofia ( $p = 0,011$ ).

Houve forte correlação positiva de peso e IMC com todas as medidas das circunferências corporais ( $p < 0,001$ ;  $r > 0,40$ ). As médias das medidas antropométricas dos pacientes dos diferentes grupos estão apresentadas nas tabelas 8.

Tabela 8 – Medidas antropométricas dos pacientes com e sem infecção pelo HIV (n=239). Fortaleza – CE, 2010.

	HIV+		Controle (HIV-)		P
	TARV	Sem TARV			
Peso em Kg (média ± DP)	65,1 ± 12,9*	64,8 ± 12,5 $\zeta$	65,8 ± 14,1 $\text{£}$	71,7 ± 15,2* $\zeta\text{£}$	* = 0,001 $\zeta$ = 0,001 $\text{£}$ = 0,070
IMC em kg/m <sup>2</sup> (média ± DP)	24,2 ± 7,6*	24,0 ± 4,5 $\zeta$	24,8 ± 4,8 $\text{£}$	27,5 ± 4,6* $\zeta\text{£}$	* < 0,001 $\zeta$ < 0,001 $\text{£}$ < 0,001
CA em cm (média ± DP)	88,1 ± 10,9*	87,7 ± 10,7 $\zeta$	89,3 ± 11,7 $\text{£}$	94,2 ± 11,2* $\zeta\text{£}$	* < 0,001 $\zeta$ < 0,001 $\text{£}$ < 0,01
CQ em cm (média ± DP)	94,9 ± 8,7*	94,9 ± 8,9 $\zeta$	94,7 ± 8,1 $\text{£}$	102,6 ± 8,6* $\zeta\text{£}$	* < 0,001 $\zeta$ < 0,001 $\text{£}$ < 0,001
RCQ (média ± DP)	0,92 ± 0,07	0,92 ± 0,06	0,92 ± 0,09	0,91 ± 0,06	NS

Nota: Teste para comparação de médias da CA: *t de Student* e para as demais médias: Mann-Whitney. Abreviaturas: DP: desvio-padrão; HIV: vírus da imunodeficiência humana; TARV: terapia anti-retroviral; IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; CQ: circunferência do quadril; RCQ: relação cintura-quadril.

As medidas das circunferências braquial, crural e cervical foram menores no subgrupo de pacientes em TARV *versus* controle, com significância estatística para todas as determinações, conforme demonstrado na tabela 9.

Tabela 9 – Circunferências braquial, crural e cervical dos pacientes do subgrupo em TARV e do grupo controle (n=199), Fortaleza-CE, 2010.

	HIV+ em TARV	Controle (HIV-)	P
Circunferência do braço em cm (média ± DP)	27,3 ± 3,8*	29,8 ± 3,7*	* < 0,001
Circunferência da coxa em cm (média ± DP)	46,8 ± 5,9*	50,8 ± 5,4*	* < 0,001
Circunferência cervical em cm (média ± DP)	35,6 ± 3,5*	37,1 ± 3,7*	* < 0,001

Nota: Teste para comparação de médias da circunferência cervical: *t de Student* e para as demais médias: Mann-Whitney. Abreviaturas: DP: desvio-padrão; HIV: vírus da imunodeficiência humana; TARV: terapia anti-retroviral.

Nos pacientes em TARV, a medida da circunferência do braço foi associada positivamente à presença de glicemia de jejum  $\geq 100$  mg/dL ( $p=0,027$ ), resistência à insulina ( $p=0,031$ ), hipertrigliceridemia ( $p=0,026$ ) e acantose ( $p=0,002$ ); e foi associada negativamente com presença de lipoatrofia ( $p=0,004$ ), uso de estavudina ( $p=0,039$ ) e efavirenz ( $p=0,023$ ).

Ainda no subgrupo em TARV, a medida da circunferência da coxa foi associada positivamente ao sexo feminino ( $p=0,008$ ), à presença de acantose ( $p=0,024$ ), resistência à insulina ( $p=0,009$ ), HDL baixo ( $p=0,017$ ) e SM ( $p<0,001$ ); e associada negativamente com o estadiamento da infecção ( $p=0,048$ ), presença de lipoatrofia ( $p<0,001$ ), risco cardiovascular estimado pelo ERF  $> 10\%$  em 10 anos ( $p=0,022$ ), uso de estavudina ( $p<0,001$ ) e indinavir ( $p=0,019$ ).

Quanto à circunferência cervical, nos pacientes em TARV, houve associação positiva entre a medida da circunferência cervical e sexo masculino ( $p<0,001$ ), presença de DM2 ( $p=0,021$ ), glicemia de jejum  $\geq 100$  mg/dL ( $p=0,003$ ), hipertrigliceridemia ( $p<0,001$ ), HAS ( $p=0,005$ ), resistência à insulina ( $p=0,001$ ), SM ( $p<0,001$ ), lipohipertrofia ( $p=0,007$ ), risco cardiovascular estimado pelo ERF  $> 10\%$  em 10 anos ( $p=0,016$ ) e uso de indinavir ( $p=0,022$ ); e houve associação negativa com uso de ITRNNs ( $p=0,035$ ), estavudina ( $p=0,014$ ) e efavirenz ( $p=0,022$ ).

### 6.3 Análise dos Parâmetros Metabólicos e Laboratoriais

Quanto à prevalência de distúrbios metabólicos, DM2, resistência à insulina, HDL baixo e hipertrigliceridemia foram mais freqüentes nos pacientes com infecção pelo HIV *versus* controle, como demonstrado nos gráficos 4 a 7.

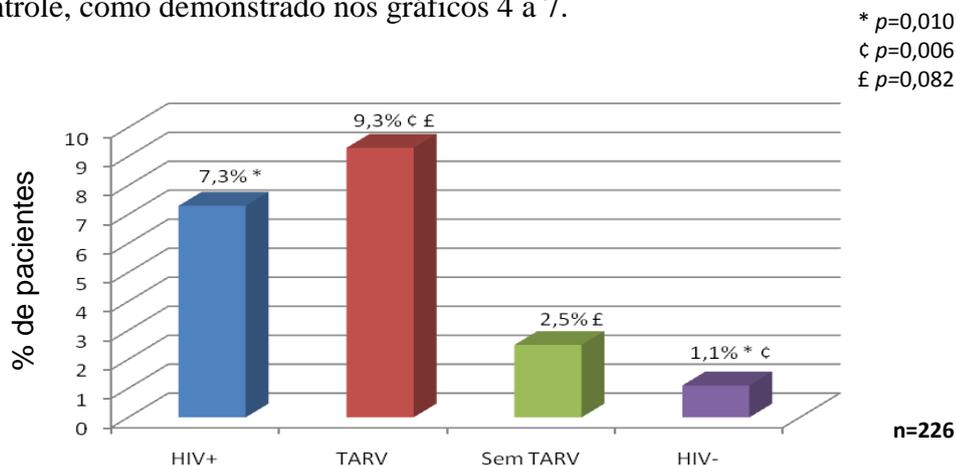


Gráfico 4 - Prevalência de Diabetes Mellitus tipo 2 nos pacientes com e sem infecção pelo HIV e nos subgrupos com e sem TARV (n=226).

Nota: Teste utilizado: qui-quadrado. Abreviaturas: HIV: vírus da imunodeficiência humana; TARV: terapia anti-retroviral; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

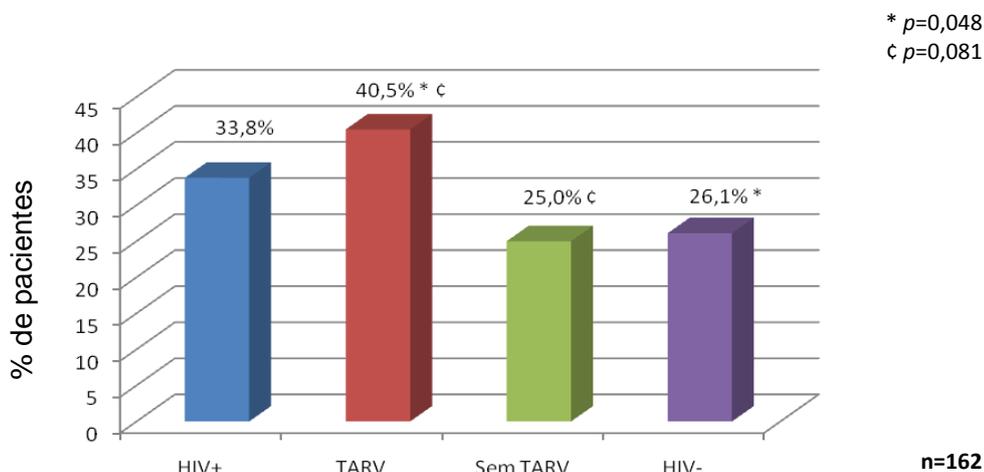


Gráfico 5 - Prevalência de Resistência à Insulina detectada por HOMA-IR > 2,71 nos pacientes com e sem infecção pelo HIV e nos subgrupos com e sem TARV (n=162).

Nota: Teste utilizado: qui-quadrado. Abreviaturas: HIV: vírus da imunodeficiência humana; TARV: terapia anti-retroviral; HOMA-IR: Modelo de Avaliação da Homeostase – Resistência à Insulina.

No grupo com infecção pelo HIV, DM2 foi associado de forma estatisticamente significativa com o uso de estavudina ( $p=0,040$ ). Glicemia de jejum  $\geq 100$  mg/dL foi associada de maneira estatisticamente significativa com medida de CA aumentada ( $p=0,004$ ), RCQ elevada ( $p=0,030$ ), estadiamento da infecção pelo CDC93 ( $p=0,010$ ) e uso de ritonavir

( $p=0,030$ ). Os pacientes com DM2 apresentaram maiores médias de idade ( $p=0,050$ ), ao passo que aqueles com glicemia de jejum  $\geq 100$  mg/dL exibiram maiores médias de idade ( $p=0,040$ ) e peso ( $p=0,026$ ). Neste mesmo grupo, resistência à insulina foi associada à presença de medida de CA aumentada ( $p=0,044$ ), acantose ( $p=0,012$ ), SM ( $p=0,009$ ) e LAHIV ( $p=0,046$ ). Além disso, entre aqueles com HOMA-IR  $> 2,71$  foram observadas maiores médias de peso ( $p=0,006$ ) e IMC ( $p=0,005$ ).

Hipertrigliceridemia foi associada com sexo masculino ( $p=0,050$ ), RCQ elevada ( $p=0,020$ ), medida de CA aumentada ( $p=0,006$ ), estadiamento da infecção pelo CDC93 ( $p=0,002$ ), uso de TARV ( $p=0,030$ ), IPs ( $p=0,002$ ), esquema com IP potencializado por ritonavir ( $p=0,007$ ), indinavir ( $p=0,040$ ), estavudina ( $p=0,010$ ), didanosina ( $p=0,040$ ) e presença de lipoatrofia ( $p=0,040$ ). Os pacientes com hipertrigliceridemia apresentaram maiores médias de peso ( $p=0,010$ ), IMC ( $p=0,050$ ), duração da infecção pelo HIV ( $p=0,003$ ), tempo de exposição à TARV ( $p=0,007$ ) e duração da terapia com IPs ( $p=0,020$ ).

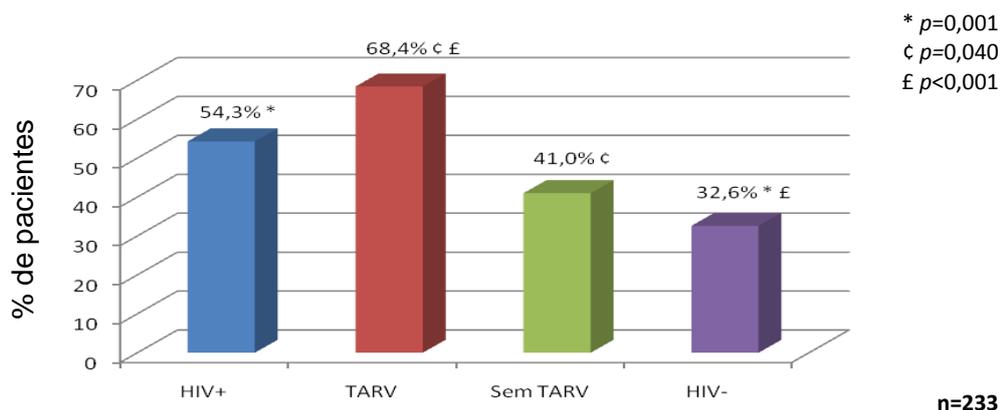


Gráfico 6 - Prevalência de hipertrigliceridemia nos pacientes com e sem infecção pelo HIV e nos subgrupos com e sem TARV (n=233).

Nota: Teste utilizado: qui-quadrado. Abreviaturas: HIV: vírus da imunodeficiência humana; TARV: terapia anti-retroviral.

Foi encontrada uma elevada prevalência de HDL baixo em todos os grupos, especialmente entre os pacientes com infecção pelo HIV, independentemente do uso de TARV. Na análise univariada, apenas infecção pelo HIV foi associada de forma estatisticamente significativa com redução de HDL. A prevalência de HDL baixo nos diferentes grupos está demonstrada no gráfico a seguir.

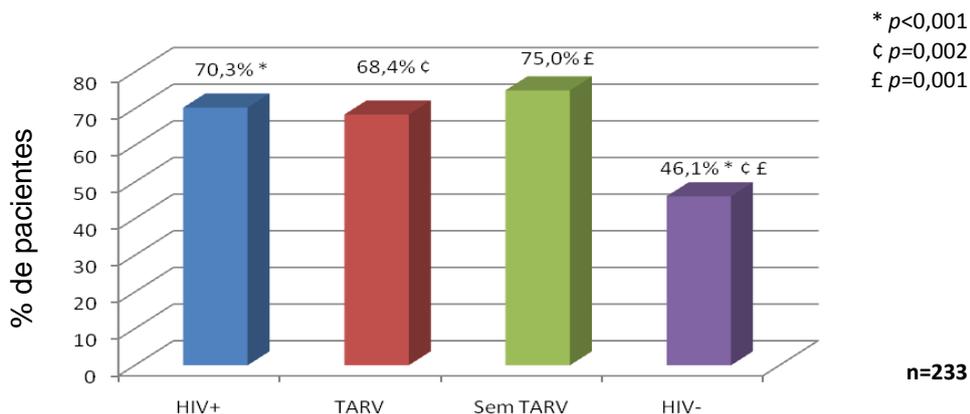


Gráfico 7 - Prevalência de HDL-colesterol baixo nos pacientes com e sem infecção pelo HIV e nos subgrupos com e sem TARV (n=233).

Nota: Teste utilizado: qui-quadrado. Abreviaturas: HIV: vírus da imunodeficiência humana; TARV: terapia anti-retroviral; HDL: lipoproteína de alta densidade.

A prevalência dos demais distúrbios metabólicos está detalhada na tabela 10.

Tabela 10 – Prevalência de distúrbios metabólicos nos pacientes com e sem infecção pelo HIV (n=239). Fortaleza – CE, 2010.

	HIV+		Controle HIV-		p
	TARV	Sem TARV	TARV	Sem TARV	
Glicemia de jejum alterada (de 100 a 126 mg/dL) (%)	24,8 (34/137)	25,8 (25/97)	22,5 (9/40)	31,5 (28/89)	NS
Hipercolesterolemia (CT > 200 m/dL) (%)	30,4 (42/138)	33,7 (33/98)	22,5£ (9/40)	36,7£ (33/90)	£ = 0,050
Colesterol LDL aumentado (%)					
> 100 mg/dL	49,6* (63/127)	50,6 (44/87)	47,5£ (19/40)	60,0*£ (54/90)	* = 0,060 £ = 0,060
> 130 mg/dL	22,8 (29/127)	25,3 (22/87)	17,5 (7/40)	26,7 (24/90)	NS
> 160 mg/dL	4,7 (6/127)	5,7 (5/87)	2,5£ (1/40)	10,0£ (9/90)	£ = 0,060
> 190 mg/dL	1,6 (2/127)	2,3 (2/87)	0 (0/40)	1,1 (1/90)	NS
Colesterol não-HDL aumentado (%)					
> 130 mg/dL	55,1 (76/138)	59,2ç (58/98)	45,0ç (18/40)	54,4 (49/90)	ç = 0,060
> 160 mg/dL	31,9 (44/138)	35,7ç (35/98)	22,5ç (9/40)	30,0 (27/90)	ç = 0,060
> 190 mg/dL	13,8 (19/138)	17,3ç (17/98)	5,0ç (2/40)	11,1 (10/90)	ç = 0,020
> 210 mg/dL	5,1 (7/138)	7,1ç (7/98)	0ç (0/40)	5,6 (5/90)	ç = 0,040
HAS (%)	21,5* (31/144)	22,1ç (23/104)	20,0£ (8/40)	40,0*ç£ (38/95)	* = 0,002 ç = 0,003 £ = 0,010

Nota: Teste utilizado: qui-quadrado. Abreviaturas: HIV: vírus da imunodeficiência humana; TARV: terapia anti-retroviral; CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; HAS: hipertensão arterial sistêmica; NS: não significante ( $p>0,050$ )

#### **6.4 Correlações entre Parâmetros Laboratoriais Metabólicos e Medidas de Peso, IMC, Idade e demais Variáveis Relacionadas à Infecção pelo HIV**

Nos pacientes com infecção pelo HIV, houve correlação positiva da glicemia de jejum com idade ( $p=0,021$ ;  $r=0,20$ ) e peso ( $p=0,028$ ;  $r=0,18$ ). Insulinemia em jejum e HOMA-IR apresentaram correlação positiva com peso ( $p=0,009$ ;  $r=0,41$  e  $p=0,003$ ;  $r=0,45$ , respectivamente) e IMC ( $p=0,004$ ;  $r=0,44$  e  $p=0,004$ ;  $r=0,45$ , respectivamente).

Quanto ao perfil lipídico, houve correlação positiva de colesterol total com idade ( $p=0,052$ ;  $r=0,22$ ), duração do diagnóstico da infecção pelo HIV ( $p=0,058$ ;  $r=0,22$ ) e do diagnóstico de Aids ( $p=0,009$ ;  $r=0,29$ ), tempo de exposição à TARV ( $p=0,004$ ;  $r=0,32$ ) e contagem de linfócitos CD4+ atual ( $p<0,001$ ;  $r=0,45$ ).

Correlação positiva também foi encontrada entre colesterol LDL e idade ( $p=0,023$ ;  $r=0,28$ ), duração do diagnóstico da infecção pelo HIV ( $p=0,033$ ;  $r=0,28$ ) e do diagnóstico de Aids ( $p=0,001$ ;  $r=0,38$ ), tempo de exposição à TARV ( $p=0,002$ ;  $r=0,26$ ) e contagem de linfócitos CD4+ atual ( $p<0,001$ ;  $r=0,37$ ).

Para colesterol não-HDL também foi observada correlação positiva com idade ( $p=0,023$ ;  $r=0,26$ ), duração do diagnóstico da infecção pelo HIV ( $p=0,016$ ;  $r=0,27$ ) e do diagnóstico de Aids ( $p=0,015$ ;  $r=0,28$ ), tempo de exposição à TARV ( $p<0,008$ ;  $r=0,38$ ) e contagem de linfócitos CD4+ atual ( $p<0,001$ ;  $r=0,44$ ).

Houve correlação positiva entre HDL e contagem de linfócitos CD4+ atual ( $p<0,001$ ;  $r=0,44$ ); e correlação negativa de HDL com níveis de triglicerídeos ( $p<0,001$ ;  $r=-0,32$ ) e peso corporal ( $p=0,013$ ;  $r=-0,21$ ).

Houve correlação positiva entre níveis de triglicerídeos e tempo de exposição à TARV ( $p=0,049$ ;  $r=0,23$ ), contagem de linfócitos CD4+ atual ( $p<0,001$ ;  $r=0,31$ ), peso ( $p=0,002$ ;  $r=0,25$ ) e IMC ( $p=0,014$ ;  $r=0,21$ ); e houve correlação negativa entre níveis de triglicerídeos e contagem de linfócitos CD4+ ao nadir ( $p=0,033$ ;  $r=-0,32$ ).

Os resultados das análises laboratoriais nos diferentes grupos estão detalhados na tabela 11.

Tabela 11 – Parâmetros laboratoriais metabólicos dos pacientes com e sem infecção pelo HIV (n=239), Fortaleza – CE, 2010.

	HIV+		Controle (HIV-)		p
	TARV	Sem TARV			
Glicemia de jejum em mg/dL (média ± DP)	97,4 ± 20,3	98,9 ± 23,0	93,5 ± 10,6	93,7 ± 11,4	NS
Insulina de jejum em mUI/mL (média ± DP)	10,0 ± 5,7	10,5 ± 5,8 $\phi$	9,4 ± 5,7	8,7 ± 5,6 $\phi$	$\phi = 0,064$
HOMA-IR (média ± DP)	2,57 ± 2,32	2,89 ± 2,87 $\phi$	2,15 ± 1,22	2,08 ± 1,42 $\phi$	$\phi = 0,052$
Colesterol total em mg/dL (média ± DP)	179,7 ± 45,6	184,9 ± 47,1 $\phi$	166,6 ± 39,6 $\phi$ £	188,8 ± 41,3£	$\phi = 0,077$ £ = 0,015
Colesterol LDL em mg/dL (média ± DP)	103,6 ± 35,7	106,2 ± 35,4	97,8 ± 36,1£	112,7 ± 35,7£	£ = 0,049
Colesterol não-HDL em mg/dL (média ± DP)	141,1 ± 44,2	147,0 ± 44,7 $\phi$	126,4 ± 40,0 $\phi$	141,9 ± 41,4	$\phi = 0,030$
Colesterol HDL em mg/dL (média ± DP)	38,9 ± 11,3*	38,5 ± 11,0 $\phi$	40,3 ± 12,0£	47,0 ± 14,3* $\phi$ £	* < 0,001 $\phi$ < 0,001 £ = 0,004
Triglicerídeos em mg/dL (média ± DP)	195,1 ± 141,7*	216,2 ± 159,1 $\phi$ £	141,5 ± 55,4 $\phi$	143,2 ± 80,1*£	* = 0,002 $\phi = 0,020$ £ < 0,001

Nota: Teste utilizado: Mann-Whitney. Abreviaturas: HIV: vírus da imunodeficiência humana; TARV: terapia anti-retroviral; HOMA-IR: Modelo de Avaliação da Homeostase – Resistência à Insulina; CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; NS: não significativa ( $p > 0,050$ ).

### 6.5 Correlações entre Medidas das Circunferências Corporais e Parâmetros Laboratoriais Metabólicos

Entre os pacientes com infecção pelo HIV em uso de TARV, observou-se correlação positiva estatisticamente significativa da glicemia de jejum com CCerv ( $p = 0,001$ ;  $r = 0,32$ ) e RCQ ( $p = 0,009$ ;  $r = 0,26$ ), mas não entre glicemia de jejum e medida de CA, CB e CCoxa ( $p > 0,050$ ;  $r < 0,20$ ). Nos pacientes do grupo controle, houve correlação positiva estatisticamente significativa da glicemia de jejum com CA ( $p = 0,009$ ;  $r = 0,69$ ), CB ( $p = 0,015$ ;  $r = 0,26$ ) e CCerv ( $p = 0,040$ ;  $r = 0,22$ ).

Nos pacientes em TARV, houve correlação negativa estatisticamente significativa de HDL com CCerv ( $p = 0,002$ ;  $r = -0,31$ ), mas não entre as outras medidas corporais. Nos pacientes do grupo controle, HDL foi correlacionado negativamente com CA ( $p < 0,001$ ;  $r = -0,41$ ), CB ( $p = 0,006$ ;  $r = -0,35$ ), CCerv ( $p < 0,001$ ;  $r = -0,56$ ) e RCQ ( $p < 0,001$ ;  $r = -0,42$ ).

Nos pacientes usuários de TARV, houve correlação entre os níveis de triglicerídeos e CA ( $p=0,033$ ;  $r=0,22$ ), CB ( $p=0,021$ ;  $r=0,24$ ), CCerv ( $p=0,002$ ;  $r=0,31$ ) e RCQ ( $p=0,016$ ;  $r=0,24$ ). Entre os pacientes do grupo controle, níveis de triglicerídeos apresentaram correlação positiva estatisticamente significativa com todas as medidas corporais - TG com CA ( $p<0,001$ ;  $r=0,48$ ), CB ( $p<0,001$ ;  $r=0,42$ ), CCoxa ( $p=0,012$ ;  $r=0,27$ ), CCerv ( $p<0,001$ ;  $r=0,50$ ) e RCQ ( $p<0,001$ ;  $r=0,44$ ).

Insulinemia em jejum e HOMA-IR apresentaram correlação positiva estatisticamente significativa ( $p<0,010$ ;  $r>0,40$ ) com todas as medidas corporais nos pacientes com e sem infecção pelo HIV.

Tanto no grupo de pacientes em TARV quanto no grupo controle, houve correlação positiva entre todas as medidas corporais entre si ( $p<0,001$ ;  $r>0,30$ ), exceto entre CCoxa e RCQ ( $p>0,050$ ;  $r<0,20$ ).

## 6.6 Análise da Prevalência e dos Fatores Associados à Síndrome Metabólica

Síndrome metabólica foi diagnosticada em 26,4% dos pacientes infectados pelo HIV, em 27,0% dos pacientes do subgrupo em TARV, em 25,0% dos pacientes sem TARV e em 31,9% dos pacientes do grupo controle. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Gráfico 8).

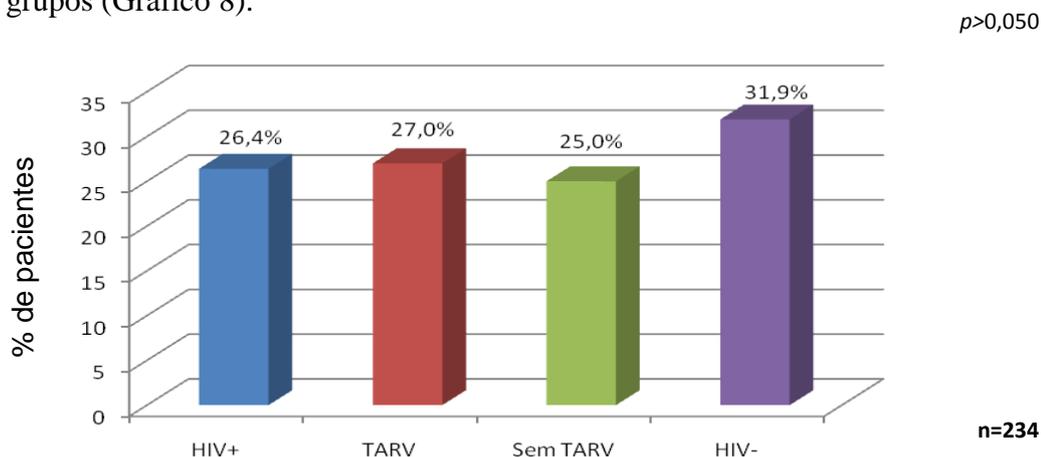


Gráfico 8 – Prevalência de Síndrome Metabólica pelos critérios do NCEP-ATPIII nos pacientes com e sem infecção pelo HIV e nos subgrupos com e sem TARV (n=234).

Nota: Teste utilizado: qui-quadrado. Diferença estatisticamente não significativa entre os grupos ( $p>0,050$ ). Abreviaturas: HIV: vírus da imunodeficiência humana; TARV: terapia anti-retroviral; NCEP-ATPIII: *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults – Adult Treatment Panel III*.

Ao serem utilizados os critérios da IDF, a prevalência de SM nos diferentes grupos foi maior que a estimada pelas recomendações do NCEP-ATPIII, conforme demonstrado no gráfico 9. A concordância entre as duas classificações foi de 77,1% ( $kappa=0,47$ ;  $p<0,001$ ).

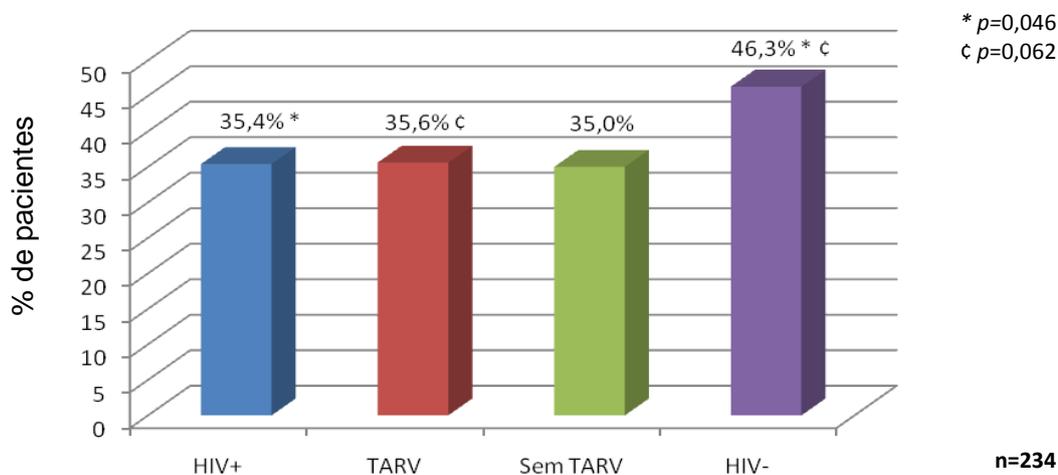


Gráfico 9 – Prevalência de Síndrome Metabólica pelos critérios da IDF nos pacientes com e sem infecção pelo HIV e nos subgrupos com e sem TARV (n=234).

Nota: Teste utilizado: qui-quadrado. Abreviaturas: HIV: vírus da imunodeficiência humana; TARV: terapia anti-retroviral; IDF: *International Diabetes Federation*.

Circunferência abdominal aumentada foi mais prevalente entre os pacientes com SM (NCEP-ATPIII) do subgrupo sem TARV e do grupo controle (Gráfico 10).

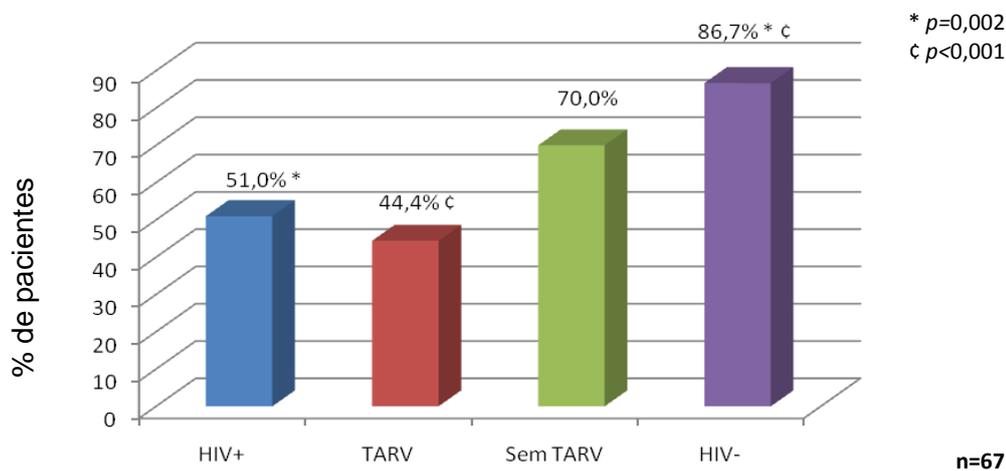


Gráfico 10 – Proporção de pacientes com medida da circunferência abdominal aumentada nos pacientes com Síndrome Metabólica pelos critérios do NCEP-ATPIII (n=67).

Abreviaturas: HIV: vírus da imunodeficiência humana; TARV: terapia anti-retroviral; NCEP-ATPIII: *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults – Adult Treatment Panel III*.

Quanto ao número de critérios, a maioria dos pacientes com infecção pelo HIV apresentava dois componentes para o diagnóstico de SM (NCEP-ATPIII), ao passo que entre os indivíduos do grupo controle, a maioria apresentava apenas um. (Gráfico 11).

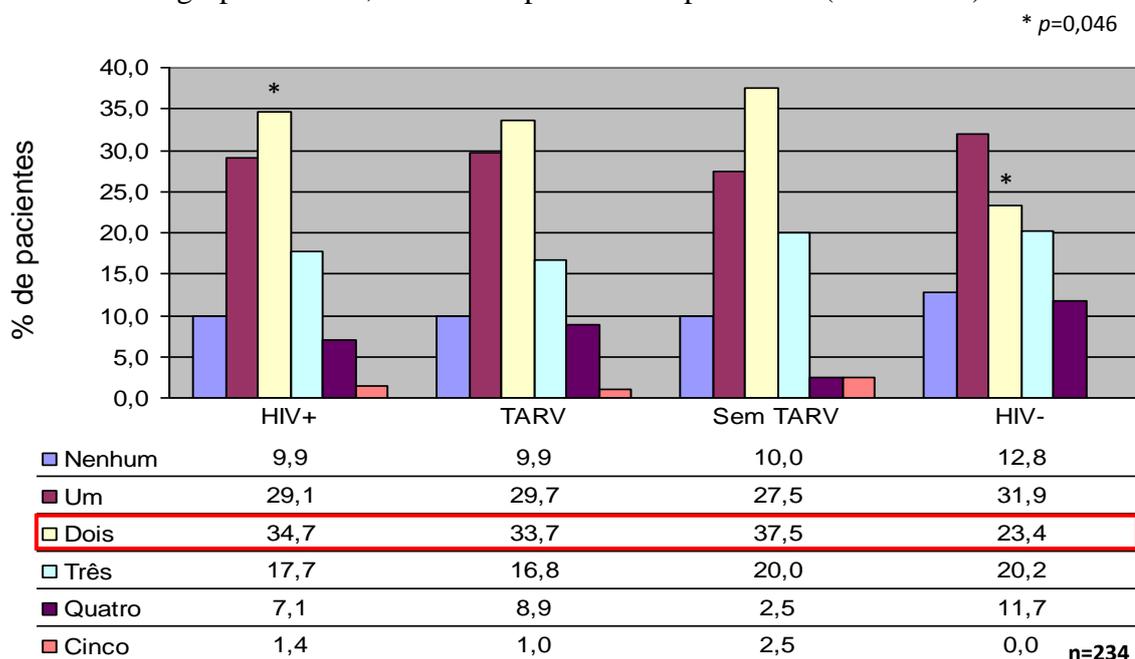


Gráfico 11 – Número de componentes de SM pelos critérios do NCEP-ATPIII (n=234).

Nota: Teste utilizado: qui-quadrado. Abreviaturas: SM: síndrome metabólica; HIV: vírus da imunodeficiência humana; TARV: terapia anti-retroviral; NCEP-ATPIII: *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults – Adult Treatment Panel III*. Nota: valores expressos em %.

A distribuição dos componentes da SM (NCEP-ATPIII) nos pacientes que não preencheram critérios para o diagnóstico de SM (menos de três critérios) nos diversos grupos está detalhada na tabela 12.

Tabela 12 – Distribuição dos componentes da SM pelos critérios do NCEP-ATPIII nos pacientes com menos de três critérios para o diagnóstico de SM nos pacientes com e sem infecção pelo HIV e nos subgrupos com e sem TARV (n=235). Fortaleza – CE, 2010.

		HIV+ (n=141)	Controle (HIV-) (n=94)		
			TARV (n=101)	Sem TARV (n=40)	
Nenhum componente (%)		9,9	9,9	10,0	12,8
Um componente (%)	CA	1,4	1,0	2,5	4,3
	HAS	2,8	3,9	0	13,8
	TG	7,8	9,9	2,5	3,2
	HDL	15,4	12,9	22,5	8,5
Dois componentes (%)	GLI	1,4	1,0	0	1,1
	CA + HAS	2,8	1,9	2,5	7,4
	CA + TG	2,1	1,0	5,0	0
	CA + HDL	5,7	3,0	2,5	3,2
	HAS + GLI	0,1	1,0	0	2,1
	HAS + HDL	2,1	3,0	0	5,3
	HAS + TG	2,1	3,0	0	5,3
	HDL + GLI	0,7	1,0	0	0
	HDL + TG	17,7	18,8	15,0	1,1
TG + GLI	0,7	1,0	0	0	

Abreviaturas: HIV: vírus da imunodeficiência humana; TARV: terapia anti-retroviral; SM: síndrome metabólica; NCEP-ATPIII: *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults – Adult Treatment Panel III*; CA: circunferência abdominal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; TG: triglicérides; HDL: lipoproteína de alta densidade; GLI: glicemia de jejum.

As variáveis associadas positivamente à SM (NCEP-ATPIII) nos pacientes com infecção pelo HIV foram peso, IMC, medida de CA aumentada e presença de lipohipertrofia. Nestes pacientes, os grupos com e sem SM não apresentaram diferença estatisticamente significativa quanto à idade, sexo, duração da infecção pelo HIV, critérios diagnósticos para Aids, uso e duração da TARV, contagem de linfócitos CD4+ e carga viral.

Houve tendência de associação entre a presença de dois ou mais critérios para SM entre os pacientes com HIV/Aids e duração da exposição à TARV e uso de lopinavir/ritonavir, além de associação bem estabelecida com peso, IMC e medidas das circunferências corporais.

Na tabela 13, são apresentadas as principais características dos pacientes com infecção pelo HIV subdivididos quanto à presença de critérios para o diagnóstico de SM.

Tabela 13 – Características dos pacientes com infecção pelo HIV subdivididos quanto à presença de Síndrome Metabólica (NCEP-ATPIII) (n=141). Fortaleza – CE, 2010.

	Com SM (n=37)	Sem SM (n=103)	p
Idade em anos (média ± DP)	43,0 ± 6,9	41,9 ± 7,9	NS
Sexo masculino (%)	62,2 (23/37)	66,9 (69/103)	NS
Duração média do diagnóstico da infecção pelo HIV em anos (média ± DP)	8,5 ± 6,0	7,3 ± 5,3	NS
Critérios definidores de Aids (%)	51,3 (19/37)	60,2 (62/103)	NS
Duração do diagnóstico de Aids em anos (média ± DP)	8,7 ± 5,5	6,9 ± 3,8	NS
Uso de TARV (%)	72,9 (27/37)	70,9 (73/103)	NS
Duração de uso da TARV em anos (média ± DP)	8,2 ± 5,0	7,7 ± 3,8	NS
Peso em Kg (média ± DP)	75,2 ± 14,5	61,9 ± 10,3	<0,001
Índice de massa corpórea em kg/m <sup>2</sup> (média ± DP)	28,2 ± 5,1	22,9 ± 3,5	<0,001
Medida de circunferência abdominal aumentada (%)	51,3 (19/37)	16,7 (17/102)	<0,001
Relação cintura-quadril elevada (%)	91,4 (32/35)	70,0 (70/100)	0,007
Acantose nigricante (%)	18,9 (7/37)	12,6 (13/103)	NS
Diabetes mellitus tipo 2 (%)	16,2 (6/37)	4,0 (4/99)	0,020
Glicemia de jejum ≥100 mg/dL (%)	59,5 (22/37)	20,2 (20/99)	0,003
Hipercolesterolemia (%)	41,7 (15/36)	26,7 (27/101)	NS
HDL baixo (%)	91,9 (34/37)	62,0 (62/100)	<0,001
Hipertrigliceridemia (%)	88,9 (32/36)	42,6 (43/101)	<0,001
Hipertensão arterial sistêmica (%)	48,6 (18/37)	11,6 (12/103)	<0,001
Lipoatrofia (%)	16,2 (6/37)	22,3 (23/103)	NS
Lipohipertrofia (%)	32,4 (12/37)	16,7 (17/102)	0,04
Lipodistrofia associada ao HIV (%)	45,1 (17/37)	35,9 (37/103)	NS
Risco cardiovascular ≥ 10% estimado pelo Escore de Risco de Framingham (%)	32,4 (12/37)	10,9 (11/101)	0,004

Nota: Testes: *t de Student* para idade e duração da TARV; Mann-Whitney para duração da infecção pelo HIV, duração do diagnóstico de Aids, peso e IMC; qui-quadrado para variáveis categóricas. Abreviaturas: HIV: vírus da imunodeficiência humana; Aids: síndrome da imunodeficiência humana adquirida; TARV: terapia anti-retroviral; HDL: lipoproteína de alta densidade; NS: não significante ( $p>0,050$ ).

## 6.7 Análise do Risco Cardiovascular Estimado pelo Escore de Risco de Framingham

A avaliação do risco cardiovascular estimado pelo ERF demonstrou que no grupo de pacientes infectados pelo HIV houve uma maior proporção de indivíduos com alto risco para IAM ou morte em 10 anos, com diferença estatisticamente significativa entre grupos com infecção pelo HIV *versus* controle ( $p=0,031$ ) e subgrupos em TARV *versus* sem TARV ( $p=0,031$ ). O risco avaliado pelo ERF nos pacientes sem terapia foi equivante ao risco dos pacientes do grupo controle ( $p>0,050$ ). (Tabela 14).

Tabela 14 – Avaliação do risco cardiovascular pelo Escore de Risco de Framingham nos pacientes com e sem infecção pelo HIV (n=239), Fortaleza – CE, 2010.

	HIV+		Controle (HIV-)	
	TARV	Sem TARV	TARV	Sem TARV
Alto risco (%)	12,7 (18/142)	16,7 (17/102)	2,5 (1/40)	3,2 (3/95)
Risco intermediário (%)	4,2 (6/142)	5,9 (6/102)	0 (0/40)	3,2 (3/95)
Baixo risco (%)	83,1 (118/142)	77,4 (79/102)	97,5 (39/40)	93,6 (89/95)

Nota: Teste utilizado: qui-quadrado. Diferença estatisticamente significativa entre os grupos HIV+ *versus* HIV- ( $p=0,031$ ), entre os subgrupos com e sem TARV ( $p=0,031$ ) e entre o subgrupo em TARV *versus* controle ( $p=0,002$ ); sem diferença estatisticamente significativa entre o subgrupo sem TARV *versus* controle HIV- ( $p>0,050$ ). Abreviaturas: HIV: vírus da imunodeficiência humana; TARV: terapia anti-retroviral.

A proporção de pacientes com risco cardiovascular estimado pelo ERF acima de 10% em 10 anos nos diferentes grupos está demonstrada no gráfico 12.

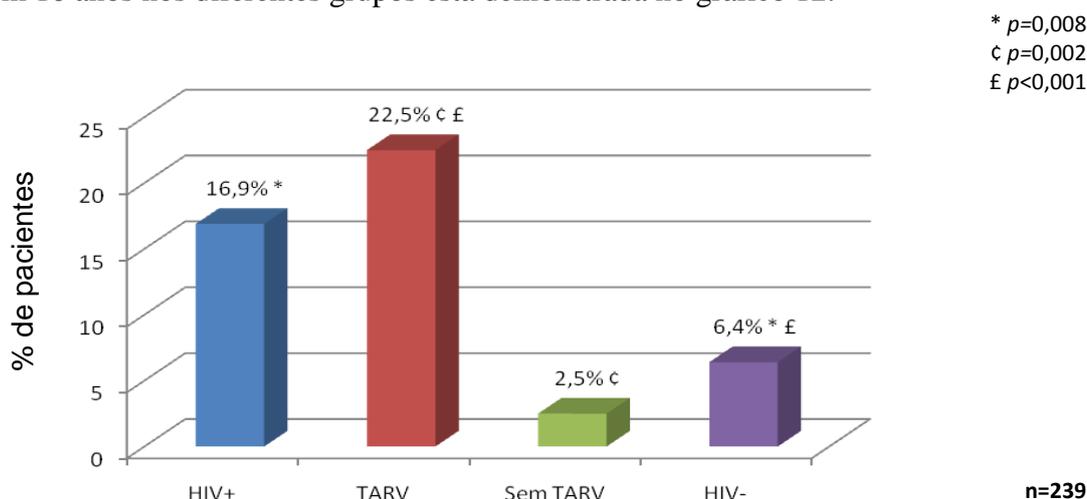


Gráfico 12 - Proporção de pacientes com risco cardiovascular estimado pelo Escore de Risco de Framingham acima de 10% em 10 anos nos pacientes com e sem infecção pelo HIV e nos subgrupos com e sem TARV (n=239).

Nota: Teste utilizado: qui-quadrado. Abreviaturas: HIV: vírus da imunodeficiência humana; TARV: terapia anti-retroviral.

As características dos pacientes de acordo com a estimativa de risco cardiovascular estão apresentadas na tabela 15.

Tabela 15 – Características dos pacientes com infecção pelo HIV quanto ao risco cardiovascular estimado pelo Escore de Risco de Framingham (n=142). Fortaleza – CE, 2010.

	Risco $\geq$ 10% em 10 anos (n=24)	Risco < 10% em 10 anos (n=118)	<i>p</i>
Idade em anos (média $\pm$ DP)	48,6 $\pm$ 7,9	40,9 $\pm$ 6,9	<0,001
Sexo masculino (%)	95,8 (23/24)	58,5 (69/118)	<0,001
Duração da infecção pelo HIV em anos (média $\pm$ DP)	10,7 $\pm$ 4,6	7,0 $\pm$ 5,4	0,001
Critérios definidores de Aids (%)	79,2 (19/24)	53,4 (63/118)	0,010
Duração do diagnóstico de Aids em anos (média $\pm$ DP)	9,0 $\pm$ 3,3	6,9 $\pm$ 4,4	0,010
CD4+ ao nadir em células/mm <sup>3</sup> (média $\pm$ DP)	166,7 $\pm$ 111,4	296,2 $\pm$ 256,9	0,010
Uso de TARV (%)	95,8 (23/24)	66,9 (79/118)	0,002
Duração da TARV em anos (média $\pm$ DP)	9,4 $\pm$ 4,4	7,4 $\pm$ 4,0	0,020
Uso de ITRNs (%)	95,8 (23/24)	66,9 (79/118)	0,002
Duração do uso de ITRNs em anos (média $\pm$ DP)	9,4 $\pm$ 4,4	7,4 $\pm$ 4,0	0,020
Uso de ITRNNs (%)	75,0 (19/24)	36,4 (43/118)	0,001
Uso de IPs (%)	79,2 (19/24)	50,0 (59/118)	0,007
Uso de IP potencializado por ritonavir (%)	66,7 (16/24)	39,3 (46/117)	0,010
Peso em Kg (média $\pm$ DP)	63,2 $\pm$ 10,2	65,5 $\pm$ 13,5	NS
Índice de massa corpórea em kg/m <sup>2</sup> (média $\pm$ DP)	23,2 $\pm$ 4,8	24,5 $\pm$ 4,6	NS
Medida de CA aumentada (%)	4,5 (1/22)	29,7 (35/118)	NS
Relação cintura-quadril elevada (%)	75,0 (15/20)	75,0 (87/116)	NS
Diabetes mellitus tipo 2 (%)	43,5 (10/23)	0 (0/118)	<0,001
Glicemia de jejum $\geq$ 100 mg/dL (%)	56,5 (13/23)	25,0 (28/112)	0,004
Hipercolesterolemia (%)	45,8 (11/24)	27,7 (31/112)	NS
HDL baixo (%)	75,0 (18/24)	69,6 (78/112)	NS
Hipertrigliceridemia (%)	75,0 (18/24)	50,0 (56/112)	0,020
Hipertensão arterial sistêmica (%)	33,3 (8/24)	19,5 (23/118)	NS

Tabela 15 (continuação) – Características dos pacientes com infecção pelo HIV quanto ao risco cardiovascular estimado pelo Escore de Risco de Framingham (n=142). Fortaleza – CE, 2010.

	Risco $\geq$ 10% em 10 anos (n=24)	Risco $<$ 10% em 10 anos (n=118)	<i>p</i>
Tabagismo (%)	41,7 (10/24)	20,3 (24/118)	0,028
Síndrome metabólica (NCEP-ATPIII) (%)	52,2 (12/23)	21,7 (25/115)	0,004
Lipoatrofia (%)	37,5 (9/24)	16,1 (19/118)	0,020
Lipohipertrofia (%)	8,7 (2/23)	22,9 (27/118)	NS
Lipodistrofia associada ao HIV (%)	37,5 (9/24)	37,3 (44/118)	NS

Nota: Testes: t de student para idade e duração da TARV; Mann-Whitney para duração da infecção pelo HIV, duração do diagnóstico de Aids, duração da terapia com ITRNs, ITRNNs e IPs, peso e IMC; qui-quadrado para variáveis categóricas. Abreviaturas:HIV: vírus da imunodeficiência humana; Aids: síndrome da imunodeficiência humana adquirida; TARV: terapia anti-retroviral; HDL: lipoproteína de alta densidade; CA: circunferência abdominal; NCEP-ATPIII: *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults – Adult Treatment Panel III*; NS: não significante ( $p>0,050$ ).

Após ajuste para sexo e idade, permaneceram associados a risco maior que 10% em 10 anos, estimado pelo ERF, presença de DM2 ( $p<0,001$ ), presença de SM ( $p=0,001$ ), uso de TARV ( $p=0,020$ ), tabagismo ( $p=0,050$ ) e baixa contagem de células CD4+ ao nadir ( $p=0,006$ ). A contagem de células CD4+ ao nadir permaneceu associada ao aumento do risco cardiovascular acima de 10% em 10 anos mesmo após ajuste para presença de DM2, SM e tabagismo.

## 6.8 Análise da Prevalência e dos Padrões de Lipodistrofia Associada ao HIV

Nos indivíduos do subgrupo em TARV, a frequência de lipoatrofia clinicamente evidente ao exame médico, confirmada pelo auto-relato do paciente foi de 28,8% (lipoatrofia concordante). Entre os 30 pacientes que relataram presença de lipoatrofia, apenas dois casos não foram confirmados pelo exame médico (6,7%). Entre os 30 pacientes que apresentavam lipoatrofia clinicamente evidenciada ao exame médico, apenas dois não percebiam e não relataram as alterações lipoatróficas (6,7%). A taxa de concordância entre o exame clínico e a percepção do paciente nesta amostra foi de 96,1% ( $kappa= 0,91$ ;  $p<0,001$ ). O local mais frequentemente acometido por lipoatrofia foi a face, seguida dos membros e nádegas. Apenas uma paciente apresentava atrofia mamária. Nenhum paciente do subgrupo sem tratamento apresentava lipoatrofia.

Na análise univariada, a lipoatrofia evidenciada por paciente e médico foi associada positivamente ao uso de estavudina ( $p<0,001$ ), didanosina ( $p<0,001$ ), ritonavir ( $p=0,032$ ) e nelfinavir ( $p=0,020$ ); e negativamente à presença de medida da CA aumentada ( $p=0,009$ ). Além disso, estes pacientes apresentaram maiores médias de tempo de duração do diagnóstico da infecção pelo HIV ( $p=0,004$ ) e tempo de exposição à TARV ( $p=0,005$ ). As medidas de circunferência abdominal ( $p=0,010$ ), quadril ( $p<0,001$ ), braço ( $p<0,001$ ) e coxa ( $p<0,001$ ) foram menores nos pacientes com lipoatrofia. Embora lipoatrofia tenha sido encontrada com maior frequência entre os indivíduos do sexo masculino, não houve diferença estatisticamente significativa com relação aos indivíduos sem lipoatrofia - 73,3% (22/30) *versus* 60,8% (45/74), respectivamente ( $p>0,050$ ).

Quanto à presença de lipohipertrofia, 23,1% dos pacientes com infecção pelo HIV em TARV relataram apresentar acúmulo de gordura abdominal após o início da terapia e 21,6% apresentavam adiposidade abdominal detectada pelo exame médico através da medida de CA. A taxa de concordância entre o exame médico e a percepção do paciente foi de 73,5% ( $kappa= 0,23$ ;  $p=0,010$ ). Ainda no subgrupo em TARV, 9,6% dos pacientes relataram lipohipertrofia extra-abdominal. Pelo exame médico, a proporção de pacientes em TARV com lipohipertrofia extra-abdominal foi de 14,5%. Os principais sítios de acúmulo de gordura foram: abdome, mamas, lipomas e giba. Somando-se a auto-percepção do paciente e o exame médico, 38,5% dos indivíduos em TARV apresentavam acúmulo de gordura abdominal ou em outros locais.

Nos pacientes com infecção pelo HIV, houve associação positiva de lipohipertrofia com medida de CA aumentada ( $p<0,001$ ), RCQ elevada ( $p=0,010$ ), HAS

( $p=0,020$ ), SM ( $p<0,001$ ), resistência à insulina e acantose ( $p<0,001$ ). Houve associação negativa com uso da TARV ( $p=0,008$ ), de ITRNNs ( $p=0,010$ ), zidovudina ( $p=0,050$ ), lamivudina ( $p=0,009$ ) e efavirenz ( $p=0,040$ ). Os pacientes com lipohipertrofia apresentaram maiores médias de IMC ( $p<0,001$ ) e menores médias de idade ( $p=0,030$ ) e duração do diagnóstico da infecção pelo HIV ( $p=0,020$ ).

No subgrupo sem TARV, 35,0% dos pacientes relataram que percebiam aumento de gordura abdominal e 42,5% apresentavam adiposidade abdominal detectada pelo exame médico através da medida de CA. Houve concordância em 92,5% dos pacientes ( $kappa= 0,84$ ;  $p<0,001$ ). Não houve nenhum caso de acúmulo de gordura extra-abdominal entre os pacientes do subgrupo sem TARV. Todos os pacientes deste subgrupo que relataram aumento de gordura abdominal durante a entrevista apresentavam aumento de CA.

Lipodistrofia mista foi encontrada em 14,4% (15/104). Qualquer manifestação de lipodistrofia associada ao HIV, seja lipoatrofia ou lipohipertrofia, foi encontrada em 39,4% (41/104) dos pacientes do subgrupo em TARV. As variáveis associadas à presença de LAHIV foram idade ( $p=0,010$ ), duração da infecção pelo HIV ( $p=0,007$ ), exposição à TARV ( $p=0,005$ ), duração da exposição à TARV ( $p=0,005$ ), uso de ITRNs ( $p=0,005$ ), uso de IPs ( $p=0,020$ ), duração da exposição aos IPs ( $p=0,002$ ), uso de IPs potencializados por ritonavir ( $p=0,030$ ), uso de zidovudina ( $p=0,050$ ), estavudina ( $p=0,008$ ), indinavir ( $p=0,030$ ), CA aumentada ( $p<0,001$ ), hipertrigliceridemia ( $p=0,009$ ), presença de SM ( $p<0,001$ ) e HAS ( $p=0,020$ ).

A prevalência e a descrição dos diversos padrões de lipodistrofia associada ao HIV estão detalhadas na tabela 16.

Tabela 16 – Prevalência e padrões de lipodistrofia associada ao HIV nos pacientes com e sem uso de TARV (n=144). Fortaleza – CE, 2010.

		Pacientes em uso de TARV
Lipoatrofia percebida e auto-relatada pelo paciente (%)		30,8* (32/104)
Lipoatrofia clinicamente evidenciada pelo exame médico (%)		30,8* (32/104)
Lipoatrofia concordante entre paciente e médico (%)		28,8* (30/104)
Sítios de lipoatrofia subcutânea (%)	Face	83,3 (25/30)
	Membros superiores	46,7 (14/30)
	Membros inferiores	50,0 (15/30)
	Nádegas	43,3 (13/30)
	Mamas	3,3 (1/30)
Lipohipertrofia abdominal percebida pelo paciente (%)		23,1 (24/104)
Lipohipertrofia abdominal clinicamente evidenciada pelo médico através da medida de CA aumentada (%)		21,6* (22/102)
Lipohipertrofia extra-abdominal percebida pelo paciente (%)		9,6* (10/104)
Lipohipertrofia extra-abdominal detectada pelo exame médico (%)		13,5* (10/104)
Lipohipertrofia concordante entre paciente e médico (%)		14,6* (15/103)
Sítios de lipohipertrofia percebida pelo paciente (%)	Abdome	100,0 (24/24)
	Mamas	20,8 (5/24)
	Lipomas	12,5 (3/24)
	Giba	16,6 (4/24)
	Axila	4,2 (1/24)
	Submandibular	4,2 (1/24)
	Supraclavicular	4,2 (1/24)
Sítios de lipohipertrofia detectada pelo médico (%)	Abdome	77,8 (21/27)
	Mamas	18,5 (5/27)
	Lipomas	11,1 (3/27)
	Giba	14,8 (4/27)
	Axila	3,7 (1/27)
	Submandibular	3,7 (1/27)
	Supraclavicular	3,7 (1/27)
Lipodistrofia associada ao HIV		39,4 (41/104)

Abreviaturas: HIV: vírus da imunodeficiência humana; TARV: terapia anti-retroviral; CA: circunferência abdominal; NCEP-ATPIII: *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults – Adult Treatment Panel III*.

## 7 DISCUSSÃO

Os distúrbios metabólicos estão entre as principais complicações resultantes do uso crônico da TARV nos pacientes com infecção pelo HIV/Aids, resultando em maior exposição destes indivíduos a condições que estão associadas a aumento de risco para DCVs. Diversas evidências têm demonstrado que o uso de ARVs está associado de forma independente ao surgimento de anormalidades metabólicas e ao aumento do risco de IAM. Além disso, o processo inflamatório crônico sistêmico decorrente da infecção viral e as proteínas do próprio HIV contribuem para o surgimento destas complicações e para o aumento do risco cardiovascular. No entanto, considerável controversa ainda existe sobre este tema e um debate a cerca dos principais fatores envolvidos no aumento do risco cardiovascular nestes pacientes encontra-se presente na literatura (BAKER; HENRY; NEATON, 2009).

### 7.1 Considerações Gerais sobre a Amostra do Estudo

O presente estudo avaliou a prevalência dos distúrbios metabólicos nos pacientes com infecção pelo HIV/Aids do Hospital São José de Doenças Infecciosas, que constitui referência no acompanhamento de portadores da infecção por HIV/Aids para toda a cidade de Fortaleza e para o estado do Ceará, sendo responsável pela notificação de aproximadamente 80% dos casos de Aids no Ceará e por mais de 90% dos casos de Aids em Fortaleza. O HSJ é instituição vinculada à Secretaria de Estado da Saúde do Ceará, sendo considerado unidade terciária de referência para diagnóstico e tratamento de doenças infecciosas no estado. A forma de seleção dos voluntários tentou reproduzir o perfil de pacientes seguidos no serviço, sendo realizada no próprio hospital, através de convite aos pacientes que aguardavam consulta médica previamente agendada com infectologistas do ambulatório de HIV.

A maior proporção de indivíduos do sexo masculino nesta casuística está de acordo com os dados do boletim epidemiológico da OMS (2008), que estimou que 67,1% dos pacientes com infecção pelo HIV/Aids no Brasil eram homens. A razão de sexo M:F de 1,8:1 observada nesta amostra está comparável à razão M:F de 1,5:1 observada no país, desde 2002 (BRASIL, 2010).

A idade média dos pacientes à época da entrevista foi de aproximadamente 42 anos, e, considerando que o tempo médio decorrido desde o diagnóstico da infecção pelo HIV foi de  $7,7 \pm 5,4$  anos, estima-se que a idade média ao diagnóstico era de aproximadamente 34

anos. Os dados do Boletim Epidemiológico DST-AIDS do Ministério da Saúde (2010) apontam que tanto entre homens quanto entre mulheres as maiores taxas de incidência encontram-se na faixa etária de 25 a 49 anos, observando-se uma tendência de crescimento, nos últimos 10 anos, entre os indivíduos com mais de 40 anos.

Neste estudo, entre os pacientes com HIV/Aids, a maioria dos pacientes situava-se na faixa etária compreendida entre 40 a 49 anos, refletindo o descrito envelhecimento da população de pacientes seguidos com infecção pelo HIV/Aids. Sabe-se que o aumento da idade está associado ao desenvolvimento de síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2, resistência à insulina, distúrbios do metabolismo dos lipídios e hipertensão, conhecidos fatores de risco para as DCVs (CASTELI, 1984 *apud* JOUSILAHTI, 1999).

Com a ampla utilização da TARV, tem sido observada importante redução da taxa de mortalidade relacionada à Aids e aumento da sobrevida após o diagnóstico da infecção pelo HIV, possibilitando que estes pacientes convivam por vários anos ou décadas com a infecção viral e com o uso crônico das drogas ARVs. Nesse contexto, tem sido relatado aumento da taxa de mortalidade por causas não-Aids, especialmente por causas cardiovasculares (PALELLA *et al.*, 2006; PACHECO *et al.*, 2008).

Neste estudo, entre os pacientes em TARV, apenas 16,3% apresentavam menos de 5 anos de diagnóstico da infecção pelo HIV, 40,4% apresentavam entre 5 e 10 anos e 43,3% apresentavam mais de 10 anos de diagnóstico, corroborando que no nosso meio possivelmente existe uma tendência para o envelhecimento destes indivíduos, acarretando um maior risco para o desenvolvimento dos distúrbios cardiometabólicos (NEATON; WENTWORTH, 1992 *apud* JOUSILAHTI, 1999).

Merece destaque a elevada proporção de pacientes com história familiar de DM2, dislipidemia, HAS e obesidade em parentes de 1º grau em todos os grupos, revelando a elevada prevalência destes distúrbios na população geral e maior susceptibilidade a aumento do risco para os mesmos nestes pacientes.

Houve uma elevada proporção de indivíduos tabagistas entre os pacientes infectados pelo HIV. Este dado tem impacto importante na determinação de um maior risco cardiovascular, tendo em vista que o tabagismo está fortemente associado de forma independente ao aumento risco de DCV, incluindo IAM e AVC.

Atualmente, no Brasil, cerca de 190 mil pacientes com infecção pelo HIV/Aids estão em uso da TARV, sendo que aproximadamente 35 mil iniciaram o esquema ARV em 2008 (BRASIL, 2010). Na amostra deste estudo, mais de 70% dos pacientes estavam em

tratamento, e, entre estes, a média de duração do diagnóstico da infecção pelo HIV/Aids foi de cerca de 10 anos, com uma média de exposição à TARV de quase 8 anos.

Entre os pacientes em TARV, como esperado, houve uma elevada proporção de indivíduos com critérios definidores de Aids (aproximadamente 76%), a maioria dos quais na categoria C3 do estadiamento do CDC93. A média de duração do diagnóstico de Aids nestes pacientes coincidiu com o tempo médio de uso da TARV. Entre os pacientes sem TARV, a média de duração do diagnóstico da infecção foi de apenas 2 anos. A maioria dos pacientes sem TARV encontrava-se na categoria A2 do estadiamento do CDC93 e a proporção de pacientes com critérios para Aids foi de 12,5%.

O padrão de utilização dos ARVs nos pacientes do grupo em TARV reflete as “Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos infectados pelo HIV do Programa Nacional de DST/Aids” (2008), que orienta a prescrição de um esquema composto por três drogas ARVs, sendo 2 ITRNs associados a 1 ITRNN ou a 1 IP, exceto para pacientes multi-experimentados ou resistentes às drogas, onde o esquema ARV deve ser guiado por genotipagem.

Embora seja sugerida a associação de 2 ITRNs a 1 ITRNN como primeira opção de ARVs para início de tratamento (BRASIL, 2008), nesta casuística, a maioria, cerca de 60%, fazia uso atual de esquema composto por 2 ITRNs associados a 1 IP, e aproximadamente 30% faziam uso de 2 ITRNs associados a 1 ITRNN. Este achado possivelmente está relacionado ao fato de que a maioria dos pacientes já realizou mudanças nos esquemas ARVs prescritos inicialmente.

Outro aspecto relevante é a grande proporção de indivíduos que utilizaram esquemas com IPs potencializados por ritonavir. O ritonavir inibe a via CYP3A4 do citocromo P450, resultando em aumento dos níveis séricos dos IPs e potencialização dos seus efeitos, sendo recomendada a sua utilização pelo Programa Nacional de DST/Aids (2008). Classicamente, esta droga tem sido associado ao desenvolvimento de resistência à insulina, DM2 e dislipidemia quando utilizada em dose acima de 400 mg/dia (GAN *et al.*, 2002; NOOR *et al.*, 2002). Porém, evidências recentes também demonstram que a utilização das doses de 100 a 200 mg/dia, preconizadas para potencialização de outros IPs, são associadas ao surgimento destes distúrbios (SHAFRAN; MASHINTER; ROBERTS, 2005).

Dentre a classe dos ITRNs, zidovudina e lamivudina foram os ARVs mais utilizados, o que pode ser justificado pelo fato de que estas fazem parte das drogas de primeira linha desta classe para o tratamento ARV (BRASIL, 2008). Estavudina e didanosina, drogas mais potencialmente associadas a eventos adversos, como neuropatia periférica, acidose

láctica e pancreatite, foram utilizadas por quase metade dos pacientes, principalmente por aqueles com maior tempo decorrido desde o diagnóstico da infecção pelo HIV/Aids e do uso de TARV. Estes ARVs, e em especial a estavudina, também estão mais fortemente associadas a um risco elevado para distúrbios da distribuição da gordura corporal, principalmente, lipoatrofia subcutânea (KOTLER *et al.*, 1999). Tenofovir, uma droga liberada para uso no nosso meio mais recentemente, foi utilizado por quase 20% dos pacientes, tendo sido observada uma tendência para utilização nos pacientes que apresentam efeitos colaterais aos demais ITRNs.

Dentre os ITRNs, o efavirenz foi a droga mais utilizada, tendo em vista que apresenta uma elevada potência da supressão viral, comprovada eficácia a longo prazo e menor risco de efeitos adversos sérios, sendo portanto a droga de primeira linha da classe (BRASIL, 2008).

Quanto ao uso de IPs, lopinavir/ritonavir e atazanavir/ritonavir foram as medicações mais freqüentemente utilizadas, mais uma vez refletindo a adequação da prescrição dos ARVs no serviço às recomendações do consenso do Programa Nacional de DST/Aids (2008).

## **7.2 Aspectos Relacionados à Análise Comparativa dos Grupos**

Com relação aos parâmetros antropométricos, observou-se que os pacientes com infecção pelo HIV apresentaram médias de peso e IMC inferiores a do controle. A redução do peso foi associada à presença de Aids e ao uso de ARVs envolvidos com o surgimento de lipoatrofia. Diehl *et al.* (2008) encontraram médias de peso e IMC (65,4 Kg e 24,3 Kg/m<sup>2</sup> respectivamente) semelhantes a desta casuística em avaliação de 180 indivíduos com HIV/Aids em estudo realizado com pacientes ambulatoriais no Brasil.

A redução do peso foi associada à existência de critérios definidores de Aids, uso de estavudina, efavirenz e à presença de lipoatrofia. Outros autores também encontraram médias de peso e IMC menores em pacientes com infecção pelo HIV comparados a pacientes não infectados, principalmente entre pacientes lipodistróficos (BROWN *et al.*, 2009).

A proporção de pacientes com baixo peso foi maior naqueles com HIV, mas ainda assim, IMC menor que 18,5 kg/m<sup>2</sup> foi observado em apenas uma minoria dos casos, estando associado à síndrome consumptiva em 20% (2/10) dos pacientes. Sabe-se que a síndrome consumptiva está associada à deficiência androgênica, condição que contribui para redução do peso corporal às custas de perda de massa magra (GRINSPON, 2008). Embora não tenha sido

objetivo deste estudo, especula-se que nestes pacientes possivelmente exista algum grau de deficiência androgênica, podendo favorecer o desenvolvimento dos distúrbios metabólicos (HADIGAN *et al.*, 2000; PITTELOUD *et al.*, 2005; CARR *et al.*, 1998). Estudos recentes demonstram uma prevalência de hipogonadismo de cerca de 20% entre os pacientes com infecção pelo HIV (RIETSCHER *et al.*, 2000 *apud* GRINSPOON, 2008).

Os pacientes com infecção pelo HIV apresentaram maior frequência de peso normal *versus* os indivíduos do grupo controle, onde apenas 29,5% dos voluntários apresentavam IMC dentro da normalidade. A elevada prevalência de sobrepeso e obesidade na população controle pode ser explicada pela forma de seleção do grupo, que ocorreu através de convite para avaliação médica com endocrinologista, acabando por despertar o interesse para o atendimento de pessoas com características clínicas associadas com sobrepeso e obesidade. Vale ressaltar que não houve diferença na prevalência de sobrepeso entre os indivíduos sem TARV e o grupo controle, levando à suposição de que o uso da TARV pode resultar em condições associadas à perda de peso, como lipoatrofia; ou ainda, que a população em uso de TARV, por ser composta principalmente por pacientes com critérios definidores de Aids, apresenta-se com outras co-morbidades associadas à perda de peso.

Com relação às medidas das circunferências corporais, foi observado aumento de CA pelos critérios do NCEP-ATPIII em aproximadamente 25,0% dos pacientes com infecção pelo HIV *versus* 42,1% dos pacientes do grupo controle, achado possivelmente relacionado à alta prevalência de sobrepeso e obesidade neste último grupo. Nos pacientes em TARV, a prevalência de CA aumentada foi de 18,6%, comparável a da série avaliada por Diehl *et al.* (2008), que mostrou aumento da medida de CA em 17,0% dos pacientes em TARV. Com relação à prevalência de CA aumentada no grupo de pacientes sem HIV, outros autores têm demonstrado prevalência variando de 30,0 a 88,0%, a depender da população estudada (SALES, 2009; NAKAZONE *et al.*, 2007).

A maioria dos pacientes com aumento da medida de CA era do sexo feminino, tanto no grupo de pacientes com HIV/Aids quanto no grupo controle, corroborando os dados de outros estudos, cujos resultados mostram que as mulheres são mais susceptíveis ao acúmulo de gordura abdominal (CAMERON; SHAW; ZIMMET, 2004 *apud* ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005).

Em diversos estudos a CA tem mostrado correlação com vários parâmetros associados aos distúrbios metabólicos, como peso, IMC, níveis de glicose, insulina, HOMA-IR, triglicérides, colesterol total, pressão arterial sistólica e diastólica; salientando a importância da sua aplicabilidade clínica como marcador de obesidade visceral e resistência à

insulina (ARONNE, 2002; SALES, 2009). Tendo em vista estes aspectos, a IDF incluiu a medida de CA como critério obrigatório para o diagnóstico da SM em 2005, considerando sua forte associação com resistência à insulina (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2005).

Neste estudo, a presença de CA aumentada nestes indivíduos denota a existência de distúrbios relacionados ao acúmulo de gordura visceral, como demonstrado pela associação encontrada entre esta medida e a presença de acantose, resistência à insulina, síndrome metabólica e lipohipertrofia. Todavia, na análise de correlação entre a medida de CA e os parâmetros laboratoriais metabólicos, destaca-se que nos pacientes com infecção pelo HIV em TARV não houve correlação positiva da CA com glicemia de jejum, HDL, colesterol total, LDL e colesterol não-HDL, ao contrário do observado no grupo controle, onde a medida da CA foi correlacionada positivamente à glicemia de jejum, colesterol não-HDL e triglicérides e negativamente com HDL. Além disso, não houve associação entre medida de CA aumentada e presença de HAS no grupo de pacientes com infecção pelo HIV, o que vai de encontro ao observado entre os pacientes sem infecção pelo HIV, que apresentaram associação entre HAS e CA aumentada.

Sabe-se que a medida da CA abdominal está correlacionada ao acúmulo de gordura visceral, como também reflete a quantidade de tecido adiposo subcutâneo armazenado na região abdominal (ARONNE, 2002; SALES, 2009). Assim, fatores que possam interferir em algum destes compartimentos, visceral ou subcutâneo, podem resultar em alterações na estimativa desta medida.

Esse dado traz à tona questionamentos relacionados à utilização da medida da CA nos pacientes com infecção pelo HIV/Aids, tendo em vista que, neste grupo específico, podem ocorrer alterações da distribuição da gordura corporal, especialmente, lipoatrofia de tecido subcutâneo. Assim, nestes pacientes, a ausência da medida de CA aumentada não exclui a possibilidade de importantes distúrbios metabólicos, como também não afasta o acúmulo de tecido adiposo visceral, que pode ser subestimado na presença de lipoatrofia subcutânea (BROWN *et al.*, 2008).

Estas considerações são corroboradas pelos dados deste estudo, que mostrou que, apesar da maior prevalência de DM2, HDL baixo, hipertrigliceridemia e aumento do risco de DCV estimado pelo ERF, houve uma prevalência consideravelmente menor de CA aumentada entre os pacientes com infecção pelo HIV/Aids em TARV, assim como pelo achado da associação negativa da medida de CA com a idade, duração da infecção pelo HIV, presença de Aids, uso de TARV e presença de lipoatrofia, mesmo após ajuste para peso.

Curiosamente, entre os indivíduos com HIV/Aids sem TARV, foi observada uma elevada frequência de pacientes com medida de CA aumentada, equiparável à encontrada na população controle. Este achado pode refletir a elevada prevalência de adiposidade abdominal no nosso meio. Além disso, pode estar relacionado ao diagnóstico mais precoce da infecção pelo HIV/Aids, realizado antes que surjam as complicações decorrentes da infecção viral que cursam com perda de peso. A elevada proporção de pacientes sem TARV com contagem de linfócitos CD4+ ao diagnóstico acima de 500 céls/mm<sup>3</sup> e entre 350 e 500 céls/mm<sup>3</sup> pode corroborar este resultado.

Apesar da maior prevalência de CA aumentada na população controle e no subgrupo sem TARV, não houve diferença entre a proporção de pacientes com RCQ elevada entre os grupos. Indiretamente, este achado pode revelar uma prevalência elevada de adiposidade abdominal entre os pacientes em TARV a despeito da medida de CA normal. RCQ elevada foi encontrada na maioria (67,9%) dos pacientes com infecção pelo HIV em TARV com medida de CA normal *versus* metade dos pacientes do grupo controle.

Nos pacientes com infecção pelo HIV em TARV, as médias das circunferências do braço e da coxa foram inferiores as do controle. Este achado pode ser justificado pela forte correlação existente entre estas medidas e o peso corporal (SALES, 2009). Além disso, a presença de lipoatrofia subcutânea entre os pacientes em TARV também colabora para a redução destas mensurações, tendo em vista que os membros foram sítios frequentemente acometidos pela perda de tecido adiposo subcutâneo.

Brown *et al.* (2009) descreveram menores médias de circunferência da coxa em pacientes com infecção pelo HIV lipodistróficos. Apesar de não estimar exclusivamente a quantidade de tecido adiposo subcutâneo, a medida desta circunferência nos concede uma idéia do acometimento desta região pela lipoatrofia induzida pelos ARVs, especialmente se realizada de forma prospectiva para futuras comparações. No presente estudo, entre os pacientes em uso de TARV, redução da medida da circunferência da coxa foi associada a uma doença pelo HIV mais avançada, uso de estavudina, indinavir e presença de lipoatrofia, denotando que, com o avançar da infecção existe uma tendência para redução desta medida nos pacientes expostos a condições associadas à lipoatrofia. Assim como para a circunferência da coxa, as médias de medida de circunferência braquial foram menores nos pacientes que apresentaram lipoatrofia ou que foram expostos à estavudina ou efavirenz.

Com relação às correlações entre a circunferência cervical e os parâmetros laboratoriais metabólicos, percebe-se que esta medida mostrou-se mais fortemente correlacionada com aumento dos níveis de glicose e triglicérides e redução dos níveis de

HDL que a medida da CA entre os pacientes com infecção pelo HIV em uso da TARV. Em adição, os pacientes com diagnóstico de distúrbios de metabolismo da glicose (DM2 ou glicemia de jejum alterada), hipertrigliceridemia, HAS, resistência à insulina, SM, lipohipertrofia e risco cardiovascular estimado pelo ERF maior que 10% em 10 anos apresentaram maiores médias de medidas da circunferência cervical. Outros autores têm demonstrado que a medida da circunferência cervical apresenta forte correlação com os componentes da SM e com os fatores de risco cardiovascular (BEN-NOUN; LAOR, 2003). A circunferência cervical, apesar de ainda pouco avaliada, tem sido objeto de estudo de alguns trabalhos na literatura científica (BEN-NOUN; LAOR, 2003; SALES, 2009). No entanto, entre pacientes com infecção pelo HIV, os estudos são ainda mais escassos.

Houve uma elevada prevalência de distúrbios metabólicos entre os pacientes com infecção pelo HIV, especialmente entre aqueles em uso de TARV. Diabetes mellitus tipo 2 foi mais prevalente no grupo de pacientes em TARV *versus* controle, a despeito do achado de maior frequência de sobrepeso e obesidade entre os pacientes deste último grupo. Diehl *et al.* (2008) em estudo com pacientes ambulatoriais brasileiros em uso de TARV mostraram prevalência de 8,0% de DM2 entre os usuários da TARV. A prevalência de DM2 entre pacientes com infecção pelo HIV em outras séries têm variado de 6,0 a 14,0% (BROWN *et al.*, 2005; CAHN *et al.*, 2010).

Resistência à insulina, diagnosticada pelo achado de HOMA-IR > 2,71, foi mais prevalente entre os pacientes expostos aos ARVs, justificando os descritos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no surgimento de DM2 nestes indivíduos (LEOW; ADDY; MANTZOROS, 2003). Assim como na população geral, resistência à insulina foi associada à presença de medida de CA aumentada, síndrome metabólica, maior peso e IMC (ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005). Em adição, acantose nigricante, um sinal associado à presença de hiperinsulinemia e resistência à insulina, foi mais prevalente entre os pacientes com infecção pelo HIV em uso de TARV (STUART *et al.*, 1998).

Várias hipóteses têm sido sugeridas para explicar as alterações do metabolismo glicêmico nestes pacientes. Fatores genéticos e ambientais somados ao processo inflamatório crônico causado pelo vírus, aos efeitos tóxicos dos ARVs, particularmente dos IPs, e às comorbidades da doença, contribuem para o surgimento de resistência à insulina, intolerância à glicose ou DM2. A patogênese da resistência à insulina parece estar relacionada aos distúrbios da distribuição da gordura corporal *per se*, como aumento do tecido adiposo visceral e perda da gordura subcutânea, às alterações das citocinas, como redução de adiponectina e aumento de TNF- $\alpha$ , ou a outros fatores, incluindo aumento da lipólise e acúmulo de gordura nos

músculos e no fígado (MEININGER *et al.*, 2002; MYNARCIK *et al.*, 2000; TONG *et al.*, 2003; HADIGAN *et al.*, 2003; SUTINEN *et al.*, 2002).

Neste estudo houve associação entre distúrbios do metabolismo da glicose e o uso de ritonavir e estavudina. Estudos *in vitro* demonstram que os IPs, em especial o ritonavir, reduzem a captação de glicose, via inibição de GLUT-4 e também diminuem a sensibilidade à insulina *in vivo* (GAN *et al.*, 2002; NOOR *et al.*, 2002). Em adição, estudos experimentais evidenciaram que os IPs levam a alterações no potencial da membrana mitocondrial e induzem apoptose das células  $\beta$ -pancreáticas, que, em última instância, podem contribuir para a instalação de DM2 (ZHANG *et al.*, 2009). Outros medicamentos, como a estavudina e zidovudina também podem ter um efeito direto sobre o metabolismo glicêmico, por causarem toxicidade mitocondrial ou por induzirem resistência à insulina indiretamente, através dos seus efeitos deletérios sobre a composição corporal (FLEISCHMAN *et al.*, 2007; BLUMER *et al.*, 2008).

Entre os distúrbios do metabolismo lipídico, a hipertrigliceridemia foi mais prevalente entre os pacientes do grupo com infecção pelo HIV em TARV. Ressalta-se ainda que a gravidade da hipertrigliceridemia foi maior nos pacientes em TARV, onde 6,1% apresentavam níveis de TG acima de 500 mg/dL. Nos pacientes do grupo controle nenhum paciente apresentava TG maior que 500 mg/dL.

Diversos fatores estão associados à hipertrigliceridemia entre os pacientes em TARV. Neste estudo, este distúrbio foi associado com sexo masculino, peso, IMC, RCQ elevada, medida de CA aumentada, duração da infecção pelo HIV, estadiamento da infecção pelo CDC93, uso de TARV, duração da TARV, uso de IPs, duração da terapia com IPs, uso de esquema com IP potencializado por ritonavir, uso de indinavir, uso de estavudina, uso de didanosina e presença de lipoatrofia.

As evidências apontam que a ocorrência e a intensidade das alterações lipídicas dependem da classe de ARV utilizada. Os IPs, em especial o ritonavir, estão mais implicados. Estudos sugerem que estas drogas inibem a degradação da apolipoproteína-B (ApoB) no hepatócito, gerando um aumento na produção de partículas de VLDL (CARR; COOPER, 1998). Além disso, alterações na ApoB ocorrem em pacientes recebendo terapia combinada (com ITRN e IP). Observa-se, nesse caso, um aumento de LDL pequena e densa, ApoB e triglicérides (SCHMITZ *et al.*, 2001). Os IPs também diminuem o catabolismo das VLDLs pela lipase periférica (OH; HEGELE, 2007).

Nos pacientes virgens de TARV também foi encontrada uma elevada proporção de hipertrigliceridemia. Segundo Riddler *et al.* (2003), em pacientes sem tratamento, a

elevação dos triglicerídeos parece ocorrer devido ao aumento da produção de VLDL nos hepatócitos e à redução do seu *clearance*. Além disso, pode estar relacionada ao aumento dos mediadores inflamatórios, como citocinas circulantes, incluindo TNF- $\alpha$  e interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), que promovem aumento da lipólise nos tecidos periféricos, maior aporte de AGL para o fígado e, como consequência, maior síntese hepática de triglicerídeos e VLDL (OH; HEGELE, 2007)

Redução de HDL foi o distúrbio metabólico mais prevalente em todos os grupos, sendo observado em 68,4% dos pacientes em TARV, 75,0% dos pacientes ainda sem tratamento ARV e 46,1% dos pacientes do grupo controle. Guimarães *et al.* (2007) mostraram HDL reduzido em 71% dos pacientes com infecção pelo HIV em estudo conduzido no Brasil. Em série com pacientes ambulatoriais em uso de TARV, 68,0% apresentavam HDL baixo (DIEHL *et al.*, 2008).

As repercussões da redução de HDL entre esta população, já susceptível a aumento de risco para DCVs, podem incluir o agravamento das lesões ateroscleróticas prévias, tendo em vista que a HDL é uma partícula com inúmeras funções anti-oxidantes e anti-inflamatórias (RADER, 2006 *apud* OH; HEGELE, 2007). O colesterol HDL é um forte e independente preditor inverso para DCV (ASSMANN, 1996). No *Framingham Heart Study* ele foi mais potente como fator de risco do que mesmo o LDL (GORDON, 1977).

Evidências apontam que a própria infecção pelo HIV desempenha o papel principal na redução do colesterol, principalmente de HDL, em pacientes sem tratamento, através de mecanismos relacionados à replicação viral (ROSE *et al.*, 2006). Estudos demonstram que a proteína *Nef* do HIV é capaz de inibir o *ATP-Binding Cassette Transporter-A1* (ABCA-1), responsável pelo efluxo de colesterol dos macrófagos (transporte reverso). Em adição, a diminuição de HDL pode ser explicada pela perda de peso e piora do estado nutricional, além do aumento do catabolismo dessas partículas encontrado nos estados pró-inflamatórios, em que ocorre não apenas diminuição, mas principalmente alterações na composição e função da partícula de HDL (OH; HEGELE, 2007; ASZTALOS *et al.*, 2006; CHAIT *et al.*, 2005; FEINGOLD *et al.*, 2008).

Não houve aumento da prevalência de hipercolesterolemia entre os pacientes com infecção pelo HIV *versus* grupo controle, ao contrário do relatado por outros autores (CURRIER; HAVLIR, 2005; STEIN, 2006). Apesar disso, houve uma elevada proporção de pacientes com hipercolesterolemia, aproximadamente 34,0%, entre aqueles em TARV, revelando que este distúrbio também tem o seu impacto, no sentido de aumentar o número de fatores de risco cardiovascular nesta população. Outros autores têm demonstrado prevalência

de hipercolesterolemia entre os pacientes em TARV, variando de 27,0 a 33,0%, sem, no entanto, haver comparação com um grupo controle de não infectados (FRIIS-MOLLER *et al.*, 2003; BROWN *et al.*, 2005).

A elevação de colesterol total foi associada à duração da TARV, demonstrando uma possível contribuição do uso dos ARVs no seu surgimento. Além disso, entre aqueles em tratamento com esquema composto por ITRN associado à ITRNN, 50,0% dos indivíduos apresentavam hipercolesterolemia *versus* 24,1% entre os usuários de esquema composto por ITRN associado à IP, diferença estatisticamente significativa. Apesar de menos associadas aos distúrbios metabólicos, mais recentemente, outros autores têm demonstrado uma possível participação dos ITRNNs no desenvolvimento de um perfil metabólico desfavorável, inclusive com predomínio de formação de partículas LDL pequenas e densas, consideradas mais aterogênicas (VAN LETH *et al.*, 2004; RIDDLE *et al.*, 2003).

Houve menor proporção de pacientes com hipercolesterolemia entre aqueles sem TARV e tendência para uma menor média de colesterol total entre os virgens de TARV comparados aos pacientes em TARV, dado corroborado pelas evidências que apontam redução de CT nos pacientes com infecção pelo HIV sem tratamento (GRUNFELD *et al.*, 1992).

Com relação à HAS, assim como demonstrado por outros estudos, não foi observado aumento da prevalência deste distúrbio entre os pacientes com infecção pelo HIV, quando comparados à população controle (SEABERG *et al.*, 2005). Neste estudo, entre os pacientes não infectados pelo HIV, houve uma elevada proporção de indivíduos hipertensos, que pode ser justificada pela alta frequência de sobrepeso e obesidade, já citada anteriormente.

A prevalência de SM entre pacientes com infecção pelo HIV em diversos estudos tem variado de 14 a 36%, a depender dos critérios utilizados e do perfil da população avaliada (BONFANTI *et al.*, 2007; SAMARAS *et al.* 2007; SOBIESZCZYK *et al.*, 2008; MONDY *et al.*, 2007; DIEHL *et al.*, 2008). Quando comparados a indivíduos sem infecção, ainda não há evidências suficientes que indiquem maior ou menor prevalência desta condição entre os pacientes com HIV/Aids. Nesta casuística, não foi observado aumento da proporção de pacientes com SM diagnosticada pelos critérios do NCEP-ATPIII naqueles com HIV, independentemente do uso ou não de TARV, comparados ao grupo controle.

Por outro lado, ao ser utilizada a definição da IDF, a prevalência de SM no grupo controle passa a ser maior que a dos pacientes com infecção pelo HIV. Da mesma forma, também foram observadas maiores proporções de pacientes com critérios para o diagnóstico

de SM entre os pacientes com infecção pelo HIV, ao serem adotados os critérios da IDF. De fato, diversos autores mostram taxas de prevalência variáveis aos serem utilizadas os diferentes *guidelines*, tanto nos pacientes infectados pelo HIV como na população geral (SALES, 2009; SAMARAS *et al.*, 2007; DIEHL *et al.*, 2008).

Algumas considerações podem justificar este achado. Primeiro, o aumento de prevalência observado com a utilização dos critérios da IDF pode estar relacionado aos menores pontos de corte de CA para ambos os sexos, que são de 90 e 80 cm pela definição da IDF *versus* 102 e 88 cm, na definição do NCEP-ATPIII respectivamente para homens e mulheres. Em adição, os níveis de glicemia de jejum também divergem entre as duas entidades, 100 mg/dL para a IDF e 110 mg/dL para o NCEP-ATPIII.

Além disso, entre os pacientes infectados pelo HIV, outro aspecto merece relevância. A definição da IDF adota o critério medida de CA aumentada como obrigatório, e assim, pode levar a uma sub-classificação de pacientes com distúrbios metabólicos associados à lipoatrofia de tecido subcutâneo.

Samaras *et al.* (2007) demonstraram prevalência de SM de 18% ao utilizar os critérios do NCEP-ATPIII *versus* 14% ao utilizar a definição da IDF, com uma taxa de concordância moderada ( $kappa=0,46$ ;  $p<0,001$ ). No presente estudo, a taxa de concordância entre as definições, apesar de apresentar significância estatística, também foi apenas moderada ( $kappa=0,47$ ;  $p<0,001$ ).

Na realidade, um aspecto que chama a atenção é o padrão de critérios para o diagnóstico de SM encontrado nos diferentes grupos. Medida de CA aumentada foi predominantemente encontrada entre os indivíduos com SM que não haviam sido expostos à TARV e à infecção pelo HIV. Este achado reforça a existência de condições que possam interferir na estimativa da CA nos pacientes em TARV, especialmente lipoatrofia de tecido adiposo localizado na região abdominal (BROWN *et al.*, 2008).

Como esperado, o padrão de critérios mais frequentemente encontrado nos pacientes com HIV foram HDL baixo e hipertrigliceridemia. Ao passo que, no grupo controle, foram HAS, HDL baixo e medida de CA aumentada, revelando diferentes perfis de anormalidades metabólicas entre os grupos. Palella *et al.* (2005) demonstrou prevalência significativamente maior de hipertrigliceridemia, HDL baixo e glicemia de jejum elevada nos com diagnóstico de SM portadores da infecção pelo HIV *versus* medida de CA aumentada entre os pacientes com SM sem infecção pelo HIV.

Outro dado relevante é a maior frequência de indivíduos com presença de dois critérios associados à SM no grupo com infecção pelo HIV. Samaras *et al.* (2007) também

encontraram uma elevada proporção de pacientes com dois critérios para SM, mas que não foram classificados como tal por não apresentarem medida de CA acima dos pontos de corte estabelecidos para o diagnóstico de SM. Estes dados reforçam mais uma vez que estes pacientes, a despeito de apresentarem menores peso, IMC e medida de CA aumentada, estão susceptíveis a anormalidades metabólicas associadas a aumento de risco para DCVs.

Assim como na população geral, este estudo demonstrou que entre os pacientes com e sem infecção pelo HIV, os fatores associados à presença de SM foram peso, IMC, medida de CA aumentada e RCQ elevada (RIBEIRO-FILHO *et al.*, 2006; ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005). A ausência de associação de SM com as variáveis associadas à infecção pelo HIV, como tempo decorrido desde o diagnóstico da infecção, uso de TARV e tempo de exposição aos ARVs, entre outros, pode ser explicada pela baixa proporção de pacientes com CA aumentada entre os usuários da TARV, ocasionando redução na casuística de indivíduos diagnosticados como portadores de SM neste grupo. Ressalta-se ainda, que houve tendência de associação entre a presença de dois ou mais critérios para SM entre os pacientes com HIV/Aids e duração da exposição à TARV e uso de TARV, especialmente, lopinavir/ritonavir, além de associação bem estabelecida com peso, IMC e medidas das circunferências corporais.

Muito se discute sobre a terminologia “síndrome”, utilizada largamente para definir esta associação de fatores de risco cardiovascular, uma vez que permanecem controvérsias se a agregação destas doenças que constituem a SM confere maior risco que a somatória isolada de cada uma delas. Na população geral, tem sido demonstrado que o diagnóstico de SM está associada a aumento de mais de duas vezes no risco de mortalidade por DAC ou DCVs, além de aumento do risco para DM2 e mortalidade por todas as causas (GANG, 2004; GIRMAN, 2004; GRUNDY, 2005).

Entre os pacientes com infecção pelo HIV, as evidências a respeito do aumento de risco cardiovascular associado à presença de SM são mais limitadas. Em análises realizadas a partir dos dados do estudo DAD, Worm *et al.* (2009) demonstraram que o diagnóstico de SM não conferiu aumento do risco de DCVs quando ajustado para a presença dos componentes da síndrome isoladamente.

Para a estimativa do risco cardiovascular, foi utilizado o ERF. Embora este escore não tenha sido desenhado especificamente para prever o risco cardiovascular entre os pacientes com HIV/Aids, o mesmo é de fácil aplicabilidade, como também é o escore atualmente recomendado pelo Programa Nacional de DST/Aids (2008).

Apesar de sua utilização neste grupo de pacientes ter sido recentemente questionada, o ERF estima de maneira razoável o risco de DCV em 10 anos nestes indivíduos. Além disso, estudos que comparam o escore de Framingham com outros escores, como o *Prospective Cardiovascular Munster* (PROCAM) e o *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE), apresentam resultados conflitantes quanto à concordância entre os mesmos (GUIMARÃES *et al.*, 2008). De qualquer forma, é inquestionável que melhores equações são necessárias para prever o risco de DCV neste grupo com características tão peculiares relacionadas à infecção pelo HIV/Aids; mas, até que estas estejam disponíveis, o ERF é a estimativa mais freqüentemente utilizada.

Neste estudo, foi encontrada uma elevada prevalência de pacientes com risco intermediário ou alto para IAM ou morte em 10 anos, estimado pelo ERF, entre os pacientes com infecção pelo HIV quando comparados ao grupo controle. Na série de Silva *et al.* (2009), em estudo realizado no estado de São Paulo, foram encontradas as proporções de 11,0% e 4,0%, para risco estimado pelo ERF acima de 10% em 10 anos, entre pacientes com e sem TARV, respectivamente. Cahn *et al.* (2010), em estudo de coorte com pacientes com infecção pelo HIV seguidos na América Latina, demonstraram que, entre o subgrupo de pacientes brasileiros (n=1001), 14,2% apresentavam risco maior que 20% em 10 anos, e que, no grupo como um todo (n=4010), cerca de 10% apresentavam risco intermediário ou alto pelo ERF.

De uma maneira geral, o aumento do risco cardiovascular observado nos pacientes com infecção pelo HIV/Aids pode ser justificado por três fatores principais: 1- maior prevalência de fatores de risco tradicionais não-relacionados ao HIV e à TARV no grupo de pacientes infectados em comparação com a população geral (por exemplo, sexo masculino e tabagismo); 2- surgimento de fatores de risco tradicionais associados à infecção e à TARV, como dislipidemia, resistência à insulina, DM2, HAS e redistribuição de gordura; 3- ação direta da infecção pelo HIV na patogênese da doença aterosclerótica devido ao estado inflamatório subclínico crônico determinado por essa condição (CALZA; MANFREDI; VERUCHHI, 2010).

Neste estudo, os fatores associados ao aumento de risco cardiovascular estimado pelo ERF foram idade, sexo masculino, tabagismo, duração da infecção pelo HIV, presença de condições definidoras de Aids, duração da Aids, contagem de linfócitos CD4+ ao nadir, uso da TARV, duração do uso da TARV, presença de DM2, glicemia de jejum alterada, hipertrigliceridemia, SM e lipoatrofia.

Entre estes fatores, é interessante ressaltar a associação do aumento de risco pelo ERF com uma menor contagem de linfócitos CD4+ ao nadir, que permaneceu associada de

forma independente ao aumento de risco cardiovascular, mesmo após ajuste para sexo, idade, presença de DM2 e tabagismo. Em quatro grandes coortes, houve uma consistente, embora modesta, relação entre maior risco para eventos cardiovasculares fatais e não-fatais e baixos níveis de CD4+. No estudo *HIV Outpatient Study* (HOPS), contagem de CD4+ < 350 céls/mm<sup>3</sup> foi associada com maior incidência de eventos cardiovasculares (LICHTENSTEIN *et al.*, 2010). No *Multicenter AIDS Cohort Study* (MACS) e no *Women's Interagency HIV Study* (WIHS), houve associação entre a infecção pelo HIV e aterosclerose subclínica somente entre os pacientes que apresentavam contagem de CD4+ abaixo de 200 céls/mm<sup>3</sup> (KAPLAN *et al.*, 2008 *apud* BAKER; HENRY; NEATON, 2009).

Os mecanismos fisiopatológicos que explicam a associação entre redução de contagem de CD4+ e aumento de risco para DCVs não são completamente conhecidos. Especula-se que, embora os baixos níveis de CD4+ não atuem diretamente sobre o tecido endotelial, este achado possa refletir uma desregulação imune ou um maior grau de inflamação, conhecidos fatores envolvidos na patogênese da aterosclerose. Evidências têm demonstrado que o HIV *per si* desempenha um importante papel no desenvolvimento de condições propícias ao aumento de risco para DCVs, como disfunção endotelial e promoção de um estado pró-trombótico, através de mecanismos associados ao *status* inflamatório sistêmico crônico determinado pela infecção viral (SOLAGES *et al.*, 2006). Isso pode explicar, em parte, a associação encontrada entre aumento de risco cardiovascular com a progressão da doença, refletidas pela contagem de CD4+ ao nadir (BAKER; HENRY; NEATON, 2009).

O impacto da infecção pelo HIV *per si* no aumento de risco cardiovascular foi reafirmado pelos dados do estudo SMART, que demonstrou que em pacientes submetidos à interrupção programada da TARV guiada pela contagem de CD4+, apesar da melhora parcial dos parâmetros lipídicos, houve maior mortalidade geral e cardiovascular, assim como, elevação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, e aumento de reagentes de fase aguda, como d-dímero, produtos de degradação do fibrinogênio, plasmina e fator XIII, fatores associados ao desenvolvimento e progressão da doença aterosclerótica (TEBAS *et al.*, 2008). Na realidade, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no surgimento das DCVs, no contexto da infecção pelo HIV, também podem explicar o aumento do risco cardiovascular descrito em outras condições infecciosas e inflamatórias, como as infecções virais e as doenças auto-imunes, como artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico (WALLBERG-JONSSON *et al.*, 2002; ABOU-RAYA *et al.*, 2006 *apud* BAKER; HENRY; NEATON, 2009).

No presente estudo, não foi encontrado aumento do risco cardiovascular entre os não-usuários de TARV, o que pode ser devido ao pequeno espaço de tempo decorrido desde o diagnóstico da infecção pelo HIV, como também à relativa preservação das condições imunológicas dos pacientes deste subgrupo. Além disso, o método utilizado para a avaliação do risco cardiovascular, o ERF, pode não ser suficientemente sensível para a presunção de processos ateroscleróticos em fases mais iniciais.

Em resumo, embora muitas evidências tenham demonstrado que o tratamento da infecção pelo HIV com ARVs está associado com o aumento do risco cardiovascular, recentemente, tem sido reconhecido que as consequências da infecção não-tratada podem ser mais desfavoráveis, inclusive do ponto de vista cardiovascular. Frente a estes dados, Programa Nacional de DST/Aids (2010) publicou uma nota técnica indicando o início da TARV em indivíduos com CD4+ abaixo de 500 céls/mm<sup>3</sup>, que apresentam alto risco cardiovascular pelo ERF, acima de 20% em 10 anos. Se esta abordagem irá de fato reduzir o risco para DCVs nestes indivíduos ainda é incerto. Além disso, a exposição ainda mais prolongada aos ARVs e aos potenciais distúrbios metabólicos associados à sua utilização podem, por outro lado, propiciar aumento do risco cardiovascular.

Com relação à LAHIV, evidências mais recentes sugerem que a lipoatrofia subcutânea e a lipohipertrofia central sejam processos distintos, que devam ser consideradas separadamente e não como uma “síndrome” de redistribuição da gordura corporal. Este fato tem sido sugerido pela observação de que pacientes infectados pelo HIV com lipoatrofia apresentam igual ou menor quantidade de gordura visceral, quando comparados com indivíduos infectados sem lipoatrofia (BACCHETTI *et al.*, 2005 *apud* BROWN, 2008). Nesse contexto, este estudo abordou as manifestações da LAHIV de forma separada.

Quanto à lipoatrofia de tecido subcutâneo, verificou-se, nesta casuística, uma prevalência de 28,8%. Reath *et al.* (2002 *apud* VALENTE *et al.*, 2005) demonstraram incidência cumulativa de 29,0% em estudo prospectivo com 336 pacientes usuários da TARV. Estudos têm demonstrado que a lipoatrofia é mais freqüente entre os indivíduos do sexo masculino (JACOBSON *et al.*, 2005; LICHTENSTEIN *et al.*, 2003). Neste estudo, embora não tenha sido estatisticamente significativa, a lipoatrofia também foi mais prevalente entre os homens.

O diagnóstico clínico da lipoatrofia é baseado na percepção do próprio paciente, sendo confirmada pelo exame médico. No entanto, estima-se que a proporção de pacientes com lipoatrofia subclínica deve ser maior que a descrita nas diversas séries, já que mais de

30% do tecido adiposo subcutâneo deve ser perdido para que as alterações lipoatróficas sejam percebidas clinicamente (KOSMISKI *et al.*, 2003; PODZAMCZER *et al.*, 2008).

O método essencialmente clínico utilizado neste estudo, apesar de mais prático e menos oneroso, apresenta limitações relacionadas à subjetividade da percepção da imagem corporal pelo paciente e à falta de critérios padronizados e específicos para o exame médico, que podem levar a vieses de classificação. Outros métodos mais objetivos para diagnóstico da lipoatrofia, como ressonância magnética, tomografia computadorizada ou densitometria, não são recomendados na prática clínica em virtude do custo e da indisponibilidade em todos os serviços.

Outros autores têm utilizado medidas das pregas cutâneas e bioimpedância para avaliação da gordura corporal. Guimarães *et al.* (2007) mostraram menores medidas das pregas biceptal e triceptal entre pacientes com HIV usuários de ARVs, sugerindo perda de gordura subcutânea nestes indivíduos. Este mesmo autor, não demonstrou diferença de percentual de gordura corporal total determinada por bioimpedância.

De fato, ainda não há consenso sobre qual o melhor método para avaliação deste distúrbio na prática clínica. Acredita-se que o uso de critérios puramente clínicos, como os adotados neste estudo, tenha as vantagens de melhor aplicabilidade e baixo custo, resguardando-se as limitações já citadas (DIEHL *et al.*, 2008).

Como demonstrado por outros autores, neste estudo, uma maior prevalência de lipoatrofia foi observada em pacientes com maior tempo de duração do diagnóstico da infecção pelo HIV e exposição à TARV (GELENSKE *et al.*, 2010). Os ARVs associados à perda de tecido adiposo subcutâneo foram didanosina, ritonavir, nelfinavir e principalmente, estavudina. Está bem demonstrado que a estavudina está fortemente associada ao surgimento da lipoatrofia de face e membros (MALLAL *et al.*, 2000; JOHN *et al.*, 2003). Gelenske *et al.* (2010), em estudo com pacientes infectados pelo HIV no Nordeste do Brasil, mostrou que lipodistrofia foi associada de forma independente à duração da infecção pelo HIV, tempo de exposição à ITRNs, uso de estavudina e didanosina.

Os mecanismos pelos quais os ITRNs causam perda de tecido adiposo envolvem toxicidade mitocondrial, acidose intracelular e apoptose de adipócitos. A perda de tecido adiposo pode cursar com redução de adiponectina, resistência à insulina e desenvolvimento de distúrbios do metabolismo glicêmico (KOTLER *et al.*, 1999; FLEISCHMAN *et al.*, 2007; BLUMER *et al.*, 2008).

Embora nem todos os estudos demonstrem associação dos IPs com lipoatrofia, potenciais mecanismos envolvidos com o surgimento de perda de tecido adiposo subcutâneo

estão relacionados à homologia que estas drogas possuem com a sequência da região C-terminal da CRABP-1, responsável pela ativação do PPAR- $\gamma$ . Acredita-se que, em função desta homologia, os IPs podem acarretar alterações lipodistróficas, devido ao aumento da apoptose dos adipócitos e à redução da diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos, causada pela inibição da expressão do PPAR-  $\gamma$  nestas células (DIRENZO *et al.*, 1997; BASTARD *et al.*, 2002).

Ressalta-se também que o surgimento das manifestações lipoatróficas está associada à estigmatização destes pacientes, baixa auto-estima e maior risco para pobre adesão à TARV e aos conseqüentes riscos da falta de supressão viral (BRASIL, 2008).

Nesta casuística, foi observada uma prevalência de lipohipertrofia concordante entre paciente e médico em aproximadamente 20% dos pacientes, sendo esta proporção de apenas 14,6% entre aqueles em TARV. Reath *et al.* (2002 apud VALENTE *et al.*, 2005) demonstraram incidência cumulativa de lipohipertrofia de 23,0% em coorte com mais de 300 pacientes em uso de ARVs.

Ao contrário do observado para a avaliação da lipoatrofia, a taxa de concordância entre o exame médico e o auto-relato do paciente foi menor para o diagnóstico da lipohipertrofia entre os usuários de ARVs. Cerca de 61% dos pacientes que referiam lipohipertrofia abdominal de gordura, não apresentavam medida de CA aumentada, critério utilizado para a definição de lipohipertrofia abdominal entre os usuários de TARV. Este achado indica que a avaliação da lipohipertrofia abdominal pode ser bastante dificultada na prática clínica, já que não existem critérios padronizados específicos para este grupo de pacientes.

Devido à elevada prevalência de acúmulo de gordura visceral na população geral, não se pode prever se o ganho de TAV observado é devido à infecção pelo HIV ou ao seu tratamento. Em adição, alguns pacientes apresentam lipoatrofia na região abdominal em combinação com lipohipertrofia, e assim, alguns parâmetros de avaliação de acúmulo de tecido adiposo visceral, como a medida da CA, podem ser falseados (BROWN, 2008).

A patogênese da lipohipertrofia nos pacientes com infecção pelo HIV é menos compreendida. Os estudos apontam que este achado não parece estar relacionado a uma droga ou classe de ARV específica. Especula-se também que parte deste ganho pode ser devido a um retorno da composição corporal pré-mórbida recuperada graças à efetividade do controle da infecção pelo HIV (BROWN, 2008). No entanto, em alguns estudos, a gordura visceral de pacientes infectados pelo HIV com LAHIV excede a observada em controles HIV-negativos pareados por IMC (JOY *et al.*, 2008).

Vários autores têm demonstrado boa correlação entre as medidas da gordura intra-abdominal feita pela ultrassonografia e pela tomografia computadorizada, considerada o método padrão-ouro para esta quantificação. Martínez *et al.* (2000 *apud* GUIMARÃES *et al.*, 2007) mediram a espessura da gordura subcutânea na região peri-umbilical, braquial e malar e a espessura da gordura intra-abdominal e observaram maior quantificação de gordura intra-abdominal e menor gordura subcutânea braquial e malar nos pacientes com lipodistrofia definida clinicamente quando comparados aos sem lipodistrofia. Guimarães *et al.* (2007) avaliaram, por ultrassonografia, a gordura subcutânea da parede abdominal e a gordura intra-abdominal, encontrando maior quantidade de gordura visceral entre os usuários de ARVs, mas não encontrando redução de espessura de gordura subcutânea na parede abdominal nestes indivíduos.

Lipodistrofia mista foi observada em uma pequena proporção de pacientes desta casuística, ao contrário do relatado por outros autores. No entanto, Reath *et al.* (2002 *apud* VALENTE *et al.*, 2005) demonstraram incidência cumulativa de lipodistrofia mista em apenas 13% dos pacientes de uma série com mais de 300 indivíduos em uso de TARV. Se este achado se deve ao fato de que os distúrbios da distribuição da gordura corporal, quais sejam, lipoatrofia e lipohipertrofia, não estejam tão associados quanto parecem, ou a questões relacionadas à própria definição do diagnóstico da LAHIV em si, o seguimento por maior tempo poderá ser mais elucidativo.

Entre os indivíduos em uso de TARV, a proporção de pacientes com LAHIV, ou seja, presença de quaisquer manifestações de lipoatrofia ou lipohipertrofia foi de 39,4%. Gelenske *et al.* (2010) descreveu que 54,8% dos pacientes em uso de TARV, incluídos em estudo caso-controle no Nordeste do Brasil, apresentavam diagnóstico de LAHIV. Diehl *et al.* (2008) encontraram acometimento por LAHIV em 55% dos pacientes com infecção pelo HIV, a maioria dos quais em uso de TARV. Outros autores têm descrito prevalências variando de 20 a 80% (GRINSPOON; CAAR, 2005).

Além da diversidade de definições e critérios utilizados para o diagnóstico da LAHIV, outros fatores podem justificar a ampla variação de prevalência encontrada para este distúrbio. Sabe-se que a presença de pleomorfismos genéticos expressos em graus variados nas diferentes populações pode conferir menor ou maior risco para a incidência de LAHIV, assim como de outros distúrbios metabólicos comumente associados à infecção pelo HIV/Aids ou ao seu tratamento (ARAMÃ *et al.*, 2009).

### 7.3 Limitações do Estudo

O presente estudo representa a análise de uma amostra selecionada do Ambulatório de HIV do Hospital São José de Doenças Infecciosas, que apresenta características próprias e inerentes à realidade local, limitando assim, a validade externa absoluta dos seus achados.

Como se trata de um estudo com desenho transversal, não é possível estabelecer relações de causa-efeito, apenas análises de possíveis associações. Além disso, não foi realizada análise multivariada, tendo em vista que o tamanho amostral não permite o ajuste de bons modelos, devido ao grande número de variáveis.

A utilização de método essencialmente clínico para o diagnóstico da lipodistrofia associada ao HIV pode ter alguma influência sobre os achados relacionados à prevalência de LAHIV e às variáveis associadas a este diagnóstico. No entanto, em face das restrições existentes na instituição em que os pacientes são acompanhados, não foi possível a realização de exames complementares mais acurados, como tomografia computadorizada, ressonância magnética ou DEXA, para avaliação da distribuição da gordura corporal.

## 8 CONCLUSÕES

Entre os pacientes com infecção pelo HIV/Aids acompanhados no principal centro de referência em doenças infecciosas do estado do Ceará, foi observada uma elevada prevalência distúrbios metabólicos. A maior prevalência de DM2, resistência à insulina e hipertrigliceridemia entre os pacientes em uso de TARV, em especial entre os expostos aos ITRNs e IPs, reflete o conhecido efeito destas drogas sobre a etiopatogenia destas condições. Por outro lado, a elevada proporção de indivíduos infectados pelo HIV com redução de HDL, mesmo entre os não expostos à TARV, sugere que a própria infecção desempenha um importante papel na redução de HDL.

A despeito de apresentarem maior prevalência de distúrbios metabólicos, houve uma menor proporção de sobrepeso, obesidade e medida de CA aumentada nos indivíduos com infecção pelo HIV *versus* controle. Os principais fatores associados à redução do peso e das demais medidas antropométricas foram presença de condições definidoras de Aids, uso de ITRNs, em especial estavudina, uso de efavirenz e presença de lipoatrofia. Estes dados justificam a menor proporção de pacientes com medida de CA aumentada no grupo em TARV, assim como, a perda da associação desta medida com vários parâmetros metabólicos e laboratoriais.

A medida da circunferência cervical foi mais fortemente associada à presença de distúrbios metabólicos que a medida de CA, indicando que este sítio é menos frequentemente acometido por condições que levem a perda de tecido adiposo subcutâneo, como a lipoatrofia decorrente do uso dos ARVs.

Ao serem classificados pelos critérios do NCEP-ATPIII, não houve diferença na prevalência de SM entre os pacientes com HIV *versus* controle. No entanto, houve uma maior frequência de indivíduos com presença de dois critérios associados à SM no grupo com infecção pelo HIV, que não foram classificados como tal por não apresentarem medida de CA acima dos pontos de corte estabelecidos para o diagnóstico de SM. Estes dados sugerem que a utilização da medida da CA nestes indivíduos pode não ser adequada, especialmente, entre aqueles que apresentam lipoatrofia.

No grupo de pacientes com infecção pelo HIV/Aids expostos à TARV foi observado aumento da proporção de indivíduos com alto risco cardiovascular (maior que 20% em 10 anos). Após ajuste para idade e sexo, foram associados ao aumento do risco cardiovascular, tradicionais fatores de risco, como diagnóstico de SM, DM2 e tabagismo,

além de contagem de células CD4+. A contagem de células CD4+ ao nadir permaneceu associada ao aumento do risco cardiovascular, mesmo após ajuste para SM, DM2 e tabagismo, denotando um possível papel da infecção viral *per si* em propiciar um maior risco para estas doenças.

Lipoatrofia de tecido subcutâneo foi observada exclusivamente entre aqueles em uso de TARV, com destaque para a estavudina, confirmando que este distúrbio está fortemente associado ao uso das drogas ARVs. Ao contrário, houve uma associação negativa entre o uso de ITRNs e ITRNNs e surgimento de lipohipertrofia. Ressalta-se ainda que a menor frequência de lipohipertrofia neste grupo pode ser justificada pela importante discrepância entre a percepção do paciente e o exame médico quanto à avaliação desta condição.

Desta forma, tais achados confirmam a elevada prevalência de alterações metabólicas entre os pacientes com infecção pelo HIV no nosso meio e indicam que, no âmbito da saúde pública, é preciso considerar a grande morbi-mortalidade e o elevado custo decorrente da presença destes distúrbios, reafirmando a necessidade do desenvolvimento de estratégias que favoreçam a redução das complicações metabólicas e das doenças cardiovasculares neste grupo susceptível.

## REFERÊNCIAS

- AGUILAR-SALINAS, C. A. *et al.* High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. **Arch. Med. Res.**, v. 35, p.76-81, 2004.
- ARAMÃ, V. *et al.* Genetic polymorphism and pathogenic factors influencing the risk of metabolic syndrome among HIV-infected patients. **Therap. Pharmacol. Clin. Toxicol.**, v. 13, n. 3, p.254-260, 2009.
- ARONNE, L. J. Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks. **Obes. Res.**, v. 10, s. 2, p. 105S-115S, 2002.
- ASSMANN, G. *et al.* High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk: the PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. **Atherosclerosis**, v. 124, p. S11-S20, 1996.
- ASZTALOS, B. F. *et al.* Protease inhibitor-based HAART, HDL and CHD-risk in HIV infected patients. **Atherosclerosis**, v. 184, n. 1, p. 72-77, 2006.
- BAKER, J. V.; HENRY, W. K., NEATON, J. D. The consequences of HIV infection and antiretroviral therapy use for cardiovascular disease risk: shifting paradigms. **Curr. Opin. HIV AIDS**, v. 4, n.3, p. 176-182, 2009.
- BASTARD, J. P. *et al.* Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipoatrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. **Lancet**, v. 359, n. 9311, p. 1026-1031, 2002.
- BEHRENS, G. M. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. **N. Engl. J. Med.**, v. 352, n. 1, p. 48-62, 2005.
- BEN-NOUN, L. *et al.* Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. **Obes. Res.**, v. 9, p. 470-477, 2001.
- BEN-NOUN, L.; LAOR, A. Relationship of neck circumference to cardiovascular risk factors. **Obes. Res.**, v. 11, p. 226-231, 2003.
- BERGERSEN, B. M. *et al.* Prevalence of hypertension in HIV-positive patients on highly active retroviral therapy (HAART) compared with HAART-naive and HIV-negative controls: results from a Norwegian study of 721 patients. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 22, n.12, p. 31-736, 2003.
- BJÖRNTORP, P. Metabolic implications of body fat distribution. **Diab. Care**, v. 14, p. 1132-1143, 1991.
- BLOOMGARDEN, Z. T. The 1st world congress on the insulin resistance syndrome. **Diab. Care**, v. 27, p. 602-609, 2004.
- BLUMER, R. M. *et al.* Zidovudine/lamivudine contributes to insulin resistance within 3 months of starting combination antiretroviral therapy. **Aids**, v. 22, n. 2, p. 227-236, 2008.

BODEN, G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDIABETES MELLITUS. **Diabetes**, v. 46, p. 3-10, 1997.

BONFANTI, P. *et al.* HIV and metabolic syndrome: a comparison with the general population. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 45, n. 4, p. 426-431, 2007.

BONGIOVANNI, M. *et al.* Predictive factors of vascular intima media thickness in HIV positive subjects. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 61, p. 195-199, 2008.

BONNET, E. *et al.* Association of APOC3 polymorphisms with both dyslipidemia and lipoatrophy in HAART-receiving patients. **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, v. 24, n. 2, p. 169-171, 2008.

BONNET, E. *et al.* Impact of genetic polymorphism on the risk of lipid disorders in patients on anti-HIV therapy. **Clin. Chem. Lab. Med.**, v. 45, n. 7, p. 815-821, 2007.

BOZZETTE, S. A. *et al.* Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. **N. Engl. J. Med.**, v. 348, p. 702-710, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Taxa de mortalidade específica por doenças do aparelho circulatório**. Brasília, 2008a. Disponível em:

<<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2008/c08.def>>. Acesso em: 24 out. 2009.

\_\_\_\_\_. **Proporção de internações hospitalares (SUS) por grupos de causas**. Brasília, 2008b. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2008/d13.def>>. Acesso em: 24 out. 2009.

\_\_\_\_\_. **Taxa estimada de prevalência dos fatores de risco cardiovascular em Fortaleza**. Brasília, 2008c. Disponível em:

<<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2008/d13.def>>. Acesso em: 24 out. 2009.

\_\_\_\_\_. **Taxa de mortalidade específica por diabetes melito**. Brasília, 2008c. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?idb2008/c12.def>>. Acesso em: 24 out. 2009.

\_\_\_\_\_. **Boletim epidemiológico DST-AIDS**, ano 6, n.1, jul./dez. 2008; jan./jul. 2009.

\_\_\_\_\_. Portaria MS/SVS nº 151, de 14 de outubro de 2009. Fluxograma mínimo para o diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV em indivíduos acima de 18 meses. Brasília, 2009. Disponível em:

<<http://www.e-dna.com.br/Documentos/portaria%20151.pdf>>. Acesso em: 24 jan. 2010.

\_\_\_\_\_. Programa Nacional DST-AIDS. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV**. Brasília, 2008.

BROTHERS, C. H. *et al.* Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 51, p. 20-28, 2009.

BROWN, T. T. Approach to the Human Immunodeficiency virus-infected patient with lipodystrophy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 93, n. 8, p. 2937-2945, 2008.

BROWN, T. T. *et al.* Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter Aids cohort study. **Arch. Intern. Med.**, v. 165, n. 10, p.1179-1784, 2005.

BROWN, T. T. *et al.* Fat distribution and longitudinal anthropometric changes in HIV infected men with and without clinical evidence of lipodystrophy and HIV-uninfected controls: A substudy of the Multicenter AIDS Cohort Study. **AIDS Res. Ther.**, v. 6, n. 8, p.1-8, 2009.

CAHN, P. *et al.* Metabolic profile and cardiovascular risk factors among Latin American HIV-infected patients receiving HAART. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 14, n. 2, p. 158-166, 2010.

CALZA, L.; MANFREDI, R; VERUCCHI, G. Myocardial infaction risk in HIV-infected patients: epidemiology, pathogenesis and clinical management. **AIDS**, v. 24, p. 789-802, 2010.

CARLING, D. The AMP-activated protein kinase cascade - a unifying system for energy control. **Trends Biochem. Sci.**, v. 29, p. 18-23, 2004.

CARR, A. *et al.* An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case control study. **Lancet**, v. 361, n. 9359, p. 726-735, 2003.

CARR, A. *et al.* Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. **Lancet**, v. 351, n. 9119, p. 1881-1883, 1998.

CARR, A.; COOPER, D. A. Lipodystrophy associated with an HIV-protease inhibitor. **N. Engl. J. Med.**, v. 339, n. 18, p. 1296, 1998.

CENTERS DISEASES FOR CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Revised CDC HIV classification system and expanded Aids surveillance definition for adolescents and adults.** 1993.

CHAIT, A. *et al.* Thematic review series: The immune system and atherogenesis: Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease. **J. Lipid Res.**, v. 46, n. 3, p. 389-403, 2005.

CHANG, S. Y. Association of single-nucleotide polymorphisms 3 and c.553G>T of APOA5 with hypertriglyceridemia after treatment with Highly Active Antiretroviral Therapy containing protease inhibitors in HIV-infected individuals in Taiwan. **Clin. Infect. Dis.**, v. 48, n. 6, p. 832-835, 2009.

CHOBANIAN, A. V. *et. al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **JAMA**, v. 289, n. 19, p. 2560-2572, 2003.

CHOBANIAN, A. V. *et al.* Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension**, v. 42, p. 1206-1252, 2003.

CHRIST-CRAIN, M. *et al.* The role of AMP-activated protein kinase in the metabolic syndrome. **Obes. Metab.**, v. 3, p. 143-154, 2007.

CRANE, H. M.; ROMPAEY, S. E.; KITAHATA, M. M. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active retroviral therapy. **AIDS**, v. 20, p. 1019-1026, 2006. Abstract 9606.

CROWE, S. M. *et al.* The macrophage: the interection between HIV infection and atherosclerosis. **J. Leuk. Biol.**, v. 87, p. 1-10, 2010.

CURRIER, J. S. *et al.* Coronary heart disease in HIV-infected individuals. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 33, p. 506-512, 2003.

CURRIER, J. S. *et al.* Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. **AIDS**, v. 19, p. 927-933, 2005.

CURRIER, J. S. *et al.* Regional adipose tissue and lipid and lipoprotein levels in HIV-infected women. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 48, n. 1, p. 35-43, 2008.

CURRIER, J. S.; HAVLIR, D. V. Complications of HIV disease and antiretroviral therapy. **Top HIV Med.**, v. 13, n. 1, p. 16-23, 2005.

DAD STUDY GROUP. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v. 356, p. 1723-1735, 2007.

DAD STUDY GROUP. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multicohort collaboration. **Lancet**, v. 371, p. 1417-1426, 2008.

DE WIT, S. *et al.* Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: The data collection on adverse events of anti-HIV drugs (DAD). **Diabetes Care**, v. 31, n. 6, p. 1224-1229, 2008.

DEPAIRON, M. *et al.* Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals-focus on protease inhibitor therapy. **AIDS**, v. 15, p. 329-334, 2001.

DIEHL, L.A. *et al.* Prevalência da lipodistrofia associada ao HIV em pacientes ambulatoriais brasileiros: relação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 52, n. 4, p. 658-667, 2008.

DIRENZO, J. *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptors and retinoic acid receptors differentially control the interactions of retinoid X receptor heterodimers with ligands, coactivators, and corepressors. **Mol. Cell Biol.**, v. 17, n. 4, p. 2166-2176, 1997.

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Métodos e critérios para o diagnóstico de diabetes mellitus**. São Paulo, 2009.

- DUBE, M. P. *et al.* Glucose metabolism, lipid, and body fat changes in antiretroviral naïve subjects randomized to nelfinavir or efavirenz plus dual nucleosides. **Aids**, v. 19, n. 16, p. 1807-1818, 2005.
- ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome. **Lancet**, v. 365, p. 1415-1428, 2005.
- EHRHART-BORNSTEIN, M. *et al.* Human adipocytes secrete mineralocorticoid releasing factors. **Proc. Nat. Acad. Sci. USA**, v. 100, p.14211-14216, 2003.
- FEINGOLD, K. R. *et al.* Infection and inflammation decrease apolipoprotein M expression. **Atherosclerosis**, v. 199, n. 1, p. 19-26, 2008.
- FLEISCHMAN, A. *et al.* Effects of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, stavudine, on glucose disposal and mitochondrial function in muscle in healthy adults. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 292, n. 6, p. 1666-1673, 2007.
- FLOREZ, H. *et al.* C - reactive protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome. **Diab. Res. Clin. Prat.**, v. 71, n.1, p. 92-100, 2006.
- FORD, E. S.; GILES, W. H. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. **Diab. Care**, v. 26, p. 575-581, 2003.
- FORD, E. S.; GILES, W. H.; DIETZ, W. H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: finding from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **JAMA**, v. 287, p. 356-359, 2002.
- FOX, C. S. *et al.* Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 116, p. 39-48, 2007.
- FRIIS-MOLLER, N. *et al.* Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. **N. Engl. J. Med.**, v. 349, n. 21, p. 1993-2003, 2003.
- GAN, S. K. *et al.* Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy. **Diabetes**, v. 51, n. 11, p. 3163-3169, 2002.
- GANG, H. *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men in women. **Arch. Int. Med.**, v. 164, p. 1066-1076, 2004.
- GELENSKE, T. *et al.* Risk factors in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients undergoing antiretroviral therapy in the state of Pernambuco, Brazil: a case-control study. **Metab. Syndr. Relat. Disord.**, v. 8, n. 3, p. 271-277, 2010.

GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M.A. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência à insulina. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 50, n. 2, p. 208-215, 2006.

GELONEZE, B. *et al.* HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome – Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 53, n. 2, p. 281-287, 2009.

GELONEZE, B. *et al.* The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 72, n. 2, p. 219-220, 2006.

GINSBERGH, H. N. Insulin resistance and cardiovascular disease. **J. Clin. Invest.**, v.106, p. 453-458, 2000.

GIRMAN, C. J. *et al.* The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). **Am. J. Card.**, v. 93, p. 136-141, 2004.

GORDON, T. *et al.* High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: the Framingham Study. **Am. J. Med.**, v. 62, p. 707-714, 1977.

GRANDOMINICO, C. J.; FICHTENBAUM, J. M. Short-Term Effect of HAART on Blood Pressure in HIV-Infected Individuals. **HIV Clin. Trials**, v. 9, n. 1, p. 52-60, 2008.

GREENE, W. C. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. **N. Engl. J. Med.**, v. 324, n. 5, p. 308-317, 1991.

GRINSPOON, S.; CARR, A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. **N. Engl. J. Med.**, v. 352, n. 1, p. 48-62, 2005.

GRINSPOON, S. K. Endocrinology of HIV/AIDS. In: KRONENBERG, H. M. *et al.* **Williams Textbook of Endocrinology**. 11st ed. Philadelphia: Elsevier, 2008. Cap. 37, p. 1665-1676.

GRUNDY, S. M. *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, v. 112, p. 2735-2752, 2005.

GRUNFELD, C. *et al.* Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 74, n. 5, p. 1045-1052, 1992.

GUIMARÃES, M. M. *et al.* Distribuição da gordura corporal e perfil lipídico e glicêmico de pacientes infectados pelo HIV. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 51, n.1, p. 42-51, 2007.

GUIMARÃES, M. M. *et al.* High-sensitivity C-reactive protein levels in HIV infected patients treated or not with antiretroviral drugs and their correlation with factors related to cardiovascular risk and HIV infection. **Atherosclerosis**, v. 201, n. 2, p. 434-439, 2008.

HADIGAN, C. *et al.* Fasting hyperinsulinemia and changes in regional body composition in human immunodeficiency virus-infected women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 84, n. 6, p.1932-1937, 1999.

HADIGAN, C. *et al.* Fasting hyperinsulinemia in human immunodeficiency virus-infected men: relationship to body composition, gonadal function, and protease inhibitor use. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 85, n. 1, p. 35-41, 2000.

HADIGAN, C. *et al.* Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. **Clin. Infect. Dis.**, v. 32, n. 1, p. 130-139, 2001.

HADIGAN, C. *et al.* Inhibition of lipolysis improves insulin sensitivity in protease inhibitor treated HIV-infected men with fat redistribution. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 77, n. 2, p. 490-494, 2003.

HANEFELD, M.; LEONHARDT, W. **The Metabolic Syndrome**. Germany: G. Fischer, 1997.

HARDIE, D. G. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of energy status. **Endocrinology**, v. 144, p. 5179-5183, 2003.

HSUE, P.Y. *et al.* Association of abacavir and impaired endothelial function in treated and suppressed HIV-infected patients. **AIDS**, v. 23, p. 2021-2027, 2009.

HSUE, P.Y. *et al.* Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. **Circulation**, v. 109, p. 1603-1608, 2004.

HSUE, P.Y. *et al.* Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. **AIDS**, v. 23, p. 1059-1067, 2009.

ILOEJE, U. H. *et al.* Protease inhibitor exposure and increased risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients. **HIV Med.**, v. 6, p. 37-44, 2005.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de orçamentos familiares 2002-2003**: análise da distribuição domiciliar de alimentos e estado nutricional no Brasil. (Organização Mundial de Saúde Infobase n° 102271a1). Disponível em: <<http://www.who.int/infobase/reportviewer.aspx?rptcode=ALL&uncode=76&dm=5&surveycode=102271a1>>. Acesso em: 2 mar. 2008.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION: **The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome**. 2005. Disponível em: <[http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Meta\\_def\\_final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf)>. Acesso em: 24 fev. 2008.

IV BRAZILIAN Guidelines in Arterial Hypertension. **Arq. Bras. Cardiol.**, Rio de Janeiro, v. 89, n. 3, p. 24-79, 2007.

JACOBSON, D. L. *et al.* Prevalence of evolution and risk factors for fat atrophy and fat deposition in a cohort of HIV-infected men and women. **Clin. Infect. Dis.**, v. 40, p. 1837-1845, 2005.

JACOBSON, D. L. *et al.* Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV-infected adults and prevalence relative to the US population (National Health and Nutrition Examination Survey). **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 43, n. 4, p. 458-466, 2006.

JENSEN, M. D. Lipolysis: contribution from regional fat. **Annu. Rev. Nutr.**, v. 17, p. 127-139, 1997.

JOHN, M. *et al.* Randomized, controlled, 48-week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to combivir/abacavir to prevent or reverse lipoatrophy in HIV-infected patients. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 33, n. 1, p. 29-33, 2003.

JOUSILAHTI, P. *et al.* Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease : A prospective follow-up study of 14786 middle-aged men and women in Finland. **Circulation**, v. 99, p. 1165-1172, 1999.

JOY, T. *et al.* Relation of body composition to body mass index in HIV-infected patients with metabolic abnormalities. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 47, n. 2, p. 174-184, 2008.

KAPLAN, N. M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. **Arch. Int. Med.**, v. 149, p. 1514-20, 1989.

KAPLAN, R. C. *et al.* Low CD4+ count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men. **AIDS**, v.22, n. 13, p. 1615-1624, 2008.

KINGSLEY, L. A. *et al.* Subclinical coronary atherosclerosis, HIV infection and antiretroviral therapy: Multicenter AIDS Cohort Study. **AIDS**, v. 22, p. 1589-1599, 2008.

KINO, T. *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) accessory protein Vpr induces transcription of the HIV-1 and glucocorticoid-responsive promoters by binding directly to p300/CBP coactivators. **J. Virol.**, v. 76, n. 19, p. 9724-9734, 2002.

KINO, T. *et al.* The HIV-1 virion-associated protein Vpr is a coactivator of the human glucocorticoid receptor. **J. Exp. Med.**, v. 189, n. 1, p. 51-62, 1999.

KLINE, E. R.; SUTLIFF, R. L. The roles of HIV-1 proteins and antiretroviral drug therapy in HIV-1-associated endothelial dysfunction. **J. Investig. Med.**, v. 56, p. 752-769, 2008.

KOLA, B.; GROSSMAN, A. B.; KORBONITS, M. The Role of AMP-Activated Protein Kinase in Obesity. **Front Horm. Res.**, v. 36, p. 198-211, 2008.

KOSMISKI, L. *et al.* Fat distribution is altered in HIV-infected men without clinical evidence of the HIV lipodystrophy syndrome. **HIV Med.**, v. 4, n. 3, p.235-240, 2003.

KOTLER, D.P. *et al.* Studies of body composition and fat distribution in HIV-infected and control subjects. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, v. 20, n. 3, p. 228-237, 1999.

KOUTKIA, P. *et al.* Growth hormone (GH) responses to GH-releasing hormone-arginine testing in human immunodeficiency virus lipodystrophy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 90, n. 5, p. 32-38, 2005.

KOUTKIA, P. *et al.* Growth hormone secretion among HIV infected patients: effects of gender, race and fat distribution. **Aids**, v. 20, n. 6, p. 855-862, 2006.

KRAEGEN, E.; COONEY, G.; YE, J-M. The role of lipids in the pathogenesis of muscle insulin resistance and beta cell failure in the type II diabetes and obesity. **Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes**, v. 109, Suppl. 2, p.189- 201, 2001.

LAW, M. G. *et al.* The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D study. **HIV Med.**, v. 7, p. 218-230, 2006.

LEOW, M. K. S.; ADDY, C. L.; MANTZOROS, C. S. Clinical review 159: Human immunodeficiency virus/highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: clinical presentation, pathophysiology, and therapeutic strategies. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.88, n. 5, p. 1961-1976, 2003.

LEWINGTON, S. *et al.* Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet**, v. 360, n.9349, p. 1903-1913, 2002.

LEWIS, G. F. *et al.* Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. **Endocrinol. Rev.**, v. 23, p. 201- 229, 2002.

LICHTENSTEIN, K. A. *et al.* Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. **Aids**, v. 15, n. 11, p. 1389-1398, 2001.

LICHTENSTEIN, K. A. *et al.* Incidence of and risk factors for lipoatrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1 infected patients. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 32, p. 48-56, 2003.

LINCHENSTEIN, K. A. *et al.* CD4+ counts < 350 cells/mm<sup>3</sup> are a risk factor for cardiovascular disease in the HIV Outpatient Study (HOPS). **Clin. Infect. Dis.**, v. 51, n.4, p. 435-447, 2010.

LORENZ, M. W. *et al.* Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 196, n. 2, p. 720-726, 2008.

MAFRA, F.; OLIVEIRA, H. Avaliação do risco cardiovascular - metodologias e suas implicações na prática clínica. **Rev. Port. Clin. Geral**, v. 24, p. 391-400, 2008.

MAHER, B. *et al.* THF-alfa promoter region gene polymorphisms in HIV-positive patients with lipodystrophy. **AIDS**, v. 16, n. 15, p. 2013-2018, 2002.

- MALERBI, D.; FRANCO, L. J. The Brazilian cooperative group on the study of diabetes prevalence. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 years. **Diabetes Care**, v. 11, n.15, p. 1509-1516, 1992.
- MALLAL, S. A. *et al.* Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. **Aids**, v. 14, n. 10, p. 1309-1316, 2000.
- MALLON, P. W. *et al.* Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. **Aids**, v. 17, n. 7, p.971-979, 2003.
- MARIN, P. *et al.* The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 16, n. 12, p. 991-997, 1992.
- MARTIN, A. *et al.* Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. **Aids**, v. 18, n. 7, p. 1029-1036, 2004.
- MARTIN, A.; MALLON, P.W. Therapeutic approaches to combating lipoatrophy: do they work? **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 55, n. 5, p. 12-15, 2005.
- MARY-KRAUSE, M. *et al.* Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. **AIDS**, v. 17, p. 2479-2486, 2003.
- MASUZAKI, H. *et al.* A Transgenic Model of Visceral Obesity and the Metabolic Syndrome. **Science**, v. 294, p. 2166-2170, 2001.
- MATTHEWS, D. *et al.* Homeostasis model assessment: Insulin resistance and  $\alpha$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. **Diabetology.**, v. 28, p. 412-419, 1985.
- MAY, M. *et al.* A coronary heart disease risk model for predicting the effect of potent antiretroviral therapy in HIV-1 infected men. **Int. J. Epidemiol.**, v. 36, p. 1309-1318, 2007.
- MEININGER, G. *et al.* Body-composition measurements as predictors of glucose and insulin abnormalities in HIV-positive men. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 76, n. 2, p. 460-465, 2002.
- MILLER, J. *et al.* HIV lipodystrophy: prevalence, severity and correlates of risk in Australia. **HIV Med.**, v. 4, n. 3, p.293-301, 2003.
- MILLER, K. K. *et al.* Pseudo-Cushing's syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients. **Clin. Infect. Dis.**, v. 27, n. 1, p. 68-72, 1998.
- MISEREZ, A. R. *et al.* Hyperlipoproteinemia in HIV patients is linked to sterol-regulatory element-binding protein (SREBP)-1C. In: CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS, 8<sup>TH</sup>, 2001, Chicago. **Program and Abstracts...** Chicago, 2001. Abstract 500.

MOLLER, D. E.; KAUFMAN, K. D. Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. **Ann. Rev. Med.**, v. 56, p. 45- 62, 2005.

MONDY, K. *et al.* Metabolic syndrome in HIV-infected patients from a urban, Midwestern US outpatient population. **Clin. Infect. Dis.**, v. 44, n. 5, p. 726-734, 2007.

MONSUEZ, J. J. *et al.* HIV-associated vascular diseases: structural and functional changes, clinical implications. **Int. J. Cardiol.**, v. 133, p. 291-306, 2009.

MONTEIRO, J. C. Obesidade: diagnóstico, métodos e fundamentos. In: HALPERN, A. *et al* (Org.). **Obesidade**. São Paulo: Ed. Lemos Editorial, 1998. p. 31-53.

MOYLE, G. L. *et al.* A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. **Aids**, v. 20, n. 16, p. 2043-2050, 2006.

MYNARCIK, D. C. *et al.* Association of severe insulin resistance with both loss of limb fat and elevated serum tumor necrosis factor receptor levels in HIV lipodystrophy. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 25, n. 4, p. 312-321, 2000.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. **Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III)**. Bethesda, 2002. 284 p. Disponível em: <<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3full.pdf>>. Acesso em: 24 Oct. 2009.

NAKAZONE, M. A. *et al.* Prevalência de síndrome metabólica em indivíduos brasileiros pelos critérios do NCEP-ATPIII e IDF. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 53, n.5, p. 407-413, 2007.

NOOR, M.A. *et al.* Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: a randomized, placebo-controlled study. **Aids**, v. 16, n. 5, p. 1-8, 2002.

OAKES, N. D. *et al.* Mechanisms of liver and muscle insulin resistance induced by chronic high fat feeding. **Diabetes**, v. 46, p. 1768-1774, 1997.

OH, J.; HEGELE, R.A. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. **Lancet Infect. Dis.**, v. 7, n. 12, p. 787-796, 2007.

OH, J-Y. *et al.* Prevalence and factor analysis of metabolic syndrome in an urban Korean population. **Diabetes Care**, v. 27, p. 2027-2032, 2004.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry: Report of a WHO expert committee**. Geneva, 1995. (WHO Technical Report Series 854).

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications**. Geneva, 1999.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **HIV surveillance, estimations and monitoring and evaluation**. Geneva, 2008a. Disponível em:<  
<http://www.who.int/hiv/topics/me/en/index.html>>. Acesso em: 24 Oct. 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Epidemiological fact sheet on HIV and Aids: Brasil**. Geneva, 2008b. 21p.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Cardiovascular disease**. Geneva, 2009. (Fact sheet nº 317). Disponível em:<  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/print.html>>. Acesso em: 24 oct. 2009.

PACHECO A. G. *et al.* Increase in non-AIDS related conditions as causes of death among HIV-infected individuals in the HAART era in Brazil. **PLoS ONE**, v.1, p. 1-7, e1531, 2008.

PALELLA JUNIOR, F. J. *et al.* Mortality in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era: Changing causes of death and disease in the HIV Outpatient Study. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 43, p. 27-34, 2006.

PALLELA, F. *et al.* Correlates and prevalence of the metabolic syndrome over time in the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). In: IAS CONFERENCE ON HIV PATHOGENESIS ANT TREATMENT, 3<sup>TH</sup>, 2005, Rio de Janeiro. **Program and Abstracts...** Rio de Janeiro, 2005. Abstract TuPe2.2B18.

PISCHON, T. *et al.* General and Abdominal Adiposity and Risk of Death in Europe. **N. Eng. J. Med.**, v. 359, p. 2105-2120, 2008.

PITTELOUD, N. *et al.* Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men. **Diabetes Care**, v. 28, n. 7, p. 1636-1642, 2005.

PODZAMCZER, D. *et al.* How much fat loss is needed for lipoatrophy to become clinically evident? In: CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS, 15<sup>TH</sup>, 2008, Boston. **Program and Abstracts...** Boston, 2008. Abstract 941.

PONTES, R. J. S. *et al.* Transição demográfica e epidemiológica. In: MEDRONHO, R. A. *et al.* **Epidemiologia**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2009. Cap. 6, p. 123-152.

REAVEN, G. M. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human diseases. **Diabetes**, v. 37, n. 12, p. 1595-1607, 1988.

REID, I. R.; EVANS, M. C; AMES, R. Relationships between upper-arm anthropometry and soft-tissue composition in postmenopausal women. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 56, p. 463-456, 1992.

REXRODE, K. M. *et al.* Abdominal Adiposity and Coronary Heart Disease in Women. **JAMA**, v. 280, n. 21, p. 1843-1848, 1998.

RIBEIRO-FILHO, F. F. *et al.* Gordura Visceral e Síndrome Metabólica: mais que uma simples associação. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 50, n. 2, p. 230-238, 2006.

- RICKERTS, V. *et al.* Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: The Frankfurt HIV-cohort study. **Eur. J. Med. Res.**, v. 5, n. 8, p. 329-333, 2000.
- RIDDLER, S.A. *et al.* Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. **JAMA**, v. 289, n. 22, p. 2978-2982, 2003.
- RIETSCHER, P. *et al.* Assessment of growth hormone dynamics in human immunodeficiency virus-related lipodystrophy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 86, n. 2, p. 504-510, 2001.
- RIETSCHER, P. *et al.* Prevalence of hypogonadism among men with weight loss related to human immunodeficiency virus infection who were receiving highly active antiretroviral therapy. **Clin. Infect. Dis.**, v. 31, p. 1240-1244, 2000.
- ROSE, H. *et al.* HIV infection and high density lipoprotein metabolism. **Atherosclerosis**, v. 199, p. 79-86, 2008.
- ROSE, H. *et al.* HIV infection and high-density lipoprotein: the effect of disease vs the effect of treatment. **Metabolism**, v. 55, n. 1, p. 90-95, 2006.
- ROSMOND, R.; BJÖRNTORP, P. The interactions between hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, testosterone, insulin-like growth factor I and abdominal obesity with metabolism and blood pressure in men. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 22, p. 1184-1196, 1998.
- ROTHENBACHER, D. *et al.* Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. **Eur. Heart J.**, v. 6, n. 2, p. 1-7, 2005.
- ROUQUAYROL, M. Z.; ALMEIDA FILHO, N. **Epidemiologia e saúde**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- SALAROLI, L. B. *et al.* Prevalência de Síndrome Metabólica em Estudo de Base Populacional, Vitória, ES - Brasil. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 51, n. 7, p. 1143-1152, 2007.
- SALES, A. P. **Aplicabilidade de medidas antropométricas de distribuição de adiposidade no segmento corporal superior (circunferências cervical e escapular) como métodos de avaliação de risco cardiometabólico**. 2009. 126 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009.
- SAMARAS, K. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and hypoadiponectinemia. **Diabetes Care**, v. 30, n. 1, p. 113-119, 2007.
- SANTOMAURO JUNIOR, A. C. *et al.* Metformina e AMPK: Uma Antigo Fármaco e uma Nova Enzima no Contexto da Síndrome Metabólica. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 52, n. 1, p. 120-125, 2008.

SCHAMBELAN, M. *et al.* Development of appropriate coronary heart disease risk prediction models in HIV-infected patients. **Circulation**, v. 118, p. 48-53, 2008.

SCHMITZ, M. *et al.* Alterations of apolipoprotein B metabolism in HIV-infected patients with antiretroviral combination therapy. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 26, n. 3., p. 225- 235, 2001.

SCHWARTZ, R. A. Acanthosis nigricans. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 31, p. 1-19, 1994.

SEABERG, E. C. *et al.* Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. **AIDS.**, v. 19, n.9, 0, 953 960, 2005.

SECKL, J. R.; WALKER, B. R. Minireview: 11 $\alpha$ -hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1- A Tissue-Specific Amplifier of Glucocorticoid Action. **Endocrinology**, v. 142, p. 1371-1376, 2001.

SHAFRAN, S. D.; MASHINTER, L. D.; ROBERTS, S. E. The effect of low-dose ritonavir monotherapy on fasting serum lipid concentrations. **HIV Med.**, v. 6, n. 6, p. 421-425, 2005.

SILVA JUNIOR, J.B. *et al.* Doenças e agravos não-transmissíveis: Bases epidemiológicas. In: ROUQUAYROL, M.Z.; ALMEIDA FILHO, N. **Epidemiologia e Saúde**. 6. ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2003. Cap. 10, p. 289-312.

SILVA, E. F. *et al.* Perfil lipídico, fatores de risco cardiovascular e síndrome metabólica em um grupo de pacientes com AIDS. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 93, n. 2, p. 113-118, 2009.

SJÖSTRÖM, C. D. *et al.* Body compartment and subcutaneous adipose tissue distribution risk factor patterns in obese subjects. **Obes. Res.**, v. 3, p. 9-22, 1995.

SMITH, U. Insulin resistance and hypertension. **Ann. Rev. Méd.**, p. 327-54, 1993.

SOBIESZCZYK, M.E. *et al.* Prevalence and predictors of metabolic syndrome among HIV infected and HIV-uninfected women in the Women's Interagency HIV Study. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 48, n. 3, p.,272-280, 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Síndrome metabólica**: aspectos etiopatogênicos, clínicos e terapêuticos. São Paulo, 2009. Posicionamento oficial SBD nº 2.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA ESTUDOS DA OBESIDADE. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 84, supl. 1, p. 3-28, 2005.

SOLAGES, A. *et al.* Endothelial function in HIV-infected persons. **Clin. Infect. Dis.**, v. 42, p. 1325-1332, 2006.

SPOSITO, A. C. *et al.* IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.**, Rio de Janeiro, v. 88, supl. 1, p. 2-19, 2007.

STEIN, J. H. *et al.* Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. **Circulation**, v. 104, n. 3, p. 257-262, 2001.

STEIN, J. H. *et al.* Dyslipidemia in the era of HIV protease inhibitors. **Prog. Cardiovasc. Dis.**, v. 45, p. 293-304, 2005.

STEWART, P. M. Tissue-specific Cushing's syndrome uncovers a new target in treating the metabolic syndrome – 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1. **Clin. Med.**, v.5, p. 142-146, 2005.

SMART STUDY GROUP. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. **J. Infect. Dis.**, v. 197, p 1133-1144, 2008.

STRATEGIES FOR MANAGEMENT OF ANTI-RETROVIRAL THERAPY/INSIGHT; DAD Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV infected patients. **AIDS**, v. 22, p. 17-24, 2008.

STUART, C. A. *et al.* Acanthosis nigricans as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. **Clin. Pediatr.**, v. 37, p. 73-79, 1998.

SUTINEN, J. *et al.* Increased fat accumulation in the liver in HIV-infected patients with antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. **Aids**, v. 16, n. 16, p. 2183-2193, 2002.

SUTLIFF, R. L. *et al.* Nucleoside reverse transcriptase inhibitors impair endothelium dependent relaxation by increasing superoxide. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 283, p. 2363-2370, 2002.

TALWANI, R. *et al.* Electron beam computed tomography for assessment of coronary artery disease in HIV-infected men receiving antiretroviral therapy. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 30, p. 191-195, 2002.

TANKÓ, L. B. *et al.* Novel Associations Between Bioavailable Estradiol and Adipokines in Elderly Women With Different Phenotypes of Obesity: Implications for Atherogenesis. **Circulation**, v. 110, p. 2246-2252, 2004.

TEBAS, P. *et al.* Metabolic and immune activation effects of treatment interruption in chronic HIV-1 infection: implications for cardiovascular risk. **PLoS One**, v. 3, p. e2021, 2008.

THIÉBAUT, R. *et al.* Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection: Aquitaine cohort, France, 1999. **Clin. Infect. Dis.**, v. 31, n. 6, p. 1482-1487, 2000.

TIEN, P. C.; GRUNFELD, C. What is HIV-associated lipodystrophy? Defining fat distribution changes in HIV infection. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, v. 17, n. 1, p. 27-32, 2005.

- TONG, Q. *et al.* Regulation of adiponectin in human immunodeficiency virus–infected patients: relationship to body composition and metabolic indices. **J. Clin Endocrinol. Metab.**, v. 88, n. 4, p. 1559-1564, 2003.
- TORRIANI, F. J. *et al.* Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naïve subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: the ACTG (AIDS Clinical Trials Group) study 5152s. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 52, p. 569-576, 2008.
- TRIAN, V. A. *et al.* Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factor among patients with human immunodeficiency virus disease. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 92, p. 2506-2512, 2007.
- VAGUE, J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 4, p. 20-34, 1956.
- VALENTE, A. M. *et al.* Metabolic alterations in HIV-associated lipodystrophy syndrome. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 49, n. 6, p. 871-881, 2005.
- VAN DER KOY, K.; SEIDELL, K.C. Techniques for the measurement of visceral fat: A practical guide. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 17, p. 187-193, 1993.
- VAN LETH, F. *et al.* Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naïve patients infected with HIV-1. **PLoS Med.**, v. 1, n. 1, p. e19, 2004.
- VAN VONDEREN, M. G. *et al.* Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in HIV infected patients: the role of HIV, antiretroviral therapy, and lipodystrophy. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 50, p. 153-161, 2009.
- WILSON, P. W. *et al.* Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. **Circulation**, v. 97, p. 1837-1847, 1998.
- WORM, S. W. *et al.* Presence of the metabolic syndrome is not a better predictor of cardiovascular disease than the sum of its components in HIV-infected individuals. D:A:D Study. **Diabetes Care**, v. 32, n. 3, p.474-480, 2009.
- XU, X. F.; DE PERGOLA, G.; BJORNTORP, P. Testosterone increases lipolysis and the number of adrenoceptors in male rat adipocytes. **Endocrinology**, v. 128, n. 1, p. 379-382, 1991.
- YUDKIN, J. S. *et al.* Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? **Atherosclerosis**, v. 148, p. 209-214, 2000.
- ZHANG, S. *et al.* Protease inhibitors used in the treatment of HIV+ induce {beta}-cell apoptosis via the mitochondrial pathway and compromise insulin secretion. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 296, n. 4, p. 925-935, 2009.

## APÊNDICE A – CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM INFECÇÃO PELO HIV SUBDIVIDIDOS POR SEXO

Tabela 17 – Distribuição das características epidemiológicas, antropométricas e metabólicas dos pacientes com infecção pelo HIV/Aids por sexo (n=144). Fortaleza – CE, 2010.

	Sexo Feminino (n=51)	Sexo Masculino (n=93)	p
Idade em anos (média ± DP)	40,3 ± 7,2	43,1 ± 7,7	0,017
Duração da infecção pelo HIV em anos (média ± DP)	6,8 ± 4,3	8,1 ± 5,9	NS
Duração de uso da TARV em anos (média ± DP)	6,9 ± 3,8	8,3 ± 4,4	NS
Índice de massa corpórea em kg/m <sup>2</sup> (média ± DP)	24,9 ± 5,1	23,9 ± 4,3	NS
Medida de circunferência abdominal aumentada pelo NCEP-ATPIII (%)	43,1 (22/51)	15,4 (14/91)	<0,001
Medida de circunferência abdominal aumentada pela IDF (%)	78,4 (40/51)	43,9 (40/91)	<0,001
Circunferência do braço em cm (média ± DP)	27,2 ± 4,4	27,3 ± 3,6	NS
Circunferência da coxa em cm (média ± DP)	48,8 ± 6,9	45,5 ± 5,1	0,015
Circunferência cervical em cm (média ± DP)	33,2 ± 3,0	36,7 ± 3,3	<0,001
Glicemia de jejum em mg/dL (média ± DP)	94,1 ± 12,8	99,1 ± 23,2	NS
Insulinemia de jejum em mUI/mL (média ± DP)	10,41 ± 6,82	9,83 ± 5,20	NS
HOMA-IR (média ± DP)	2,38 ± 1,58	2,65 ± 2,62	NS
Colesterol total em mg/dL (média ± DP)	183,9 ± 44,8	177,5 ± 46,1	NS
Colesterol LDL em mg/dL (média ± DP)	109,2 ± 40,2	100,5 ± 32,8	NS
HDL baixo (%)	76,6 (36/47)	67,0 (61/91)	NS
Triglicerídeos em mg/dL (média ± DP)	164,2 ± 102,2	210,5 ± 156,1	0,042
Síndrome Metabólica NCEP-ATPIII(%)	29,2 (14/48)	25,0 (23/92)	NS
Síndrome Metabólica IDF (%)	49,0 (25/51)	27,9 (26/93)	0,001
Lipoatrofia (%)	15,7 (14/51)	23,7 (22/93)	NS
Lipohipertrofia (%)	27,4 (14/51)	16,3 (15/92)	0,086
Risco cardiovascular ≥ 10% estimado pelo Escore de Risco de Framingham (%)	2,0 (1/50)	25,0 (23/92)	0,001

Nota: Testes: t de student para comparação das médias de idade, duração da TARV, LDL e CCerv; Mann-Whitney para as demais variáveis quantitativas; qui-quadrado para variáveis categóricas. Abreviaturas: HDL: lipoproteína de alta densidade; NCEP-ATPIII: *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults – Adult Treatment Panel III*; IDF: *International Diabetes Federation*; NS: não significativa ( $p>0,050$ ).

## APÊNDICE B – CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES SEM INFECÇÃO PELO HIV SUBDIVIDIDOS POR SEXO

Tabela 18 – Distribuição das características epidemiológicas, antropométricas e metabólicas dos pacientes sem infecção pelo HIV/Aids por sexo (n=95). Fortaleza – CE, 2010.

	Sexo Feminino (n=38)	Sexo Masculino (n=57)	p
Idade em anos (média ± DP)	44,6 ± 11,6	38,1 ± 8,9	0,009
Índice de massa corpórea em kg/m <sup>2</sup> (média ± DP)	27,8 ± 5,2	27,3 ± 4,2	NS
Medida de circunferência abdominal aumentada pelo NCEP-ATPIII (%)	63,2 (24/38)	28,1 (16/57)	<0001
Medida de circunferência abdominal aumentada pela IDF (%)	84,2 (32/38)	73,7 (42/57)	NS
Circunferência do braço em cm (média ± DP)	28,9 ± 3,9	30,4 ± 3,4	0,024
Circunferência da coxa em cm (média ± DP)	51,5 ± 5,3	50,3 ± 5,5	NS
Circunferência cervical em cm (média ± DP)	33,9 ± 2,3	3,2 ± 2,8	<0,001
Glicemia de jejum em mg/dL (média ± DP)	93,3 ± 12,4	93,9 ± 10,8	NS
Insulinemia de jejum em mUI/mL (média ± DP)	9,15 ± 4,75	8,46 ± 6,14	NS
HOMA-IR (média ± DP)	2,17 ± 1,26	2,01 ± 1,54	NS
Colesterol total em mg/dL (média ± DP)	194,9 ± 39,2	184,6 ± 42,2	NS
Colesterol LDL em mg/dL (média ± DP)	117,8 ± 31,9	109,4 ± 37,9	NS
HDL baixo (%)	43,2 (16/37)	49,1 (26/53)	NS
Triglicerídeos em mg/dL (média ± DP)	116,1 ± 53,3	162,5 ± 90,0	0,007
Síndrome Metabólica NCEP-ATPIII(%)	32,4 (12/37)	31,6 (18/57)	NS
Síndrome Metabólica IDF (%)	47,4 (18/38)	45,6 (26/57)	NS
Risco cardiovascular ≥ 10% estimado pelo Escore de Risco de Framingham (%)	0 (0/0)	10,5 (6/57)	0,042

Nota: Testes: t de student para comparação das médias de CB, CCoxa e CCerv; Mann-Whitney para as demais variáveis quantitativas; qui-quadrado para variáveis categóricas. Abreviaturas: HIV: vírus da imunodeficiência humana; TARV: terapia anti-retroviral; HDL: lipoproteína de alta densidade; NCEP-ATPIII: *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults – Adult Treatment Panel III*; IDF: *International Diabetes Federation*; NS: não significante ( $p>0,050$ ).

## APÊNDICE C – CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES EM USO DE TARV DE ACORDO COM O TIPO DE ESQUEMA ARV UTILIZADO

Tabela 19 – Características epidemiológicas, antropométricas e metabólicas dos pacientes usuários de TARV de acordo com o esquema ARV utilizado (n=91). Fortaleza – CE, 2010.

	IRTN + IP (n=61)	ITRN + ITRNN (n=30)	p
Idade em anos (média ± DP)	41,9 ± 8,1	42,9 ± 8,5	NS
Duração da infecção pelo HIV em anos (média ± DP)	9,6 ± 4,4	8,7 ± 4,0	NS
Duração de uso da TARV em anos (média ± DP)	7,2 ± 3,9	7,7 ± 3,9	NS
Índice de massa corpórea em kg/m <sup>2</sup> (média ± DP)	24,4 ± 4,7	23,4 ± 4,4	NS
Medida de circunferência abdominal aumentada pelo NCEP-ATPIII (%)	20,0 (12/60)	13,8 (4/29)	NS
Medida de circunferência abdominal aumentada pela IDF (%)	50,0 (30/60)	62,1 (18/29)	NS
Circunferência do braço em cm (média ± DP)	27,7 ± 3,7	26,7 ± 3,7	NS
Circunferência da coxa em cm (média ± DP)	47,3 ± 5,5	46,7 ± 6,6	NS
Circunferência cervical em cm (média ± DP)	35,9 ± 3,3	34,8 ± 3,8	NS
Glicemia de jejum em mg/dL (média ± DP)	98,0 ± 27,4	99,9 ± 12,9	0,046
Insulinemia de jejum em mUI/mL (média ± DP)	10,85 ± 5,70	9,78 ± 6,57	NS
HOMA-IR (média ± DP)	3,19 ± 3,34	2,37 ± 1,87	NS
Colesterol total em mg/dL (média ± DP)	177,1 ± 37,9	201,5 ± 54,2	0,017
Colesterol LDL em mg/dL (média ± DP)	101,8 ± 30,3	120,1 ± 37,2	0,011
HDL baixo (%)	73,3 (42/57)	58,6 (17/29)	0,023
Triglicerídeos em mg/dL (média ± DP)	222,8 ± 171,2	182,0 ± 127,1	NS
Síndrome Metabólica NCEP-ATPIII(%)	32,8 (19/58)	17,2 (5/29)	NS
Síndrome Metabólica IDF (%)	36,1 (22/61)	36,7 (11/30)	NS
Lipoatrofia (%)	27,9 (17/61)	20,0 (6/30)	NS
Lipohipertrofia (%)	18,0 (11/61)	10,3 (7/30)	NS
Risco cardiovascular ≥ 10% estimado pelo Escore de Risco de Framingham (%)	23,3 (14/60)	23,3 (7/30)	NS

Nota: Testes: t de student para comparação das médias de CB, CCoxa e CCerv; Mann-Whitney para as demais variáveis quantitativas; qui-quadrado para variáveis categóricas. Abreviaturas: HDL: lipoproteína de alta densidade; NCEP-ATPIII: *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults – Adult Treatment Panel III*; IDF: *International Diabetes Federation*; NS: não significante ( $p>0,050$ ).

**APÊNDICE D - FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO:****Hospital São José - Ambulatório de Endocrinologia  
Protocolo HIV x Alterações Metabólicas**

Iniciais: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_ Código de identificação do paciente: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Cor: \_\_\_\_\_ Grau de Instrução: \_\_\_\_\_

1º consulta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ 1º HIV+ : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Contágio: ( ) Sexual ( ) Sangue ( ) Indeterminada

**Complicações Definidoras de Aids – Categoria C (CDC, 1993) + data: ( \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ )**

- |   |   |
|---|---|
| 1. Criptococose (extra-pulmonar)  | 12. Criptosporidiose intestinal crônica (> 1 mês de duração)                          |
| 2. Toxoplasmose em Sistema Nervoso Central (SNC)  | 13. Isosporíase intestinal crônica (> 1 mês de duração)                               |
| 3. Tuberculose (qualquer sítio)   | 14. Histoplasmose (disseminada ou extra-pulmonar)                                     |
| 4. Micobacteriose não-tuberculose ( <i>Mycobacterium Avium Complex</i> ou <i>Mycobacterium kansasii</i> ) disseminada ou extra-pulmonar | 15. Candidíase esofágica  |
| 5. Retinite por Citomegalovírus (CMV)   | 16. Candidíase respiratória (brônquio, traquéia ou pulmões)                           |
| 6. CMV doença (exceto em fígado, baço ou linfonodos)  | 17. Septicemia por <i>Salmonella</i> (recorrente)                                     |
| 7. Complexo Demência-Aids   | 18. Câncer de colo uterino (invasivo)   |
| 8. Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva  | 19. Herpes doença (úlceras crônicas c/ > 1 mês; ou bronquite, pneumonia ou esofagite) |
| 9. Pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i>   | 20. Sarcoma de Kaposi   |
| 10. Pneumonia recorrente  | 21. Linfoma de Burkitt  |
| 11. Síndrome Consumptiva  | 22. Linfoma primário do SNC   |
|   | 23. Coccidiodomicose (disseminada ou extra-pulmonar)                                  |

**Condições da Categoria B (CDC, 1993) + data: ( \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ )**

- |  |  |
|--|--|
| 1. Sintomas constitucionais (febre, diarreia > 1 mês de duração) | 7. Herpes-Zoster (2 ou mais episódios ou 2 ou mais dermatomas) |
| 2. Leucoplasia pilosa  | 8. Angiomatose bacilar   |
| 3. Candidíase oral   | 9. Púrpura Trombocitopênica Idiopática                         |
| 4. Candidíase vulvovaginal                                       | 10. Listeriose   |
| 5. Displasia cervical / Câncer <i>in situ</i>                    | 11. Neuropatia Periférica (pelo HIV)                           |
| 6. Doença Inflamatória Pélvica                                   |  |

**Estadiamento da Infecção pelo HIV:      A      B      C                      1      2      3****Outras Condições ou Patologias Associadas + data do diagnóstico: ( \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ ):**

Comorbidades	Pré-HIV	Pré-ARV
Diabetes		
Glicemia de jejum alterada		
Hipercolesterolemia		
Hipertrigliceridemia		
HDL baixo		
LDL elevado		
Lipoatrofia		
Lipohipertrofia		
SOP		
DM gestacional		

**Início de terapia ARV:** \_\_\_\_\_

**Esquemas de ARV usados:**

Data						
Drogas						

**Parâmetros Imunológico: CD4 e CVHIV:**

	AO DIAGNÓSTICO	AO NADIR	ATUAL
Data			
CD4 (%)			

Alcançou CVHIV < indetectável ? ( ) Sim ( ) Não      Com qual esquema?

Esquema atual: \_\_\_\_\_

**Parâmetros Metabólicos e Hormonais:**

Data	
CT	
HDL	
TG	
LDL	
Colesterol não-HDL	
Glicemia de jejum	
Insulina basal	
HOMA-IR	

**Hábitos:****Tabagismo:**

Atual (A)/Passado (P): \_\_\_\_\_

Tempo (em anos): \_\_\_\_\_

Nº maços/ano: \_\_\_\_\_

**Atividade física:** no momento da inclusão no estudo

Intensidade: \_\_\_\_\_\* Tipo: \_\_\_\_\_\*\* Freqüência (dias/sem): \_\_\_\_\_

\*Leve (&lt;100 min/sem) Moderada (100-150 min/sem) Intensa (&gt;150 min/sem)

\*\*Aeróbica ou de Resistência

**História familiar:**

( ) DCV (IAM, revascularização miocárdica ou AVC) em parentes de 1º grau (homens com menos de 55 anos ou mulheres com menos de 65 anos)

( ) HAS, DM, dislipidemia ou obesidade em parentes de 1º grau

**Uso de outras medicações:** \_\_\_\_\_**Exame físico:**

PA 1:		PA 2:		CA:		CQ:	
CCoxa:		CBraço:		CCerv:		ERF:	
Peso:		Est:		IMC:		Acantose:	
Lipoatrofia: ( ) SIM ( ) NÃO							
Local:							
Lipohipertrofia: ( ) SIM ( ) NÃO							
Local:							

**APÊNDICE E - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Nome da Pesquisa: Distúrbios Metabólicos Associados à Infecção pelo HIV/Aids: Prevalência em Pacientes Ambulatoriais seguidos em Hospital de Referência do Estado do Ceará, Brasil.

Pesquisador(a) responsável: Dra. Clarisse Mourão Melo Ponte.

O surgimento dos medicamentos anti-retrovirais (“coquetel”) para tratamento da Aids representou um importante avanço na assistência aos pacientes portadores do HIV nos últimos anos. Entretanto, estes medicamentos podem causar efeitos colaterais indesejáveis como elevação da glicose e da gordura (colesterol, triglicérides) no sangue. Visando estudar estas alterações, a pesquisadora acima mencionada, dra. Clarisse Mourão Melo Ponte, está desenvolvendo uma pesquisa com pacientes portadores do HIV em uso ou não de medicamentos anti-retrovirais para melhor compreender os seus efeitos colaterais. Esta pesquisa, além de permitir a obtenção de informações relacionadas aos efeitos colaterais dos medicamentos anti-retrovirais, também poderá contribuir nas decisões relacionadas a futuras mudanças de medicamentos no seu tratamento. Espera-se que pelo menos 300 indivíduos de ambos os sexos e maiores de 18 anos sejam incluídos nesta pesquisa.

Para a realização desta pesquisa será necessário retirar 15 mL de seu sangue. A depender dos resultados da 1ª coleta, uma outra coleta posterior poderá ser solicitada a você, mas a autorização para uma única coleta agora não o obriga a aceitar coletas posteriores. Os resultados dos exames laboratoriais obtidos por esta pesquisa estarão prontamente disponibilizados para o seu médico assistente e também estarão à sua disposição. Você não tem obrigação alguma de contribuir para este ou outro estudo e, se decidir não participar, seu direito à assistência médica e tratamento, através de seu médico ou desta instituição, não será afetado.

Se você concordar em participar desta pesquisa, acontecerá o seguinte:

- a) Algum profissional de saúde ou acadêmico de medicina poderá fazer uma breve entrevista e, após consulta ao seu prontuário, deverá preencher um formulário no qual serão registrados dados sobre seu acompanhamento médico no Ambulatório de HIV do HSJ. Todas essas informações serão anotadas de forma confidencial. Mesmo participando do estudo você poderá se recusar a fornecer qualquer informação solicitada. O resultado desta pesquisa, se divulgado, irá garantir o total anonimato dos participantes e o caráter confidencial das informações;
- b) Será retirado 15 ml de sangue de seu braço. Como em qualquer coleta de sangue, costuma haver desconforto local (picada da agulha) e risco de infecção (raro) e de formação de hematomas leves (extravasamento de sangue após a coleta de sangue). Todas as medidas habituais serão tomadas para que isso não aconteça;
- c) Posteriormente, será realizada densitometria para determinação da distribuição da gordura corporal.

Caso as informações obtidas por esta pesquisa possam beneficiá-la, elas serão prontamente repassadas ao seu médico assistente e também estará à sua disposição. Você não tem obrigação alguma de contribuir neste estudo e, se decidir não participar, seu direito à assistência médica e tratamento, através de seu médico ou desta instituição, não será afetado. Da mesma forma, caso aceite participar, poderá deixar a pesquisa em qualquer momento, sem prejuízo no seu tratamento.

Qualquer dúvida, favor entrar em contato com o Ambulatório de HIV do Hospital São José pelo telefone (85) 3101.0321, com o Comitê de Ética do Hospital São José pelo telefone (85) 3452.7881 ou comigo pelo celular (85) 9995.8769.

Eu, Clarisse Mourão Melo Ponte, médica endocrinologista registrada no Conselho Regional de Medicina do Ceará sob o número 8692, endereço Rua Nestor Barbosa, 315, Parquelândia, Fortaleza – Ceará, responsabilizo-me pelo cumprimento das condições aqui expostas.

**Assinatura do pesquisador:**

\_\_\_\_\_

Clarisse Mourão Melo Ponte

\_\_\_\_\_

Local e data

Após leitura e avaliação de todas as informações contidas neste formulário de consentimento, afirmo ter compreendido o propósito da pesquisa e concordo voluntariamente em participar.

**Nome do paciente:** \_\_\_\_\_

**Documento de identidade:** \_\_\_\_\_

**Assinatura:** \_\_\_\_\_

LOCAL: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_\_

**Nome da testemunha:** \_\_\_\_\_

**Documento de identidade:** \_\_\_\_\_

**Assinatura:** \_\_\_\_\_

LOCAL: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_\_

**Espaço reservado para pacientes não alfabetizados:**

**Nome do paciente:** \_\_\_\_\_

**Documento de identidade:** \_\_\_\_\_

**Local e data:** \_\_\_\_\_



## ANEXO A – ESCORE DE RISCO DE FRAMINGHAM

HOMENS						MULHERES					
Idade	Pontos					Idade	Pontos				
20-34	-9					20-34	-7				
35-39	-4					35-39	-3				
40-44	0					40-44	0				
45-49	3					45-49	3				
50-54	6					50-54	6				
55-59	8					55-59	8				
60-64	10					60-64	10				
65-69	11					65-69	12				
70-74	12					70-74	14				
75-79	13					75-79	16				

Colesterol	idade	idade	idade	idade	idade	Colesterol	idade	idade	idade	idade	idade
Total, mg/dL	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79	Total, mg/dL	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
< 160	0	0	0	0	0	< 160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0	160-199	4	3	2	1	1
200-239	7	5	3	1	0	200-239	8	6	4	2	1
240-279	9	6	4	2	1	240-279	11	8	5	3	2
≥280	11	8	5	3	1	≥280	13	10	7	4	2

Fumo	idade	idade	idade	idade	idade	Fumo	idade	idade	idade	idade	idade
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79		20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Não	0	0	0	0	0	Não	0	0	0	0	0
Sim	8	5	3	1	1	Sim	9	7	4	2	1

HDL-colesterol (mg/dL)	Pontos		HDL-colesterol (mg/dL)	Pontos	
≥ 60	-1		≥ 60	-1	
50-59	0		50-59	0	
40-49	1		40-49	1	
< 40	2		< 40	2	

PA (sistólica, mm Hg)	não tratada	tratada	PA (sistólica, mm Hg)	não tratada	tratada
< 120	0	0	< 120	0	0
120-129	0	1	120-129	1	3
130-139	1	2	130-139	2	4
140-159	1	2	140-159	3	5
≥ 160	2	3	≥ 160	4	6

### ANEXO A (Continuação) – ESCORE DE RISCO DE FRAMINGHAM

Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (%)	Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (%)
<0	<1	<9	<1
0	1	9	1
1	1	10	1
2	1	11	1
3	1	12	1
4	1	13	2
5	2	14	2
6	2	15	3
7	3	16	4
8	4	17	5
9	5	18	6
10	6	19	8
11	8	20	11
12	10	21	14
13	12	22	17
14	16	23	22
15	20	24	27
16	25	≥25	≥30
≥17	≥30		