

**“AVALIAÇÃO DE INDICAÇÃO DE TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO PARA DISLIPIDEMIA EM
PACIENTES EM USO DE TERAPIA ANTI-RETROVIRAL
ACOMPANHADOS EM AMBULATÓRIO DE
REFERÊNCIA PARA HIV/AIDS, EM BELO HORIZONTE,
2006”.**

Programa de Pós-graduação de Ciências da Saúde:
Infectologia e Medicina Tropical do Departamento de
Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade
Federal de Minas Gerais, para obtenção do grau de
mestre.

Orientador: Professor Doutor Dirceu Bartolomeu Greco

**Belo Horizonte
2007**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Professor Ronaldo Tadeu Pena

Vice-reitora: Professora Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-reitor de pós-graduação: Professor Jaime Arturo Ramirez

Pró-reitor de pesquisa: Professor Carlos Alberto Pereira Tavares

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Professor Francisco José Penna

Vice-diretor: Professor Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Professor Carlos Faria Santos
Amaral

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: Professor João Lúcio dos
Santos Júnior

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Professor Dirceu Bartolomeu
Greco

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Coordenador: Professor Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenador: Professor Antônio Lúcio Teixeira

Colegiado:

Professor Manoel Otávio da Costa Rocha

Professor Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Professor Carlos Maurício Figueiredo Antunes

Professor José Roberto Lambertucci

Discente: Lúcia Guedes da Silva

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Lourdes e Milton.

Ao meu companheiro Alexandre.

Ao meu filhinho Gabriel, que tanta felicidade trouxe a minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço de forma muito especial ao meu orientador Professor Dirceu Bartolomeu Greco, por ter me orientado na realização deste trabalho, pela bondade e boa vontade com as quais me acolheu em todos os momentos.

Agradeço a Dra. Lorenza Nogueira Campos a Dra. Andréa Loures Vale e ao Dr. Fernando Biscioni que prestaram seu auxílio e muito me ensinaram.

A todos os meus colegas e funcionários do Hospital Eduardo de Menezes, admiráveis seres, que apesar das dificuldades enfrentadas no dia-a-dia, com tanto carinho e nobreza prestam os seus serviços.

Aos funcionários do Centro de Pós-Graduação da UFMG.

Aos pacientes, principal motivação para realização deste trabalho.

A maioria da gente enferma de não saber dizer o que vê e o que pensa. Dizem que não há nada mais difícil do que definir em palavras uma espiral: é preciso, dizem, fazer no ar, com a mão sem literatura, o gesto, ascendentemente enrolado em ordem, com que aquela figura abstracta das molas ou de certas escadas se manifesta aos olhos. Mas, desde que nos lembremos que dizer é renovar, definiremos sem dificuldade uma espiral: é um círculo que sobe sem nunca conseguir acabar-se. A maioria da gente, sei bem, não ousaria definir assim, porque supõe que definir é dizer o que os outros querem que se diga, que não o que é preciso dizer para definir. Direi melhor: uma espiral é um círculo virtual que se desdobra a subir sem nunca se realizar: Mas não, a definição ainda é abstracta. Buscarei o concreto, e tudo será visto: uma espiral é uma cobra sem cobra enroscada verticalmente em coisa nenhuma.

Livro do Desassossego,

Fernando Pessoa

RESUMO

No período de fevereiro a agosto de 2006 foi realizada pesquisa em prontuários médicos de pacientes cadastrados no SAE (Serviço de Assistência Especializada) do Hospital Eduardo de Menezes em Belo Horizonte. O objetivo do trabalho foi a avaliação de indicação de tratamento farmacológico para dislipidemia em portadores de HIV/AIDS em uso regular de terapia anti-retroviral combinada (TARC), utilizando os critérios preconizados pelo ATPIII/NCEP (*Adult Treatment Panel III/National Cholesterol Education Program*), 2001. Foram incluídos no estudo 205 pacientes. A idade variou de 24 a 82 anos com média de 43 anos, maior proporção de sexo masculino (3:1). Elevações nos níveis de colesterol e/ou triglicérides foram encontradas em 86% dos pacientes. Antes do início da TARC, 81 (39%) pacientes apresentavam dislipidemia, destes 84% apresentavam hipertrigliceridemia. Após a introdução da TARC ocorreu alteração nos níveis de colesterol em 76% dos pacientes. O risco de doença coronariana para 10 anos, pela equação de Framingham, pôde ser estimado em 111 pacientes, sendo menor que 10% em 66 (60%), entre 10 a 20% em 18 (16%) e maior que 20%: 27 (24%), destes 24 foram considerados como risco equivalente devido possível presença de diabetes melito tipo 2. Tratamento com drogas hipolipemiantes para hipertrigliceridemia teve indicação, de acordo com os dados levantados, em 19 (9%) de 205 pacientes avaliados e para hipercolesterolemia em 22 (20%) de 111 pacientes avaliados.

Unitermos: AIDS, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, drogas hipolipemiantes.

ABSTRACT

A research with medical records of patients registered at the Service for Specialized Assistance at Eduardo de Menezes Hospital in Belo Horizonte, was done between February and August 2006. The goal of this work was to evaluate the indication for pharmacological treatment for dyslipidemia in HIV/Aids patients with a regular use of antiretroviral therapy, using the criteria recommended by the ATPIII/NCEP (Adult Treatment Panel III/National Cholesterol Education Program), 2001. 205 patients were included in the study. The age varied between 24 and 82 years old with an average of 43 years old, and with a higher proportion of men (3:1). In 86% of patients cholesterol and/or triglyceride levels were increased. Before starting the antiretroviral therapy, 81 (39%) of patients had dyslipidemia, with predominance of increased triglyceride. After the introduction of CART there was predominance of increased cholesterol in relation to triglyceride. Due to the lack of registered data, the analysis of independent risk factors for coronary heart disease was damaged in many patients. It was not possible to do the calculation of Framingham equation in 94 (46%) of patients. In the 111 that it was done, it showed the following results: risk of developing coronary heart disease in 10 years lower than 10%: 66 (60%), 10 to 20%: 18 (16%) and higher than 20%: 27 (24%), 24 out of these were considered as risk equivalent due to possible presence of type II diabetes. Treatment with hypolipemiant drugs for hypertrygliceridemia was indicated for 19 (9%) of the 205 patients who were evaluated. After calculating Framingham equation, the indication for drug therapy for hypercholesterolemia was established according to LDL-C levels. This indication can be considered for 22 (20%) of the 111 patients evaluated.

Key words: AIDS, dyslipidemia, hypercholesterolemia, hypertrygliceridemia,

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 2.1 – Valores de referência dos lipídeos, ATPIII/NCEP, 2001	7
Quadro 2.2 Identificação clínica da síndrome metabólica – NCEP/ATPIII, 2001	14
Quadro 2.3 Definição de Síndrome Metabólica segundo a Federação Internacional de Diabetes, 2005	15
Quadro 2.4 Circunferência da cintura por grupos étnicos como medida da obesidade central	16
Quadro 2.5 Avaliação dos fatores de risco, ATPIII/NCEP, 2001	17
Quadro 2.6 Estratificação da categoria de risco e nível de LDL a ser mantido, ATPIII/NCEP, 2001	18
Quadro 2.7 Níveis de LDL-C, mudanças no estilo de vida e terapia medicamentosa, ATPIII/NCEP, 2001	18
Quadro 2.8 Risco de doença cardiovascular – estudos	26
Tabela 4.1 Alterações de perfil de triglicérides	35
Tabela 4.2 Alterações de perfil de colesterol – LDL	36
Tabela 5.1 Causas de exclusão	44
Tabela 5.2 Sexo, cor e nível de escolaridade da população estudada	46
Tabela 5.3 Comparação de idade para pacientes com e sem dislipidemia antes da introdução da TARC – análise univariada	47
Tabela 5.4 Comparação de sexo, cor e diabetes para pacientes com dislipidemia antes da introdução da TARC– análise univariada	48
Tabela 5.5 - Associação entre as variáveis estudadas e a ocorrência do evento, modelos univariados de regressão de Cox com riscos proporcionais	49
Tabela 5.6 Associação entre as variáveis estudadas e a ocorrência do evento, modelo multivariado de regressão de Cox	50

com riscos proporcionais

Tabela 5.7 Comparação de idade para pacientes com dislipidemia	51
Tabela 5.8 Comparação de sexo, cor e diabetes para pacientes com dislipidemia	51
Tabela 5.9 Níveis de LDL-C, HDL-C estratificados	52
Tabela 5.10 Níveis de triglicérides	52
Tabela 5.11 Presença de diabetes antes e após início da TARC	52
Tabela 5.12 Níveis de CD4 e carga viral	53
Tabela 5.13 Fatores de risco para doença coronariana identificados	54
Tabela 5.14 Cálculo da equação de Framingham na população estudada	54
Tabela 5.15 Número de esquemas anti-retrovirais, número e motivos das trocas realizadas	55
Tabela 5.16 Avaliação das variáveis sexo e idade para tratamento de dislipidemias com hipolipemiantes	56

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 Estrutura esquemática das lipoproteínas	8
Figura 2.2 Via do transporte dos lipídios	11
Figura 5.1 Causas de exclusão	45
Figura 5.2 Distribuição da idade da população estudada	46
Figura 5.3 Distribuição das alterações lipídicas antes da introdução da terapia anti-retroviral combinada, demonstrando o predomínio de hipertrigliceridemia	47
Figura 5.4 Distribuição das alterações lipídicas após a introdução da terapia anti-retroviral combinada	48
Figura 5.5 Distribuição das alterações lipídicas na população estudada demonstrando o predomínio de dislipidemia mista	50

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS – *Acquired Immunodeficiency Syndrome*

APO AI – Apoproteína AI

APO CII – Apoproteína CII

APO Cs – Apoproteínas C

APO-B-100 – Apoproteína B-100

APO-B-48 – Apoproteína B-48

APO-E – Apoproteína E

CEP – Comitê de ética em pesquisa

CETP - *cholesteryl ester transfer protein*

COEP-UFMG – Comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais

CROI – *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*

CT – Colesterol total

CYP3A4 – Citocromo P 3A4

D:A:D - The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group

DNA - *Deoxyribonucleic Acid*

DST – Doença Sexualmente Transmissível

ELISA - *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*

HAART - *Highly Active Antiretroviral Therapy*

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HDL - *High-density lipoproteins*

HDL-C - *High-density lipoproteins cholesterol*

HEM – Hospital Eduardo de Menezes

HIV - *Human Immunodeficiency Virus*

HMG-COA – Hidroxi-metil-glutaril coenzima A

IAM – Infarto agudo do miocárdio

IDF – *International diabetes federation*

IDL – *Intermediary density lipoproteins*

IPs – Inibidores da protease

ITRN – Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos
ITRNN – Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos
LCAT - lecitina colesterol acil transferase
LDL - *low-density lipoproteins*
LDL-C- *low-density lipoproteins cholesterol*
LDL-R – receptor de LDL
LH – lipase hepática
LPL – lipoproteína lipase
LRP – receptor de LDL relacionado à proteína
MDR-1 – gene 1 de multi droga resistência
NCEP - National Cholesterol Education Program
NCEP/ATPIII - National Cholesterol Education Program - Adult Treatment
Panel III
OMS – Organização Mundial da Saúde
PA – pressão arterial
QM - quilomícron
SAE – serviço de assistência especializada
SAS - *Statistical Analysis System*
SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SIM – Sistema de Informações sobre Mortalidade
SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde
TARC – Terapia anti-retroviral combinada
TG - triglicérides
VLDL – *very low-density lipoproteins cholesterol*
WHO – *World Health Organization*

SUMÁRIO

1. Introdução	1
2. Revisão bibliográfica	4
2.1 Histórico das alterações lipídicas	4
2.1.1 Classificação das alterações lipídicas	5
2.1.2 Determinação do perfil lipídico	6
2.1.3 Metabolismo dos lipídios	8
2.1.4 Alterações lipídicas e risco de doença aterosclerótica na população adulta não infectada pelo HIV	11
2.1.4.1 Fatores de risco relacionados à doença coronariana	12
2.1.5 Estratificação dos grupos de risco	16
2.1.6 Tratamento das dislipidemias	17
2.2 Epidemia da aids	19
2.3 Alterações lipídicas na população adulta infectada pelo HIV	20
2.3.1 Alterações lipídicas associadas ao uso das drogas anti-retrovirais	21
2.3.2 Causas e características da dislipidemia associada à terapia anti-retroviral	22
2.3.3 Risco de doença aterosclerótica na população adulta infectada pelo HIV	24
2.3.4 Síndrome metabólica e aids	27
2.4 Manuseio do risco de doença cardiovascular e das alterações lipídicas na população infectada pelo HIV	28
2.4.1 Intervenções higiênico-dietéticas	28
2.4.2 Mudanças nos esquemas anti-retrovirais	29
2.4.3 Intervenção farmacológica	31
3. Objetivos	34
3.1 Objetivo geral	34
3.2 Objetivos Específicos	34
4. Metodologia	35

4.1 Levantamento bibliográfico	35
4.2 Desenho do estudo	35
4.3 Descrição do Centro de Referência em Infectologia	36
4.4 População do estudo	37
4.4.1 Critérios de inclusão	37
4.4.2 Critérios de exclusão	38
4.5 Consentimento livre e esclarecido	38
4.6 Coleta de dados	38
4.7 Análise descritiva	38
4.8 Análise estatística	41
4.8.1 Ocorrência de dislipidemia antes da introdução da TARC	42
4.8.2 Ocorrência de dislipidemia após a introdução da TARC	42
4.8.3 Ocorrência de dislipidemia na população estudada e frequência de indicação de tratamento com drogas hipolipemiantes de acordo com ATPIII/NCEP	43
5. Resultados	44
5.1 População incluída no estudo	44
5.2 Características sócio-demográficas	45
5.3 Alterações no perfil lipídico	46
5.3.1 Alterações dos níveis de colesterol e triglicérides antes terapia anti-retroviral combinada (TARC)	46
5.3.2 Alterações dos níveis de colesterol e triglicérides após terapia anti-retroviral combinada (TARC)	48
5.3.3 Alterações no perfil de colesterol e/ou triglicérides na população estudada	50
5.4 Alterações nos níveis de glicemia	52
5.5 Quantificação de linfócitos CD4 e Carga Viral	53
5.6 Determinação de fatores de risco independentes para doença coronariana	53
5.7 Cálculo da equação de Framingham na população estudada	54
5.8 Tratamento com drogas anti-retrovirais	54

5.9 Indicações de tratamento das dislipidemias	55
5.9.1 Mudanças no estilo de vida	55
5.9.2 Substituição do esquema ARV	56
5.9.3 Indicação de tratamento com hipolipemiantes	56
6. Discussão	58
7. Conclusão	63
8. Referências bibliográficas	65
Apêndice – Questionário para coleta de dados	92
Anexo – Equação de Framingham	96

1. INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida identificada em 1981 é usualmente dividida em duas eras. A primeira, denominada pré-HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*) foi considerada até metade da década de 90, quando houve a introdução dos inibidores da protease, passando-se então para a era pós-HAART. Na era pré-HAART a principal preocupação assistencial estava voltada para o tratamento das infecções e afecções oportunistas, na tentativa de prolongar por períodos curtos a sobrevivência dos pacientes, algumas vezes por poucos meses. A terapia anti-retroviral combinada efetivamente reduz a carga viral em muitos pacientes infectados pelo HIV, seguindo-se então a recuperação do sistema imunológico, com grande redução do risco de infecções oportunistas potencialmente fatais (FISHER, S.D, *et al.*, 2006). Nos dias atuais menos de 50% dos pacientes morrem devido a doenças definidoras de aids (BERGERSEN, B.M, 2006). Após a introdução da HAART, para os pacientes com acesso e para os aderentes ao tratamento houve um aumento substancial da sobrevida. No Brasil, segundo dados do Programa Nacional de DST/aids, as taxas de mortalidade foram crescentes até meados da década de 90, estabilizando em cerca de 11 mil óbitos anuais desde 1998. Após a introdução da política de acesso universal ao tratamento anti-retroviral combinada (TARC), observou-se uma importante queda na mortalidade. A partir do ano 2000, essa taxa se estabilizou em cerca de 6,4 óbitos por 100 mil habitantes, sendo esta estabilização mais evidente em São Paulo e no Distrito Federal.

Junto ao aumento na sobrevida, grandes preocupações surgiram, como a resistência do HIV às drogas disponíveis, o aumento da incidência de doenças neoplásicas e os efeitos adversos consequentes ao uso prolongado destas drogas, principalmente o risco de desenvolver doença coronariana. Em 1998, quando das descrições das alterações metabólicas e morfológicas associadas aos inibidores da protease, vários autores iniciaram estudos na tentativa de estabelecer se o risco de doença aterosclerótica é maior na

população infectada pelo HIV e principalmente naquela que se encontra em uso de TARC. Os profissionais de saúde que prestam assistência aos pacientes infectados pelo HIV se depararam com uma nova realidade que é o manuseio dos eventos adversos relacionados a TARC, principalmente os associados ao metabolismo dos lipídios e glicose que são os mais freqüentes.

As alterações no metabolismo dos lipídios são comuns nos pacientes infectados pelo HIV e tendem a ser mais acentuadas e freqüentes naqueles recebendo terapia anti-retroviral, particularmente com os inibidores da protease. O AACTG (*Adult AIDS Clinical Trial Group*), publicou no ano de 2000 uma diretriz preliminar para o manuseio destas alterações (DUBÉ, M.P., *et al.*, 2000), com a publicação da “versão final” em 2003 em associação com a IDSA (*Infectious Diseases Society of América*) (DUBÉ, M.P., *et al.*, 2003). Nesta diretriz é recomendado que se utilize os critérios estabelecidos em 2001 pelo ATPIII (*Adult Panel Treatment*), terceiro relatório do NCEP (*National Cholesterol Education Program*). Outras diretrizes existentes, e trabalhos realizados sobre alterações lipídicas na população infectada pelo HIV geralmente utilizam os critérios do ATPIII/NCEP, 2001. O ATPIII tem como objetivo auxiliar o clínico no estabelecimento do risco absoluto de desenvolver doença coronariana, com a estratificação dos fatores de risco de acordo com os níveis de LDL-C (considerado fator causal e independente de doença coronariana), visando a tomada de condutas terapêuticas entre elas a mudança no estilo de vida e os critérios para introdução de terapia medicamentosa hipolipemiante.

No tratamento das dislipidemias da população infectada pelo HIV algumas considerações são necessárias: a incidência de tabagismo nesta população é mais freqüente (GIORDANO, T.P., *et al.*, 2005), a intervenção dietética isolada não apresenta boa resposta (MOYLE, G.J., *et al.*, 2001; BARRIOS, A., *et al.*, 2002) e algumas vezes a indicação de atividade física é limitada por condições associadas à doença. Uma das opções, quando possível, é a troca do esquema por drogas potencialmente com menor efeito

indutor de dislipidemia. Quanto à terapia com drogas hipolipemiantes deve-se levar em consideração a interação, principalmente com os inibidores da protease, com potencialização de efeitos adversos, e a contra-indicação de algumas drogas.

Experiências acumuladas sugerem uma associação entre o uso de TARC e risco aumentado de desenvolver doença coronariana. O maior estudo realizado até o momento, o D:A:D (*The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study Group*, 2003) encontrou um risco relativo de 26% por ano de exposição. O período de introdução da terapia anti-retroviral combinada, pode ser considerado curto para esta avaliação e só dentro de alguns anos poderemos realmente conhecer o real desenlace deste evento. A existência de um número aumentado de fatores de risco nesta população é uma preocupação atual. No momento cabe minimizar ou reduzir os riscos através da tentativa de prevenção e manuseio correto das alterações metabólicas. Para isso um dos primeiros passos é o conhecimento da prevalência destas alterações, a avaliação dos riscos de doença coronariana e conduta terapêutica adequada. O presente trabalho teve como objetivo o conhecimento da prevalência das alterações lipídicas e o estabelecimento de metas terapêuticas, de acordo com os critérios do NCEP/ATPIII, 2001, em uma amostra de pacientes infectados pelo HIV, em uso de TARC, acompanhados no serviço ambulatorial - SAE do Hospital Eduardo de Menezes da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais.

2 Revisão bibliográfica

2.1 Histórico das alterações lipídicas

O colesterol foi inicialmente isolado de cálculos biliares em 1784 (BROWN, S.M., GOLDSTEIN, L.J., 1986). A determinação dos níveis séricos do colesterol iniciou-se na década de 30. Os indivíduos com excesso de colesterol eram aconselhados a evitar alimentos ricos neste composto. Porém foi em 1950, com a publicação de um artigo de GOFMAN, J.W. *et al.* na revista *Science* é que a comunidade médica despertou-se para os perigos do colesterol proveniente da dieta. Neste artigo os autores confirmaram os estudos de ANITSCHKOW, segundo os quais o colesterol era uma substância lesiva para as artérias; com a introdução da ultracentrífuga, identificaram também o colesterol das LDL, como sendo o agente aterogênico (CAMPOS, E.M., 2005).

Os trabalhos experimentais sobre lipoproteínas plasmáticas com aplicação clínica, iniciaram-se por volta de 1950, década da expansão da bioquímica. COHN *et al.*, através de técnicas de precipitação fracionada isolaram as α e β -lipoproteínas. GOFMAN, J.W., *et al* classificaram as lipoproteínas, de acordo com o gradiente de densidade de 0,99 g/ml a 1,21g/ml, através de ultracentrifugação, em três classes: quilomícron com densidade menor que 0,99 g/ml; LDL (*Low Density Lipoproteins*), com densidade entre 1,063 a 1,21 e HDL (*High Density Lipoproteins*), assim como as suas subclasses, HDL₁, HDL₂ e HDL₃. Poucos anos após, HAVEL *et al.* introduziram a designação VLDL (*Very Low Density Lipoproteins*) com densidade entre 0,99 a 1,019). Também nesta mesma época DOLE e GORDON descreveram a existência de ácidos graxos livres na circulação. Em 1955, KORN isolou e caracterizou a lipoproteína lipase (também denominada lipase lipoprotéica – LPL), sendo esta descoberta um passo fundamental na compreensão do metabolismo dos triglicérides. No final da década de 50, com a técnica de deslipidação surgiram as apolipoproteínas, denominação dada

para as lipoproteínas sem a fração lipídica, classificadas como A, B e C (CAMPOS, E.M., 2005).

Apesar de décadas de interesse e numerosas investigações clínicas e epidemiológicas ainda não foi estabelecido se alterações dos níveis de triglicérides representam fator de risco independente para doença coronariana. (HULLEY, S.B. *et al.*, 1980; CRIQUI, M.H. *et al.*, 1993). Existe um grande número de variáveis associadas a elevação dos triglicérides. Muitas pessoas que apresentam fatores de risco para a doença coronariana, como elevação de colesterol total, LDL-C, diminuição da HDL-C, além de fatores não lipídicos como obesidade, hipertensão, resistência à insulina, intolerância a glicose, diabetes, tabagismo, estado protrombótico, apresentam também elevação dos triglicérides (GRUNDY, S.M., 1998). Mesmo não existindo estudos prospectivos bem controlados, interesse no papel da elevação dos triglicérides tem estimulado a publicação de meta-análises que demonstrando ser este um fator de risco independente para doença coronariana, sugerindo que alguns triglicérides ricos em lipoproteínas são aterogênicos (ASSMANN, G., *et al.*, 1998; AUSTIN, M.A., *et al.*, 1998).

2.1.1 Classificação das alterações lipídicas

A classificação inicial baseada na fenotipagem das lipoproteínas (de acordo com o perfil eletroforético destas) foi realizada por FREDRICKSON em 1967, sendo considerados os tipos I, II, III, IV e V. Esta foi revista por uma comissão da Organização Mundial da Saúde em 1970 (BEAUMONT, J.L., *et al.*, 1970), onde houve subdivisão do tipo II em IIa e IIb.

A dosagem da fração LDL, necessária para o diagnóstico do tipo II foi considerado, na época, um problema devido à irregularidade nos resultados com os métodos mais utilizados para dosagem. Desta forma, o matemático FRIDEWALD e FREDRICKSON, 1972, propuseram um método indireto para estimativa da concentração sérica das LDL. O método requer a dosagem das concentrações séricas do colesterol total (CT), triglicérides (TG) e da HDL.

Eles observaram, através do estudo de centenas de pessoas com hiperlipidemias que a fração VLDL era relativamente constante e tinha proporção em relação aos triglicérides de 5:1. A fórmula, conhecida como a fórmula de Friedewald, é a seguinte: $LDL = CT - HDL - TG/5$. Esta é ainda utilizada atualmente na maioria dos laboratórios para calcular a concentração sérica da LDL. Porém, conforme descrito pelos autores, apresenta limitações: não pode ser utilizada para soro contendo quilomícrons, mostra resultado erroneamente elevado de LDL no tipo III e não pode ser realizada quando a fração de TG for superior a 400mg/dl.

Apesar de ter sido de grande valia, a classificação Fredrickson, sofreu várias críticas, não sendo atualmente muito utilizada. A Sociedade Europeia de Aterosclerose considera apenas três tipos fenotípicos básicos: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperlipidemias mistas. A Sociedade Brasileira de Aterosclerose, (III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias, 2001), institui uma classificação laboratorial e etiológica.

Com os avanços da tecnologia do DNA recombinante tornou-se possível a pesquisa de deficiências ou defeitos genéticos, mesmo nos casos em que não está identificada anomalia de uma proteína específica. Todos os defeitos genéticos envolvem uma proteína: apolipoproteína, enzima lipolítica, receptor de membrana ou proteína reguladora (CAMPOS, E.M., 2005). Assim, estabeleceu-se também a classificação genética ou a classificação etiológica das dislipidemias (III Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias, 2001; HACHEM, B.S., *et al.*, 2006).

2.1.2 Determinação do perfil lipídico

Para o diagnóstico e tratamento das hiperlipidemias primariamente é necessário a dosagem sérica do colesterol total, dos triglicérides e da HDL-C. Estas medidas são utilizadas na rotina dos laboratórios e o valor da LDL-C é calculado através da fórmula de Friedewald. As variações no perfil lipídico são bastante freqüentes podendo estar relacionadas às metodologias e técnicas

de dosagem utilizadas (variação analítica). A acurácia na dosagem da HDL-C é muito importante devido a sua associação inversa com o risco de doença aterosclerótica e por ser utilizada no cálculo da LDL-C. As variações relacionadas a fatores individuais, estilo de vida, uso de medicamentos, doenças prévias a coleta, forma de coleta (variação pré-analítica) são consideradas as mais importantes nas variações do perfil lipídico. Para diminuir estas variações existe uma série de recomendações: os pacientes devem manter sua dieta usual e o peso nas duas semanas que precedem a dosagem; medidas realizadas até doze semanas após infarto agudo do miocárdio podem ser menores que as medidas usuais do paciente; evitar medidas em pacientes pelo período de oito semanas após trauma agudo, incluindo grandes cirurgias, doença viral ou bacteriana agudas e gravidez; colher as amostras com período de 12 horas de jejum, se necessário manter medicamentos em uso, ingeri-los com água; realizar dosagens seriadas e no mesmo laboratório antes de estabelecer o diagnóstico (STEIN, E.A., *et al.*; WARNICK, G.R., *et al.*, 1995; NCEP/ATPIII, 2002).

Quanto aos valores de referência, o ATPIII/NCEP, a partir de maio de 2001 estabeleceu os valores descritos no quadro 2.1 para adultos:

Quadro 2.1 – Valores de referência dos lipídios, ATPIII/NCEP, 2001

Colesterol total	Valor de referência
<200	Desejável
200-239	Valor limítrofe “Boderline”
≥240	Alto
LDL colesterol	Valor de referência
<100	Ótimo
100-129	Desejável
130-159	Limítrofe
160-189	Alto
≥190	Muito alto
HDL colesterol	Valor de referência
<40	Baixo
≥60	Alto
Triglicérides	Valor de referência
<150	Normal
150-199	Limítrofe
200-499	Alto
≥500	Muito alto

As III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias consideram os mesmos valores para o colesterol, e para os triglicérides apresentando de forma diferente os seguintes valores: limítrofe é 150 a 200mg/dl e alto de 201 a 499mg/dl. Enquanto a Sociedade Européia de Aterosclerose considera como valor normal o colesterol total de 190mg/dl, do LDL-C de 115mg/dl.

2.1.3 Metabolismo dos lipídios

Como os lipídios são insolúveis em água eles são transportados em complexos de lipoproteínas, com a região central contendo colesterol esterificado e triglicérides circundada por um envelope contendo fosfolipídios e colesterol livre. As apoproteínas encontram-se localizadas na superfície em camada única (Figura 2.1) e servem como co-fatores para enzimas e como *ligands* para receptores (HACHEM, S.B., *et al.*, 2006).

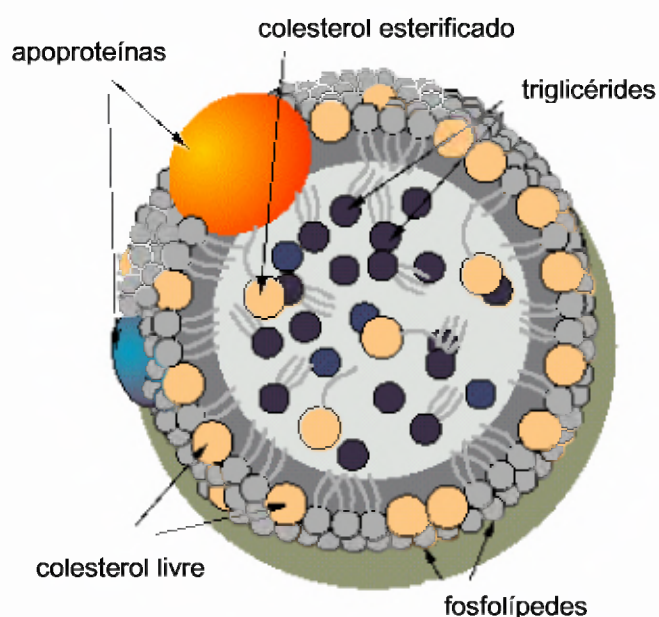


Figura 2.1 Estrutura esquemática das lipoproteínas

No metabolismo das lipoproteínas são consideradas três vias: a exógena, a endógena e o transporte reverso do colesterol (HACHEM, S.B., *et al.*, 2006). A via endógena é que tem recebido maior atenção primariamente

devido a bem documentada associação entre os níveis de LDL-C e HDL-C e a ocorrência de aterosclerose na população. O metabolismo da via exógena é muito rápido dificultando apreciar e medir as alterações desta fase. Porém o metabolismo exógeno é que reflete a quantidade de lipídios que circula na via endógena (COOPER, A.D., 1997).

Na via exógena os quilomícrons são formados no intestino e são os responsáveis pelo transporte dos lipídios provenientes da dieta. Eles transportam os triglicérides para os tecidos periféricos e o colesterol para o fígado. A enzima lipoproteína lipase associada a apo CII como co-fator hidrolisa o quilomícron rico em triglicérides permitindo a liberação de ácidos graxos livres para os músculos e tecido adiposo. Como resultado é formada uma nova partícula chamada quilomícron remanescente. Esta é enriquecida por colesterol esterificado e vitaminas lipossolúveis, contendo a apo-B-48 e apo-E. Ela é rapidamente removida da circulação para o fígado, onde é hidrolisada liberando aminoácidos, ácidos graxos e colesterol livre.

Na via endógena o transporte do colesterol hepático ocorre através da VLDL e da LDL, que são lipoproteínas produzidas pelo fígado. A VLDL tem função de transportar os triglicérides de origem endógena para os tecidos periféricos, para o suprimento energético durante os períodos de reduzida disponibilidade exógena. A síntese hepática de triglicérides é substancialmente afetada pela dieta, sendo um importante substrato na sua formação os ácidos graxos livres, que em quantidade aumentada estimulam a produção da VLDL. A VLDL é liberada e enquanto circula sofre ação da lipase liporotética, tendo sua estrutura alterada. Através da proteína de transferência de colesterol esterificado, a VLDL troca triglicérides por moléculas de colesterol esterificado proveniente da HDL e LDL. É formada então a VLDL remanescente (ou lipoproteína de densidade intermediária – IDL), sendo em torno de 70% desta apreendida pelo fígado, através dos receptores de LDL e receptor relacionado à proteína (LRP). O restante da IDL, não removida pelo fígado (IDL remanescente) interage com a lipase hepática, hidrolisando os triglicérides remanescentes, sendo transformada em LDL rica em colesterol. A

vida média da VLDL é de 12 horas. A LDL, com vida média de 3 dias, é a maior fonte de colesterol para as células extra-hepáticas. As LDL podem ser removidas pelos receptores de LDL. A expressão destes receptores é a principal responsável pelos níveis de colesterol no sangue e depende da atividade da HMG-CoA redutase. As partículas HDL derivam de cinco fontes principais: fígado e intestino, que por exocitose secretam a HDL nascente, lipólise dos quilomícrons e da VLDL e captação de lipídios das células periféricas que na corrente sanguínea se transformam em HDL maduras. As HDL são reservatórios circulantes da apo-C-II (ativadora da lipase lipoprotéica) e possivelmente de apo-E e apo-AI. As HDL removem colesterol livre dos tecidos extra-hepáticos. O colesterol livre da HDL é esterificado pela ação da lecitina colesterol acil-transferase (LCAT). A HDL transporta o colesterol até o fígado (transporte reverso), onde poderá ser reesterificado para armazenamento, utilizado na síntese do colesterol endógeno ou ser secretado na bile sob a forma livre e de ácidos biliares e eliminado nas fezes (BROWN, S.M., *et al.*, 1986; GOLDBERG, I.J., 1996; MARTINEZ, T.L.R., *et al.*, 1996; PEASE, R.J., *et al.*, 1996; COOPER, A.D., 1997).

Em termos quantitativos a LDL-C representa 60 a 70% do colesterol total. Ela contém uma única lipoproteína, a apo B-100 (apo-B), que é a principal lipoproteína aterogênica. A HDL representa 20 a 30% do colesterol total e tem correlação inversa com o risco de desenvolver doença aterosclerótica. As principais apolipoproteínas da HDL são apo A-I e apo A-II. As VLDL contém 10 a 15% do colesterol total, suas principais apolipoproteínas são: apo B-100, apo Cs (C-I, C-II e C-III). Algumas formas de VLDL, principalmente as formas remanescentes, parecem promover a aterosclerose. As apolipoproteínas dos quilomícrons são as mesmas das VLDL, exceto pela substituição da apo-B-100 pela apo B-48. Os quilomícrons remanescentes, provavelmente desempenham algum papel aterogênico (ATP III/NCEP, 2001).

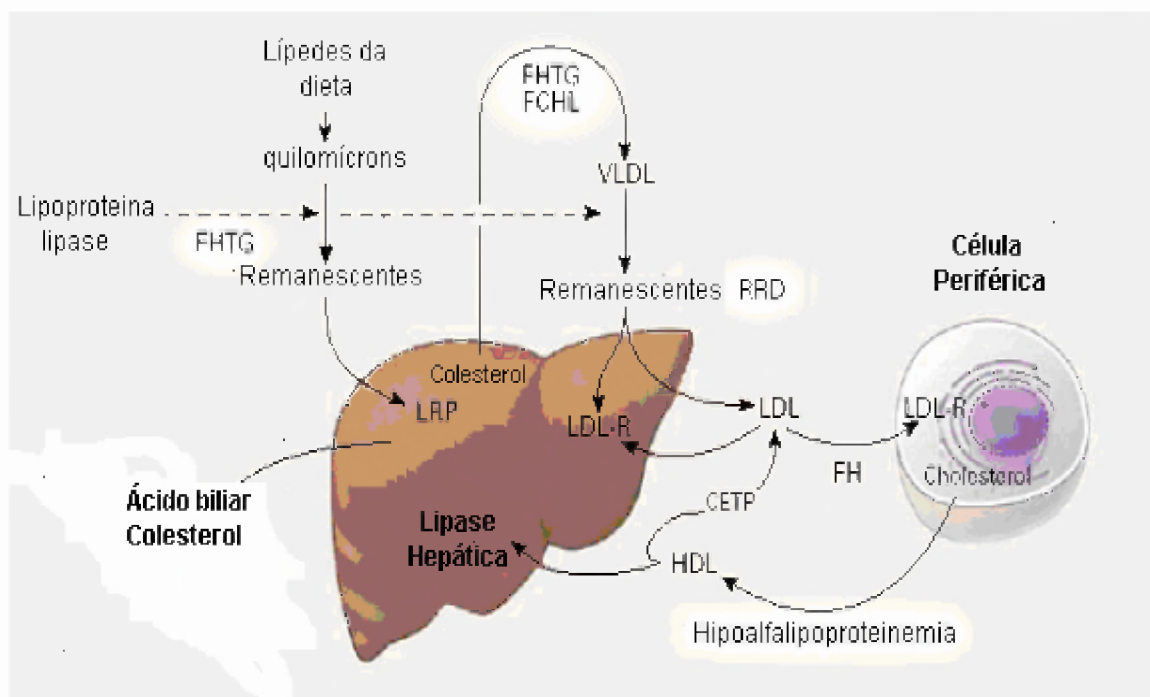


Figura 2.2 (Adaptada de KNOPP, R.H., 1999)

Vias do transporte dos lipídios.

O colesterol é absorvido pelo intestino e transportado para o fígado pelos quilomícrons remanescentes, sendo então levados ao LDL-receptor relacionado à proteína (LRP).

O colesterol hepático entra na circulação como VLDL e é metabolizado como lipoproteína remanescente, após a remoção da fração de triglicérides pela lipase lipoprotéica.

As lipoproteínas remanescentes são removidas pelos receptores LDL (LDL-R) ou são metabolizados se transformando em LDL, sendo removidas por estes receptores.

O colesterol é transportado das células periféricas para o fígado pelas HDL-C.

O colesterol é reciclado para LDL e VLDL pela proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP) ou levada ao fígado pela lipase hepática.

O colesterol é excretado pela bile.

2.1.4 Alterações lipídicas e risco de doença aterosclerótica na população adulta não infectada pelo HIV

Nos Estados Unidos da América, apesar da diminuição dos riscos de doença aterosclerótica e morte súbita nos últimos 50 anos, as doenças cardíacas continuam liderando as causas de morte, sendo responsáveis por cerca de 700.000 mortes ao ano (FOX, C.S., *et al.*, 2004). A mortalidade por todas as causas é mais frequente nas pessoas com poucos anos de escolaridade e negros, sendo que as doenças cardiovasculares contribuem com 34% de todas as causas (WONG, M.D., *et al.*, 2002). Foi estimado no ano de 2002 que 1.100.000 pessoas tiveram IAM (Infarto Agudo do Miocárdio)

e 700.000 pessoas tiveram doença cerebrovascular (QURESHI, A.I., *et al.*, 2004). Cerca de 960.000 pessoas faleceram devido a estas patologias (BONOW, R.O., 2002). As doenças cardiovasculares são a principal causa de incapacidade e mortalidade em quase todos os países (YUSUF, S., *et al.*, 2001; UPDATE, DALLAS, TX, AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2002). Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde no ano de 2005, 17.528.000 pessoas morreram em consequência de doenças cardiovasculares. No Brasil não existem estimativas de prevalência de doenças cardiovasculares na população. As doenças cardiovasculares representam a principal causa de óbito no país, cerca de 30% de todas as causas. Segundo dados do SIM (Sistema de Informação sobre Mortalidade) da SVS (Secretaria de Vigilância da Saúde) do Ministério da Saúde, no ano de 2002, 267.496 pessoas morreram devido a doenças do aparelho circulatório (taxa de mortalidade de 151,65), destes 81.505 tiveram como causa doença isquêmica do coração.

2.1.4.1 – Fatores de risco relacionados à doença coronariana

Dislipidemia aterogênica

A dislipidemia aterogênica é caracterizada por três alterações lipídicas: elevação do LDL-C, elevação dos triglicérides e redução do HDL-C.

O LDL é considerado fator causal e independente de aterosclerose (SCANDINAVIAN SINVASTATIN SURVIVAL STUDY, 1994; SHEPHERD, J.C., *et al.*, 1995; SACKS, F.M., *et al.*, 1996; DOWNS, J.R., *et al.*; LIPID STUDY GROUP, 1998). Estudos epidemiológicos relevantes demonstraram que os baixos níveis de HDL aumentam o risco de doença coronariana (WILSON, P.W.F., *et al.*, 1998; GORDON, D.J., *et al.*, 1989). Outros fatores de risco relacionados aos lipídios estão sendo considerados como os triglicérides, as lipoproteínas remanescentes e lipoproteína (a) (HODIS, H.N., *et al.*, 1994; KOREN, E., 1996; ALAUPOVIC, P., *et al.*, 1997; THOMPSON,

G.R., 1998; DANESH, J., *et al.*, 2000; SACKS, F.M., *et al.*, 2000). Ainda, como fatores não relacionados aos lipídios, considerados fatores emergentes, são descritos a homocisteína (KANG, S.S., *et al.*, 1992; GILES, W.H., *et al.*, 2000); fatores trombogênicos, como plaquetas, fatores de coagulação e fibrinogênio (ERNST, E., 1994; HENNEKENS, C.H., *et al.*, 1997; MONTALESCOT, G., *et al.*, 1998); marcadores inflamatórios, como a proteína C de alta sensibilidade (RIDKER, P.M., *et al.*, 1998, 2000; KOENIG, W., *et al.*, 1999). Agentes infecciosos como a *Chlamydia pneumoniae*, citomegalovírus, infecções dentárias e *Helicobacter pylori*, apesar de descritos, não são comprovados (DENISH, J., 1999).

Doença aterosclerótica subclínica

A doença aterosclerótica subclínica avançada também é considerada um fator de risco emergente e para o seu diagnóstico são necessários exames complementares, dentre eles, índice de pressão tornozelo braço, testes para isquemia miocárdica, testes para verificação de placas ateroscleróticas (ultra-sonografia da carótida para verificação de espessamento de sua camada média íntima), cálcio coronariano (detectado por métodos de tomografia computadorizada). O *NCEP/ATPIII*, 2001, não preconiza estes testes de forma rotineira.

Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica tem sido relatada em 24% da população adulta americana (FORD, E.S., *et al.*, 2002). Sua causa ainda permanece obscura. Diversos fatores são envolvidos e muitos associados ao estilo de vida. A importância final da síndrome metabólica é que ela ajuda a identificar indivíduos com risco elevado de desenvolver *diabetes mellitus* tipo 2 e doença cardiovascular (ALBERTI, K.G.M.M., *et al.*, 2005). A síndrome metabólica é considerada um fator de risco independente para doença coronariana prematura semelhante ao tabagismo (*NCEP/ATPIII*, 2001).

Esta síndrome foi inicialmente caracterizada como Síndrome X (REAVEN, G.M., 1998), não apresenta atualmente critérios bem aceitos para sua definição. A *American Heart Society* adota a definição proposta pelo *NCEP/ATPIII*, 2001 (GRUNDY, S.M., *et al.*, 2005), que caracteriza a síndrome como uma constelação de fatores de risco metabólicos em um indivíduo, sendo estes a obesidade abdominal, dislipidemia aterogênica, elevação da pressão arterial, resistência à insulina ou intolerância a glicose, estado pró-trombótico e estado pró-inflamatório, porém não utilizam os dois últimos critérios para avaliação diagnóstica de rotina que seriam feitos através da dosagem da proteína C reativa de alta sensibilidade e do fibrinogênio respectivamente. Segundo os critérios do *NCEP/ATPIII*, 2001 não são utilizados de rotina testes de intolerância a glicose, levando em consideração apenas a dosagem da glicemia de jejum. A síndrome metabólica é identificada quando o indivíduo apresentar três ou mais componentes do quadro 2.3

Quadro 2.2 Identificação clínica da síndrome metabólica – NCEP/ATPIII, 2001

Fatores de risco	Nível de definição
Obesidade Abdominal	Circunferência da cintura
Homem	> 102 cm
Mulher	> 88 cm
Triglicérides	≥ 150mg/dl
HDL colesterol	
Homem	< 40mg
Mulher	< 50mg
Pressão Arterial	≥ 130/85mmHg
Glicemia de jejum	≥ 110mg/dl

A Organização Mundial da Saúde caracteriza a síndrome como a presença de intolerância a glicose ou diabetes e/ou resistência a insulina associada a dois ou mais dos seguintes componentes: distúrbios na regulação da glicose ou diabetes; resistência a insulina em condições de hiperinsulinemia ou euglicemia; pressão arterial igual ou superior a 140/90mmHg; elevação de triglicérides igual ou superior a 150mg/dl, HDL

igual ou menor que 35 mg/dl para homens e igual ou menor que 39 mg/dl para mulheres; obesidade central, com taxa cintura quadril maior que 0,90 para homens e $> 0,85$ para mulheres ou índice de massa corpórea maior que 30 kg/m^2 e microalbuminúria, identificada pela taxa de excreção da albumina igual ou superior a $20 \mu\text{g min}^{-1}$ ou taxa de albumina:creatinina igual ou superior a 30 mg g^{-1} (WHO, 1999).

As diferentes definições inevitavelmente levam a substancial confusão e ausência de comparabilidade entre os estudos. Critérios principalmente relacionados à obesidade não são diferenciados para grupos étnicos. Em 2004 a Federação Internacional de Diabetes propôs uma nova definição (Quadro 2.4), levando-se em consideração os mesmos critérios do NCEP/ATPIII, 2001, porém diferenciando a medida da cintura de acordo com a etnia e colocando como obrigatória a presença da obesidade central (ALBERTI, K.G.M.M., *et al.*, 2005).

Quadro 2.3 Definição de Síndrome Metabólica segundo a Federação Internacional de Diabetes, 2005

Obesidade Central

Circunferência da cintura⁽¹⁾ (diferentes para os diversos grupos étnicos) associado a mais dois dos seguintes critérios:

HDL-C reduzida ($< 40 \text{ mg/dl}$ para homens e $< 50 \text{ mg/dl}$ para mulheres ou em tratamento para esta alteração lipídica

Pressão arterial elevada (sistólica $\geq 130 \text{ mmHg}$ e diastólica $\geq 85 \text{ mmHg}$) ou em tratamento para HAS

Elevação de glicemia de jejum $\geq 100 \text{ mg/dl}$ ⁽²⁾ ou diagnóstico prévio de *diabetes mellitus* tipo 2. Se a glicemia de jejum for $\geq 100 \text{ mg/dl}$, teste oral de tolerância a glicose é fortemente recomendado, mas não é necessário para definição da síndrome

⁽¹⁾ Se o índice de massa corporal for acima de 30 kg/m^2 , obesidade central pode ser assumida sem necessidade de medidas de circunferência da cintura.

⁽²⁾ Na prática clínica, intolerância a glicose é também aceitável, mas todas as publicações de síndrome metabólica devem usar somente glicemia de jejum e *diabetes mellitus* previamente diagnosticada para definir hiperglicemia. Prevalências incorporando resultados de teste de intolerância a glicose também podem ser adicionados como achados suplementares.

Risco equivalente

Algumas pessoas apresentam risco de desenvolver doença coronariana semelhante às pessoas que já tiveram a doença, denominado risco

equivalente. São identificados como pessoas com este risco: as que apresentam outras formas de doença aterosclerótica (doença arterial periférica, doença da carótida e aneurisma aterosclerótico da aorta abdominal) e as pessoas com *diabetes mellitus* (NCEP/ATPIII, 2001).

2.1.5- Estratificação dos grupos de risco

Várias diretrizes têm sido publicadas, dentre elas NCEP/ATPIII, 2001; III Diretrizes Brasileiras, 2001; European Guidelines On Cardiovascular Diseases Prevention In Clinical Practice (DE BAKER, G., et al., 2003, 2004) com o objetivo de auxiliar o clínico no estabelecimento do risco absoluto de

Quadro 2.4 Circunferência da cintura por grupos étnicos como medida da obesidade central

Grupos étnicos	Valores de referência da medida da cintura
Europeus e seus descendentes	Homens ≥ 94 cm Mulheres ≥ 80 cm
Sul-asiáticos	Homens ≥ 90 cm Mulheres ≥ 80 cm
Chineses	Homens ≥ 90 cm Mulheres ≥ 80 cm
Japoneses	Homens ≥ 85 cm Mulheres ≥ 90 cm
Sul-americanos e Centro-americanos	Utilizar os mesmos critérios dos sul-asiáticos até que dados mais específicos sejam viáveis
Africanos (sub-saara)	Utilizar os mesmos critérios europeus até que dados mais específicos sejam viáveis
Populações do Mediterrâneo oriental e meio leste (árabes)	Utilizar os mesmos critérios europeus até que dados mais específicos sejam viáveis

Estes dados são pragmáticos e melhores dados são requeridos para ligação com o risco. Etnicidade deve ser a base para a classificação e não o país de residência.

desenvolver doença coronariana. O Framingham Heart Study, produziu uma equação para avaliação do risco de doença coronariana em curto prazo, menor ou igual a 10 anos(WILSON, P.W.F., et al., 1998). Apesar de várias críticas, estes critérios, são utilizados pela maioria das diretrizes.

De acordo com as propostas do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines - NCEP/ATPIII*, 2001, a estratificação dos fatores de risco e o tratamento das dislipidemias devem ser feitos da seguinte forma:

1. Avaliar os fatores de risco (Quadro 2.5)
2. Estratificar a categoria de risco e nível de LDL a ser mantido (quadro 2.6)
3. Avaliar e indicar medidas terapêuticas de acordo com a categoria de risco e os níveis de LDL-C (quadro 2.7)

Quadro 2.5 Avaliação dos fatores de risco, ATPIII/NCEP, 2001

Fatores de risco para aterosclerose que modificam as metas de LDL

Tabagismo atual (*estar fumando ou ter fumado até há 01 mês*)

Hipertensão Arterial Sistêmica ($PA \geq 140/90\text{mmHg}$ ou em uso de drogas anti-hipertensivas)

HDL-C $< 40\text{mg/dl}$

Diabetes mellitus (denominado “risco equivalente”, considerar como portador de aterosclerose).

Idade $\geq$ a 45 anos para homens e $\geq$ 55 anos para mulheres

História familiar de doença coronariana precoce (*parentes de primeiro grau do sexo masculino < 55 anos e sexo feminino < 65 anos*).

O HDL-C $> 60\text{mg}$ é considerado fator protetor, podendo ser excluído um fator de risco.

2.1.6 – Tratamento das dislipidemias

Conforme apontado em todas as diretrizes para o manuseio das dislipidemias é necessária uma equipe multidisciplinar. Alguns levantamentos feitos nos Estados Unidos revelam que boa parte dos médicos não conduzem adequadamente os pacientes com dislipidemias, de acordo com as diretrizes existentes, além dos problemas de aderência dos pacientes (FOLKS, J.P., *et al.*; HOERGER, T.J., *et al.*, 1998; PEARSON, T.A., *et al.*, 2000). No Brasil um estudo realizado entre os cardiologistas apontou uma situação semelhante (SANTOS, R.D, *et al.*, 2000).

Quadro 2.6 Estratificação da categoria de risco e nível de LDL a ser mantido – NCEP/ATPIII, 2001

Categoria de risco	Níveis de LDL (mg/dl)
Risco alto: Doença coronariana ou risco equivalente, ou risco > 20% de desenvolver doença coronariana em 10 anos ⁽¹⁾	< 100 mg ⁽²⁾
Risco médio: 02 fatores de risco e o cálculo do fator de risco em 10 anos < 20%	< 130mg
Risco baixo: 0 a 01 fator de risco ⁽³⁾	<160mg

(1) Calculado através da tabela da equação de FRAMINGHAM (anexo 2). Calcula o número de indivíduos em 100 indivíduos que irão desenvolver doença coronariana em 10 anos.

(2) Estudos mais recentes indicam que este nível deve ser < 70mg/dl (GRUNDY, S.M., *et al.*, 2004)

(3) Com poucas exceções esta categoria tem risco de desenvolver doença coronariana em 10 anos < 10%

Como abordagem para os pacientes com dislipidemia é necessário mudança no estilo de vida, com interrupção do tabagismo, orientação dietética e implementação de atividades físicas. Com relação à terapia medicamentosa são disponíveis os inibidores da HMG CoA redutase (estatinas), redutores de ácido biliar, ácido nicotínico, derivados do ácido fibrílico (fibratos), ácidos graxos ômega n-3, probucol e ezetimibe.

Quadro 2.7 Níveis de LDL-C, mudanças no estilo de vida e terapia medicamentosa, ATPIII/NCEP, 2001

Categoria de risco	Níveis de LDL-C (mg/dl): objetivo	Níveis de LDL-C (mg/dl) que indicam mudanças no estilo de vida	Níveis de LDL-C(mg/dl) em que a terapia medicamentosa ⁽¹⁾ deve ser considerada
Risco alto	< 100 ⁽¹⁾	≥ 100	≥ 130 (100-129 opcional)
Risco médio	< 130	≥ 130	Risco em 10 anos de 10-20% ≥ 130 Risco em 10 anos < 10% ≥ 160
Risco baixo	< 160	≥ 160	≥ 190 (160-189 opcional)

(1) Estudos mais recentes indicam que este nível deve ser < 70mg/dl (GRUNDY, S.M., *et al.*, 2004)

2.2 Epidemia da aids:

Apesar dos grandes progressos vistos nos últimos em relação à epidemia da aids, incluindo aumento de acesso ao tratamento e programas de prevenção, o número de pessoas vivendo com HIV continua crescendo, assim como o número de mortes devido à aids. A estimativa foi de que em 2006 aproximadamente 40 milhões de pessoas estavam vivendo com HIV, 2,6 milhões a mais que em 2004. O número de mortes em consequência a infecção pelo HIV foi de 2,9 milhões em 2006 (WHO, UNAIDS, 2006).

No Brasil, desde o primeiro caso de aids, em 1980, até junho de 2006, já foram identificados cerca de 433 mil casos da doença. Até metade da década de 90, as taxas de incidência - número de casos novos de aids dividido pela população - foram crescentes, chegando a alcançar, em 1998, cerca de 19 casos por 100 mil habitantes. Do total de casos, cerca de 80% estavam concentrados nas regiões Sudeste e Sul. Contudo, apesar das altas taxas de incidência e de serem as regiões mais atingidas desde o início da epidemia, o Sudeste e o Sul são as regiões que seguem em um processo de estabilização, ainda que lento, desde 1998. Para as demais regiões, mantém-se a tendência de crescimento nas taxas de incidência, principalmente nas regiões Norte (com destaque para Roraima) e Centro-Oeste. O país acumulou cerca de 183 mil óbitos devido à aids até dezembro de 2005, sendo as taxas de mortalidade crescentes até meados da década de 90, estabilizando em cerca de 11 mil óbitos anuais desde 1998. Após a introdução da política de acesso universal ao tratamento anti-retroviral, que combina drogas com diferentes formas de ação (TARC), observou-se uma importante queda na mortalidade. A partir do ano 2000, essa taxa se estabilizou em cerca de 6,4 óbitos por 100 mil habitantes, sendo esta estabilização mais evidente em São Paulo e no Distrito Federal. No país cerca de 175.000 pessoas recebem medicamentos anti-retrovirais pelo SUS – Sistema Único de Saúde (Epidemiologia - Programa Nacional de DST/AIDS, 2006).

2.3 Alterações lipídicas na população adulta infectada pelo HIV

Alterações na forma e composição corporal e alterações no perfil bioquímico em pessoas infectadas pelo HIV começaram a ser relatadas a partir de 1985 (KOTLER, D.P., *et al.*, 1985). Anormalidades no metabolismo dos lipídios potencialmente induzidas pela infecção pelo HIV ou pelos medicamentos anti-retrovirais foram inicialmente relatadas no início dos anos 90 (GRUNFELD, C., *et al.*, 1992). Relatos de “pescoço de búfalo”, “barriga da protease” e desenvolvimento de diabetes precederam em alguns meses a “síndrome da lipodistrofia” e alterações lipídicas (LO, J.C., *et al.*, WURTZ, R., *et al.*, 1998). Combinação de lipoatrofia e hiperlipidemia tiveram seus primeiros relatos em janeiro de 1998 (CARR, A., *et al.*, 1998).

Estudos de prevalência destas alterações dependem da atividade da infecção e do tipo de tratamento (MEHTA, R., *et al.*, 2004). Além disto existem outros fatores não relacionados ao HIV ou ao uso de TARV que podem estar envolvidos (KAMIN, D.S., *et al.*, 2005; MASIÁ-CANUTO, M., *et al.*, 2006).

As alterações no metabolismo dos lipídios são comuns nos pacientes infectados pelo HIV e tendem a ser mais acentuadas naqueles recebendo terapia anti-retroviral, particularmente com inibidores de protease (DUBÉ, M.P., *et al.*, 2003). Anormalidades na composição corporal têm sido relatadas em 40 a 50% dos pacientes ambulatoriais infectados pelo HIV, principalmente nos que se encontram em tratamento com inibidores da protease. Segundo GRISPOON, S. *et al.*, 2005, entre pacientes com anormalidades na distribuição da gordura corporal 57% apresentaram níveis de triglicérides acima de 200mg/dl, 47% tinham HDL colesterol abaixo de 35mg/dl quando comparados com 9 e 17% respectivamente em indivíduos saudáveis para a idade e com índice de massa corporal de acordo com a coorte *Framingham Offspring Study*. Para os níveis de colesterol acima de 200mg/dl a taxa de prevalência nos pacientes infectados pelo HIV foi de 57%, comparados com 42% do grupo controle.

2.3.1 Alterações lipídicas associadas ao uso das drogas anti-retrovirais

A terapia anti-retroviral combinada foi amplamente introduzida na população infectada pelo HIV desde 1996. Atualmente esta combinação consiste em três tipos de drogas, dois inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa - ITRN e inibidores da protease - IP e/ou inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos - ITRNN (BERGERSEN, B.M.; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). A taxa anual de mortalidade reduziu-se de forma intensa nos últimos anos, nos locais onde a terapia anti-retroviral combinada encontra-se disponível (BARBARO, G., *et al.*, 2003; LEWDEN, C., *et al.*, 2005). Porém, têm-se observado nestes pacientes alterações na forma corporal, redistribuição de gordura e alterações metabólicas, entre elas resistência à insulina, hiperinsulinemia e dislipidemia (WANKE, C.A., *et al.*, 2002; GRISPOON, S., *et al.*, 2005). Os inibidores da protease demonstram ser a classe mais implicada com alterações no perfil lipídico (CARR, A. *et al.*, 1998; BEHRENS, G., *et al.*; PÉRIARD, D., *et al.*, CARR, A. *et al.*, 1999; CARR, A., *et al.*; BONNET, F., *et al.*, 2000; JAIN, R.G., *et al.*, 2001; KELLEHER, A.D., *et al.*, 2002; FRIIS-MOLLER, N. *et al.*, 2003; MANFREDI, R., *et al.*, 2004; MASIÁ-CANUTO, M., *et al.*, 2006), exceto o atazanavir que tem demonstrado ser mais favorável (PILIERO, P.J., 2004; GROVER, S.A., *et al.*, 2005). Diferentes IPs estão associados a diferentes perfis lipídicos (FONTAS, E., *et al.*, 2004). Os estudos disponíveis indicam que as dislipidemias tendem a ser mais acentuadas com esquemas contendo ritonavir e lopinavir/ritonavir do que com outros IPs (PÉRIARD, D., *et al.*, 1999; MANFREDI, R., *et al.*, MURPHY R.L., *et al.*, 2001; WALMSLEY, S., *et al.*, 2002; GUTIÉRREZ, F., *et al.*, 2003; LEE, *et al.*, 2004; COHEN, C.J., 2005). Segundo o estudo de FONTAS, E., *et al.*, 2004, pacientes recebendo regimes de primeira linha contendo inibidores de protease têm níveis mais elevados de CT, TGs e taxa CT:HDL-C; pacientes recebendo dois IPs têm

níveis ainda mais elevados de CT e TGs. Esquemas contendo ritonavir apresentam níveis mais elevados de CT, TGs e taxa CT:HDL-C, quando comparados com esquemas contendo indinavir. Pacientes com esquemas contendo saquinavir foram associados a uma menor taxa CT:HDL-C e os contendo nelfinavir foram associados a um menor risco de queda dos níveis de HDL-C. O tipranavir, utilizado em associação com ritonavir, apresenta alterações mais intensas no perfil lipídico, quando comparado com outros Ips também utilizados em associação com ritonavir (CROOM, K.F., *et al.*, 2005).

Os ITRNN causam alterações lipídicas com menor frequência que os Ips, especialmente a nevirapina. Estes fármacos em muitos pacientes induzem a elevação nas concentrações de HDL-C. Pacientes recebendo ITRNN tiveram elevados níveis de CT e LDL-C, com menor risco de queda de HDL-C do que aqueles recebendo esquemas com um único IP. Efavirenz foi associado com níveis mais elevados de CT e TGs que a nevirapina (MASIÁ-CANUTO, M., *et al.*, 2006).

O efeito dos ITRN sobre os lipídios tem sido objeto de especial atenção nos últimos anos. Apesar de alguns estudos não terem encontrado associação entre estes fármacos e alterações no perfil lipídico (MATEWS, G.V., *et al.*, 2000; FRIIS-MOLLER, N. *et al.*, 2003), dados recentes sugerem que alguns ITRN, em particular a estavudina podem estar implicados em alterações do perfil lipídico, com maior elevação de triglicérides, colesterol total e LDL-C e ainda o HDL-C apresentando menor elevação quando comparado com tenofovir (GALLANT, J.E., *et al.*, 2004).

2.3.2 Causas e características da dislipidemia associada à terapia anti-retroviral

Antes da introdução da TARC muitos pacientes apresentavam baixas concentrações de HDL-C e LDL-C e hipertrigliceridemia, um perfil considerado característico da caquexia produzida por algumas doenças crônicas e que provavelmente são induzidas por citocinas. Nos pacientes com aids se considera estas alterações como consequência da inibição da atividade da

proteíno lipase sérica mediada por fator de necrose tumoral e interferon α . O mecanismo responsável pela dislipidemia secundária a TARC não está estabelecido. Não se sabe se esta é ocasionada por efeito direto das drogas ou se são resultado direto de interação entre vários fatores, incluindo predisposição genética, dieta, atividade física, ou outros fatores como a resposta individual à infecção pelo HIV (MASIÁ-CANUTO, M., *et al.*, 2006).

A hipótese inicial sugerida foi que a dislipidemia poderia ser causada pela inibição do receptor LDL relacionado à proteína (LRP) pelos IPs (CARR, A., *et al.*, 1998). LRP é um receptor hepático que desempenha papel crítico no clearance da apo E que contem partículas tais como quilomícrons, VLDL e seus subprodutos. Tem-se observado clinicamente a elevação destas partículas em pacientes recebendo IPs (PURNELL, J.Q., *et al.*, 2000; STEIN, J.H., *et al.*, 2001).

A variação da expressão do gene polimórfico da apolipoproteína CIII, causada pelos IPs também pode causar dislipidemia (FAUVEL, J., *et al.*, 2001). BONNET, E., *et al.*, 2003 demonstraram que os níveis de partículas lipoprotéicas contendo a apolipoproteína C-III e apolipoproteína E elevam-se em pacientes recebendo IPs. As concentrações de VLDL e IDL-apoB foram significativamente maiores nos pacientes recebendo IP (PETIT, J.M., *et al.*, 2003; SHAHMANESH, M., *et al.*, 2005).

Evidências *in vitro* indicam que alguns IPs reduzem a atividade da lipoproteína lipase (LPL) e da lipase hepática (LH), influenciando assim no clearance de triglicérides. Em estudo realizado com poucos pacientes foi demonstrado que a adiposidade central e altos níveis de peptídeo C são fatores preditores importantes de dislipidemia, sendo que baixos níveis de LPL e LH tiveram um papel menos importante, sugerindo que a dislipidemia relacionado ao HIV é mediada primariamente por fatores que influenciam a síntese de triglicérides e lipoproteínas (adiposidade central e hiperinsulinemia) e mediado apenas parcialmente por fatores que influenciam o clearance de triglicérides (atividade das lipases) (YARASHESKI, K.E., *et al.*, 2003). Resistência à insulina pode estar associada à diminuição de HDL colesterol e

elevação de triglicérides (BEATTY, G., *et al.*, 2004). Segundo BARBARO, G., 2006, a resistência à insulina e *diabetes mellitus* tipo 2 ocorre em 8 a 10% dos pacientes em uso de IPs.

XU, A., *et al.*, 2004 demonstraram, em ratos, que a deficiência do hormônio lipídico derivado, adiponectina pode desempenhar um papel na gênese da dislipidemia. O estado de equilíbrio dos níveis do gen mRNA da adiponectina e a secreção desta proteína pela 3T3-L1 adipócitos estão significativamente diminuídas após o tratamento com vários IPs (indinavir, nelfinavir e ritonavir), tendo maior efeito com ritonavir. Administração intragástrica de ritonavir em ratos diminuiu a concentração de adiponectina e concomitantemente aumentou os níveis de plasmáticos de triglicérides, ácidos graxos livres e colesterol. Por outro lado a reposição de adiponectina reduziu marcadamente os níveis de triglicérides e ácidos graxos livres, porém reduziu em pouca quantidade os níveis de colesterol e sua síntese hepática. Estes resultados sugerem que a hipoadiponectinemia é parcialmente responsável por distúrbios metabólicos induzidos pelos IPs.

2.3.3 – Risco de doença aterosclerótica na população adulta infectada pelo HIV

Risco aumentado de doença coronariana em pacientes HIV positivos usando TARC tem sido tópico controverso desde 1998, quando a dislipidemia secundária ao uso de IPs foi reconhecida. Evidências acumuladas sugerem associação entre TARC e risco aumentado de doença coronariana (BERGERSEN, B.M., 2006). Os primeiros estudos realizados não encontraram aumento de risco de infarto do miocárdio em pacientes recebendo IP (KLEIN, D., *et al.*, 2002; BOZZETTE, S.A., *et al.*, 2003). O estudo atual mais relevante em relação ao risco de eventos coronarianos em pacientes em uso de TARC é o realizado pelo grupo de estudo D:A:D (*The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drug Study*, 2003), um estudo prospectivo internacional, que encontrou um risco relativo associado ao uso

de TARC de 26% por ano de exposição nos primeiros 04 a 06 anos de uso. No quadro 2.8 encontram-se vários estudos realizados e seus resultados.

BERGENSEN, B.M., *et al*, 2003, analisou 721 indivíduos entre 2000 e 2001, com 219 infectados pelo HIV em uso de TARC, 64 também infectados, virgens de tratamento com TARC e 438 controles para sexo e idade e encontrou uma prevalência estimada de risco para doença coronariana em 10 anos, utilizando a equação de Framingham, maior que 20% em 11,9% dos pacientes submetidos a TARC, comparado com 5,3% dos controles com $p=0,004$.

Marcadores preditivos de risco elevado de doença coronariana em pacientes HIV positivos, tais como níveis de moléculas de adesão circulantes e outros sinais de disfunção endotelial são demonstrados. Estudos para avaliação de espessamento da camada íntima-média da carótida e rigidez arterial aumentada têm apresentado dados conflitantes (BERGERSEN, B.M., 2006). HSUE, P.Y., *et al.*, 2004 em um estudo com 148 pacientes HIV positivos e 63 controles demonstrou que o espessamento da íntima-média da carótida foi maior nos pacientes HIV positivos quando comparado com os controles e que progride mais rapidamente quando comparado com outras coortes de pacientes não HIV positivos. MANGILI, A., *et al.*, 2006, estudaram em 242 pacientes masculinos e 85 femininos o espessamento da camada íntima-média da carótida e escores de cálcio coronariano, demonstrando mais valores anormais dos marcadores do que esperado para uma população relativamente jovem (idade média de 44,9 anos para homens 41,9 anos para mulheres). Foi encontrada associação entre as alterações e fatores relacionados à infecção pelo HIV, mas não foi encontrada associação com uso de TARC. A associação com TARC também não foi encontrada por MERCIE, P., *et al.*, 2005, tendo sido encontrada por DE SAINT MARTIN, L., *et al.*, 2006, principalmente associada ao uso de lopinavir.

A idade avançada, as conseqüências do aumento da sobrevida, a importância de outros fatores de risco, o efeito direto da infecção pelo HIV e o uso de TARC em relação aos marcadores de aterosclerose subclínica ainda

necessitam de melhor avaliação com o aumento do tempo de infecção e estudos posteriores (MANGILI, A., *et al.*, 2006).

Quadro 2.8 Risco de doença cardiovascular – estudos

Estudo	Número de pacientes	Eventos	Risco de doença cardiovascular
Estudos Retrospectivos			
BOZZETTE, <i>et al.</i> Coorte “Veterans administration” (janeiro de 1993 a junho de 2001)	36.766	1.207 admissões devido eventos cardio ou cerebrovasculares	Sem relação entre IP ou ITRNN e eventos cardio ou cerebrovasculares
KLEIN, <i>et al.</i> “Kaiser Permanente” (janeiro de 1996 a junho de 2001)	4.159	72 hospitalizações devido doença coronariana	Sem aumento antes versus após início de IP Aumentado em HIV+ versus HIV-
COPLAN, <i>et al.</i> Meta-análise de 30 ensaios randomizados (1996 a 1999)	10.986	29 infartos do miocárdio	Sem aumento em pacientes tratados com IP versus tratados somente com ITRN
CURRIER, <i>et al.</i> Coorte “California Medicaid” (julho de 1994 a junho de 2000)	28.513	1360 eventos coronarianos	Aumentado em jovens em uso de TARC versus jovens sem uso de TARC. Aumentado em jovens HIV+ versus jovens HIV-
MARY-KRAUSY <i>et al.</i> Banco de dados de hospitais franceses (janeiro de 1996 a dezembro de 1999)	34.976	60 infartos do miocárdio	Aumentado em pacientes tratados com IP versus os não tratados com IP
Estudos Prospectivos			
BARBARO, <i>et al.</i> Coorte italiana (setembro de 1999 a outubro de 2002)	1.551	25 eventos coronarianos	Aumentado em pacientes tratados com IP versus os não tratados com IP
HOLMBERG, <i>et al.</i> HOPS (HIV outpatient study) (Janeiro de 1993 a janeiro de 2002)	5672	21 infartos do miocárdio	Aumentado em pacientes tratados com IP versus os não tratados com IP
Grupo de estudo D:A:D (Data collection on adverse events of anti-HIV drug study) (dezembro de 1999 a fevereiro de 2002)	23468	126 infartos do miocárdio	Aumentado com aumento de exposição aos IPs

Adaptado de BERGERSEN, B.M., 2006

2.3.4 Síndrome Metabólica e aids

Quando da descrição das alterações lipídicas associadas a lipodistrofia foram notadas muitas semelhanças com a síndrome metabólica não relacionada à infecção por HIV/aids (CARR, A., *et al.*, 1998, 1999). Estudos realizados por GAZZARUSO, C., *et al.*, 2002 e HADIGAN, C., *et al.*, 2003 mostraram alta prevalência desta síndrome em pacientes HIV positivos em uso de terapia anti-retroviral. JERICÓ, C., *et al.*, 2005 em um estudo realizado com 715 pacientes encontrou prevalência semelhante a da população não infectada por HIV, porém encontrou associação entre inibidor de protease e síndrome metabólica e mais especificamente a exposição a estavudina e lopinavir/ritonavir quando as drogas anti-retrovirais foram analisadas individualmente. Todos estes estudos utilizaram os critérios de definição de síndrome metabólica do NCEP/ATPIII, 2001. SAMARAS, K., *et al.*, 2007, em uma coorte internacional, onde foram recrutados 788 pacientes HIV positivos de 32 centros, avaliou a prevalência de síndrome metabólica pelos critérios do NCEP/ATPIII, 2001 e da Federação Internacional de Diabetes. A prevalência da síndrome metabólica foi de 18% e 14%, respectivamente. Ocorreu 85% de concordância entre os critérios. Neste estudo muitos pacientes (49%) apresentavam pelo menos dois critérios de síndrome metabólica, mas não foram classificados como tal por não preencherem os critérios medidas de circunferência da cintura ou o índice cintura-quadril. Síndrome metabólica aqui também foi mais freqüente nos pacientes recebendo inibidores da protease.

A descrição desta síndrome nos pacientes HIV positivos, segundo alguns autores, pode ser utilizada como uma ferramenta epidemiológica para comparações entre estes pacientes. Porém a dependência de fatores antropométricos pode obscurecer o diagnóstico em muitos deles com múltiplos outros fenótipos para síndrome metabólica. Se a detecção desta síndrome em pacientes infectados pelo HIV recebendo TARC é superior a determinação de fatores de risco individuais em identificar o alto risco para diabetes e doença cardiovascular ainda é desconhecido. Pesquisas futuras também são necessárias para definir estratégias terapêuticas para redução de

doenças cardiovasculares e diabetes nestes pacientes (SAMARAS, K. *et al.*, 2007).

2.4 Manuseio do risco de doença cardiovascular e das alterações lipídicas na população infectada pelo HIV:

Fatores de risco para doença cardiovascular devem ser avaliados antes do início da TARV, como dosagem sérica de lipídios e glicose de jejum, medidas corporais, pressão arterial, função renal, eletrocardiograma e informações sobre tabagismo, história familiar, doenças prévias e sintomas relevantes (BERGERSEN, B.M., 2006). É importante excluir causas de dislipidemia secundária, como *diabetes mellitus*, insuficiência renal crônica, colestase hepática hipotireoidismo e fármacos que aumentam a LDL-C e diminuem a HDL-C (MASIÁ-CANUTO, M., *et al.* 2006). Risco de doença coronariana deve ser calculado em pacientes com elevação de lipídios, glicose ou pressão arterial. É consenso entre as autoridades que os médicos que tratam pacientes com infecção pelo HIV devem ter formação para a prática clínica do tratamento das dislipidemias (SCHAMBELAN, M., *et al.*, 2002; DUBÉ, M.P., *et al.*, 2003). A decisão de tratar ou não dependerá do risco individual de cada paciente de acordo com a equação de Framingham, e os níveis de LDL-C, estabelecidos pelo NCEP/ATPIII, 2001. Diretrizes existentes para tratamento das alterações lipídicas na população infectada pelo HIV, seguem as recomendações do NCEP/ATPIII, 2001 para a população em geral (DUBÉ, M.P., *et al.*, 2003; POLO, R., *et al.*, 2006).

2.4.1 Intervenções higiênico-dietéticas

De acordo com o NCEP/ATPIII, 2001, conforme estabelecido no quadro 2.7, as intervenções higiênico-dietéticas estarão indicadas em todas as situações de hiperlipidemia. Intervenção dietética isolada tem demonstrado pouco efeito na dislipidemia de pacientes recebendo terapia anti-retroviral (MOYLE, G.J., *et al.*, 2001; BARRIOS, A., *et al.*, 2002).

2.4.2 Mudança nos esquemas de anti-retrovirais

Como as alterações lipídicas encontram-se mais associadas com determinadas classes e/ou determinados anti-retrovirais, a substituição de um anti-retroviral potencialmente indutor de dislipidemia, constitui uma das possibilidades terapêuticas (MASIÁ-CANUTO, M., *et al.*, 2006). Esta estratégia tem sido avaliada em ensaios clínicos. Substituição de IP por ITRNN ou abacavir tem sido uma estratégia bastante empregada.

Substituição dos IPs: o primeiro estudo de substituição de drogas com finalidade de reversão de alterações metabólicas e/ou morfológicas de pacientes em uso de IP foi relatado por CARR, A., *et al.* na sexta Conferência de Retrovirais e Infecções Oportunistas (CROI) em 1999, que apesar de pequeno sugeriu que poderia ocorrer melhora no perfil lipídico com substituição de IP por nevirapina (BARRAGAN, P., *et al.*, 2006). A maioria dos estudos utiliza para substituição dos IPs os ITRNN nevirapina ou efavirenz e o ITRN abacavir. Ocorre melhora mais importante no perfil lipídico quando utilizado abacavir ou nevirapina, do que o efavirenz, sendo a nevirapina mais favorável na elevação da HDL-C (MARTÍNEZ, E. *et al.*, 1999, 2003; NEGREDO, E., *et al.*, 1999; MURPHY, R.L., *et al.*, 2002; LAFEUILLADE, A., *et al.*, KATLAMA, C., *et al.*, 2003; BARRAGAN, P., *et al.*, MASIÁ-CANUTO, M., *et al.*, 2006). Estudo realizado por ESTRADA, V., *et al.*, 2002, não demonstrou vantagens do efavirenz em relação aos IPs na melhora do perfil lipídico. MOYLE, G., *et al.*, 2001 e NEGREDO, E., *et al.*, 2002 demonstraram piora no perfil lipídico. ALONSO-VILLAYERDE, C., *et al.*, 2005 sugerem que a elevação da HDL-C em pacientes em uso de efavirenz pode estar relacionado ao polimorfismo C3435T do gene 1 de multidroga resistência (MDR-1). Apesar da melhora do perfil lipídico com uso do abacavir para substituição de IP, no estudo de MARTINEZ, E., *et al.*, 2003, foi observado uma maior tendência de taxa de falha virológica nos pacientes usando esta droga, principalmente se

estes já haviam utilizado anteriormente outros ITRN com apresentação de mutações pré-existentes.

A maioria dos resultados são confusos, talvez devido as limitações no desenho dos estudos, do número de pacientes e do tempo de seguimento. Além disso, os pacientes são envolvidos por várias razões: reverter ou evitar lipodistrofia e ou lipoatrofia, para simplificação de seus esquemas devido problemas de aderência. Os critérios de definição de sucesso ou falha virológica não são uniformes, muitas vezes não há histórico de tratamentos prévios. Os resultados finais são variáveis e incluem medidas virológicas, metabólicas e lipídicas, assim como redistribuição de gordura e qualidade de vida. A ausência de testes estatísticos de poder também afeta a interpretação dos resultados. Os estudos randomizados são abertos, enquanto os estudos de coorte não são comparativos. Muitos não especificam quais os ITRN ou IPs estavam sendo utilizados antes da randomização, não possibilitando estabelecer efeitos específicos das drogas anti-retrovirais. Existe uma necessidade considerável de realização de grandes estudos randomizados para melhor avaliação de resultados de substituição de esquemas contendo ITRN e IPs por ITRNN e abacavir (MURPHY, R.L., *et al.*, 2002).

Outra opção para substituição de IPs potencialmente causadores de dislipidemia é o atazanavir, que tem demonstrado benefícios se usado isoladamente ou mesmo quando potencializado com ritonavir (HAERTER, G., *et al.*, SQUIRES, K., *et al.*, WOOD, R., *et al.*, 2004; MOEBIUS, U., *et al.*, 2005; JOHNSON, M., *et al.*, 2006).

Substituição dos ITRN: os estudos de substituição de ITRN realizados até o momento, apesar de analisarem a melhora do padrão dos lipídios, foram primariamente elaborados visando principalmente à melhora da lipoatrofia. É sugerido que os análogos da timidina, a estavudina e em menor grau a zidovudina, estão associados ao desenvolvimento de lipoatrofia através do mecanismo de toxicidade mitocondrial. Portanto os estudos realizados visam a substituição da estavudina por abacavir e tenofovir. Em alguns, onde houve

substituição pelo tenofovir foi observada melhora do perfil lipídico, enquanto que quando da utilização do abacavir esta melhora não foi significativa (CARR, A., *et al.*, 2002; GARCIA-BENAYAS, T., *et al.*, JOHN, M., *et al.*, MOYLE, G., *et al.* 2003; DOMINGO, P., *et al.*, GALLANT, J., *et al.*, MARTIN, A., *et al.*, 2004; McCOMSEY, G., *et al.*, 2004, 2005; LLIBRE, J., *et al.*, 2006).

2.4.3 Intervenção farmacológica

Os benefícios do tratamento com drogas hipolipemiantes para prevenção de doença aterosclerótica em pacientes infectados pelo HIV ainda não são documentados, mas o tratamento com estas drogas são recomendados. Devido à ausência de dados observacionais ou resultados de ensaios clínicos randomizados segue-se os mesmos critérios para a população não infectada pelo HIV, podendo se utilizar os critérios do *NCEP/ATPIII*, 2001, conforme recomendado por DUBÉ, M.P., *et al.*, 2003. A experiência com o uso de drogas hipolipemiantes em pacientes HIV positivos em uso de TARC é relativamente limitada (DE LUIS, D.A., *et al.*, MURILLAS, J., *et al.*, 1999; BALDINI, F., *et al.*, CHUCK, S.K., *et al.*, PENZAK, S.R., *et al.*, THOMAS, J.C., *et al.*, 2000; MANFREDI, R., *et al.*, MOYLE G.J., *et al.*, 2001; DOSER N., *et al.*, MILLER, J., *et al.*, PALACIOS, R., *et al.*, 2002; CALZA, L., *et al.*, 2003; ABERG, J.A., *et al.*, 2005).

Dos grupos de drogas existentes para o tratamento das dislipidemias as mais utilizadas em ensaios clínicos são as estatinas e em menor número os fibratos. O principal problema da utilização das estatinas é sua interação com os IPs. A maioria destes induzem e/ou inibem o citocromo P-450(CYP3A4), que é a principal via enzimática utilizada para metabolização das estatinas. A simvastatina, a lovastatina e a atorvastatina utilizam esta via, se bem que a atorvastatina em menor intensidade (MASIÁ-CANUTO, M., *et al.*, 2006). A pravastatina, a fluvastatina apresentam vias diferentes de eliminação podendo ser utilizadas em associação com os IPs. A simvastatina e a lovastatina são contra-indicadas e a atorvastatina pode ser utilizada na dose

máxima de 10mg/dia (BOCCARA, F., *et al.*, 2003). A rosuvastatina, também por apresentar via de eliminação diferente pode ser uma opção terapêutica. Um estudo piloto com poucos pacientes realizado por CALZA, L., *et al.*, 2005, em que foi avaliado o uso da rosuvastatina por 24 semanas em associação com IPs revelou boa resposta e boa tolerabilidade.

Em relação aos ITRNN é possível que também haja interações uma vez que a nevirapina exerce efeito indutor sobre o citocromo CYP3A4, enquanto o efavirenz apresenta efeito indutor e inibidor, existindo a possibilidade destes induzirem o metabolismo das estatinas e reduzirem suas concentrações. Em um estudo farmacocinético o efavirenz reduziu as concentrações da simvastatina em 60%, da atorvastatina e pravastatina em 40% aproximadamente (GERBER, J.G., *et al.*, 2005).

Para pacientes com hipertrigliceridemia maior ou igual a 500mg/dl a primeira escolha são os fibratos (DUBÉ, M.P., *et al.*, 2003). Eles provavelmente não apresentam interações com os inibidores da protease, apesar do número de estudos limitados (THOMAS, J.C., *et al.*, 2000; MANFREDI, R. *et al.*, 2001; MILLER, J., *et al.*, PALACIOS, R, *et al.*, 2002; CALZA, L., *et al.*, 2003; ABERG, J.A., *et al.*, 2005).

Em algumas situações, quando não se alcança os níveis desejados dos lipídios, torna-se necessária à associação de estatina com fibrato e nesta situação o fenofibrato é o preferido por não prejudicar a glicorunidação das estatinas, o que ocorre com o gemfibrozil (exceto quando associado com a fluvastatina), que aumenta a concentração sérica das estatinas levando a um maior risco de miopatia (MICHAEL, H., *et al.*, 2005).

CALZA, L., *et al.*, 2005, comparou o tratamento de hiperlipidemias substituição de drogas anti-retrovirais (IP por ITRNN) e uso de drogas hipolipemiantes (pravastatina e bezafibrato) por 12 meses, com resultado mais favorável ao uso das drogas hipolipemiantes em relação à troca de anti-retrovirais.

A niacina deve ser evitada nos pacientes infectados pelo HIV em uso de TARC por aumentar a resistência à insulina (DAVIDSON, M.H., *et al.*, 2004).

O ezetimibe, um inibidor seletivo da absorção duodenal do colesterol (SUDHOP, T., *et al.*, 2002), que se utiliza geralmente, em associação com estatinas (GAGNE, C., *et al.*, 2002) foi associado a pravastatina, em um pequeno número de pacientes com resposta ruim a baixas doses desta droga, com significativa redução dos parâmetros lipídicos (MASIÁ-CANUTO, M., *et al.*, 2006).

WHOL, D.A., *et al.*, 2005, em um estudo realizado com ômega 3 combinado com programa de dieta e atividade física encontraram que esta substância foi bem tolerada e que reduziu os níveis de triglicérides, porém inexplicadamente elevações nos níveis de LDL-C foram consistentemente vistos no braço que recebeu o óleo de peixe.

Segundo STEIN, H.J., *et al.*, 2003, no estudo MEDI-CAL (*Medicaid of Califórnia*), o diagnóstico de dislipidemia e o uso de drogas hipolipemiantes vêm aumentando. Em pacientes em uso de IPs, o uso de agentes hipolipemiantes, aumentou mais de seis vezes de 1996 até o ano de 2000, taxa esta maior do que a observada na população em geral.

3 Objetivos:

3.1 Objetivo geral

Descrever as alterações lipídicas que necessitam de intervenção farmacológica, de acordo com os critérios estabelecidos pelo ATPIII/NCEP, 2001, em pacientes infectados pelo HIV, em uso de terapia anti-retroviral, assistidos no SAE (Serviço de Assistência Especializada) do Hospital Eduardo de Menezes – FHEMIG, Belo Horizonte, Minas Gerais no ano de 2006.

3.2 Objetivos específicos

- 1) Avaliar a prevalência de alterações lipídicas em pacientes infectados pelo HIV/aids antes da introdução da TARC;
- 2) Avaliar a prevalência de alterações lipídicas nos pacientes infectados pelo HIV/aids em uso de TARC;
- 3) Avaliar, entre os pacientes infectados pelo HIV/aids que apresentam alterações lipídicas, os que têm indicação do uso de drogas hipolipemiantes, de acordo com os critérios estabelecidos pelo ATPIII/NCEP, 2001.

4 Metodologia

4.1 Levantamento bibliográfico

Foi realizado levantamento bibliográfico através do banco de dados MEDLINE. A busca foi iniciada a partir do ano de 1990 até o ano de 2007. As palavras chaves utilizadas foram: *HIV, AIDS, dyslipidemia, hypertriglyceridemia, hipercholesterolemia, antiretroviral therapy*.

4.2 Desenho do estudo

Este é um estudo observacional, retrospectivo, coorte histórica, realizado através do levantamento de dados de prontuários de pacientes cadastrados no SAE (Serviço de Assistência Especializada) do Hospital Eduardo de Menezes no período de 1994 a 2005.

Foram utilizados os critérios do *ATPIII/NCEP*, 2001 para definição de elevações nos níveis de lipídios (triglicérides $\geq 150\text{mg/dl}$ e colesterol $\geq 200\text{mg/dl}$). Para os pacientes com possibilidade de indicação de tratamento com drogas hipolipemiantes foram utilizadas os critérios descritos nas tabelas 4,1 e 4.2.

Tabela 4.1 Alterações de perfil de triglicérides para indicação de hipolipemiantes

Triglicérides	Terapia medicamentosa
$\geq 500\text{mg/dl}$	Fibrato se alteração isolada e/ou estatina se em associação de alteração do colesterol

Para o cálculo do risco de apresentar doença coronariana em 10 anos foi utilizada a equação de Framingham (anexo 2). Se o paciente apresentou risco equivalente foi considerado como tendo risco maior que 20%. Neste caso foi desnecessário a utilização da equação de Framingham. Se apresentou HDL maior ou igual a 60mg/dl foi retirado um fator de risco. Os

resultados da equação de Framingham foram estratificados em menor que 10%, 10 a 20% e maior que 20%.

Tabela 4.2 Alterações de perfil de colesterol – LDL-C, ATPIII/NCEP, 2001

Categoria de Risco	Nível de colesterol LDL-C / Terapia medicamentosa com estatina
Com Insuficiência Coronariana ou risco equivalente	$\geq 130\text{mg/dl}$
Sem Insuficiência Coronariana e com ≥ 02 fatores de risco	Risco em 10 anos 10 a 20% $\geq 130\text{ mg/dl}$ Risco em 10 anos $< 10\%$ $\geq 160\text{mg/dl}$
Sem Insuficiência Coronariana e $< \text{que } 2$ fatores de risco	$\geq 190\text{mg/dl}$

Fatores de risco: ³ 45 anos para homens, ³ 55 anos para mulheres, história familiar de ICo, tabagismo atual, hipertensão, HDL $< 40\text{ mg/dl}$, *Diabetes Mellitus*. Subtrair um fator de risco no caso de HDL $> 60\text{ mg/dl}$.

4.3 Descrição do Centro de Referência em Infectologia

A Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais é uma rede hospitalar composta 22 hospitais. O Hospital Eduardo de Menezes atualmente pertence a esta rede é um dos centros de referência em Infectologia no estado. Projetado por Oscar Niemeyer, foi inaugurado pelo então governador Juscelino Kubitschek, em 22 de maio de 1954. O nome “Eduardo de Menezes” foi uma homenagem ao médico que doou o terreno para a construção do Hospital. Funcionou inicialmente como sanatório para pacientes com tuberculose. No ano de 1988 iniciou o atendimento, em unidade de internação, a pacientes portadores de doenças infecciosas, possuindo atualmente 52 leitos para estes pacientes, sendo a referência estadual para internação, possuindo o maior número de leitos para a especialidade em Minas Gerais. Com o aumento do número de atendimento de pacientes portadores de HIV/aids, em 1994, iniciou o atendimento ambulatorial apenas para egressos do serviço. Em 1996, por aumento da demanda para o atendimento da população externa e para cumprir critérios exigidos pela Comissão Nacional de Residência Médica – CNRM/MEC, para o funcionamento do programa de residência médica em infectologia, teve início

o funcionamento do ambulatório, tanto para egressos quanto para pacientes externos. Em julho de 1998, foi incluído no Projeto AIDS II do Ministério da Saúde sendo então transformado no SAE/HEM. Cerca de 80% do atendimento ambulatorial é de pacientes portadores de HIV/aids. É também um dos centros estaduais de referência para atendimento de pacientes portadores de hepatites virais, além de atender pacientes com outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) e doenças endêmicas. Para o atendimento de pacientes portadores de HIV/aids o hospital possui ainda o serviço de ADT (Atendimento Domiciliar Terapêutico), Hospital-Dia e um Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA).

4.4 População do estudo

A amostra foi obtida através de levantamento de dados de 1189 prontuários médicos de pacientes cadastrados no SAE/HEM no período de 1994 a 2005. Inicialmente foi realizado levantamento de todos os pacientes portadores de HIV/aids, através de busca de fichas de cadastro, no arquivo do serviço. A pesquisa foi realizada no período de fevereiro a agosto de 2006.

4.4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes:

- 1) portadores da infecção pelo HIV (sorologia positiva com dois ou mais exames pelo método de ELISA, e pelo menos um exame confirmatório pelo método de *Western Blot* ou imunofluorescência);
- 2) em acompanhamento regular no SAE/HEM (que compareceram a todas as consultas agendadas);
- 3) em uso regular de TARC (com relato no prontuário de ser regular);
- 4) que tinham no mínimo uma dosagem de colesterol total e triglicérides antes do início da TARC e seis meses após;
- 5) com idade igual ou superior a 18 anos.

4.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que não preencheram os critérios de inclusão.

4.5 Consentimento livre e esclarecido

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Eduardo de Menezes e pelo COEP-UFMG. A pesquisa foi realizada em prontuários, não houve identificação dos pacientes ou dos profissionais que prestaram assistência aos mesmos, tendo sido garantido o sigilo e a confidencialidade. Por esta razão os CEPs autorizaram a realização do trabalho sem o termo de consentimento livre e esclarecido.

4.6 Coleta de dados

Os dados foram coletados dos prontuários médicos com o preenchimento de formulário padronizado (anexo 1). As características sócio-demográficas foram coletadas através de ficha de identificação preenchida pelos funcionários administrativos do serviço de arquivo médico do hospital. O banco de dados foi criado no Epi Info versão 3.3.2.

4.7 Análise descritiva

Alterações do colesterol

A dosagem de colesterol foi realizada com jejum de 12 horas. Para inclusão no estudo o paciente deveria ter no mínimo uma dosagem antes do início da TARC e uma dosagem 06 meses após. Elevações foram consideradas se colesterol total maior que 200mg/dl.

Os níveis de LDL-C foram estratificados em cinco categorias: $\geq 190\text{mg/dl}$, $160 - 189\text{mg/dl}$, $130 - 159\text{mg/dl}$, $129 - 100\text{mg/dl}$, $\leq 99\text{mg/dl}$, para definição da conduta terapêutica de acordo com a equação de Framingham.

Os níveis de HDL-C foram divididos em três categorias: $< 40\text{mg/dl}$ (considerado fator de risco para doença coronariana), $40-59\text{mg/dl}$ (dentro dos níveis de referência) e $\geq 60\text{mg/dl}$ (fator protetor, podendo ser descontado um fator de risco).

Alterações dos triglicérides

A dosagem de triglicérides foi realizada com jejum de 12 horas. Para inclusão no estudo o paciente deveria ter no mínimo uma dosagem antes do início da TARC e uma dosagem 06 meses após. Os níveis de triglicérides foram estratificados em 03 categorias: normal ($\leq 150\text{mg/dl}$), elevado (151 a 499mg/dl) e muito elevado ($\geq 500\text{mg/dl}$). Esta estratificação justifica-se para definição dos pacientes que apresentam hipertrigliceridemia e dentre estes os que podem ter indicação de intervenção farmacológica (com níveis $\geq 500\text{mg/dl}$). Para indicação de terapia hipolipemiante foram consideradas no mínimo duas dosagens $\geq 500\text{mg/dl}$, com intervalo mínimo de 120 dias.

Alterações da glicemia

Para avaliação dos níveis de glicemia foram considerados no mínimo duas dosagens de glicose de jejum, com intervalo mínimo de 120 dias. Para o diagnóstico de diabetes foram considerados os níveis $\geq 126\text{mg/dl}$ ou o uso de drogas hipoglicemiantes. Foi considerada a ocorrência de diabetes antes e após a introdução da TARC.

Quantificação de linfócitos CD4 e Carga Viral

A quantificação de linfócitos CD4 foi categorizada em ≤ 200 , ≥ 201 a 499 e ≥ 500 células/ mm^3 . A carga viral foi categorizada em detectável e

indetectável. Estas variáveis foram avaliadas em relação a ocorrência de alterações no perfil lipídico após a introdução da TARC, portanto foram consideradas as dosagens realizadas no mesmo período da ocorrência deste evento. Se o paciente não apresentou o evento, foi considerada a última dosagem.

Determinação dos fatores de risco para doença coronariana

Foram avaliados os fatores de risco, considerados independentes, conforme estabelecido pelo *ATPIII/NCEP*, 2001. Foi realizada a divisão entre 0 e 1 e igual ou maior que 2 fatores de risco para o cálculo de risco de desenvolver doença coronariana em 10 anos (Quadro 2.6).

- a) Tabagismo atual ou interrupção por período menor ou igual a 30 dias;
- b) Hipertensão: pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg ou em uso de medicação anti-hipertensiva;
- c) Baixos níveis de HDL-C colesterol (<40 mg/dl);
- d) História familiar de doença coronariana precoce em parentes de primeiro grau (homens < 55 anos e mulheres < 65 anos de idade);
- e) Idade (homens ≥ 45 anos e mulheres ≥ 55 anos).

Se o paciente apresentou HDL-C ≥ 60 mg/dl, um fator de risco foi subtraído do total de fatores de risco.

Se o paciente apresentou diabetes tipo II foi classificado como tendo fator de risco equivalente.

Indicações de tratamento

Para todos os pacientes hipertrigliceridemia e/ou hipercolesterolemia foi avaliada a indicação de mudanças no estilo de vida: dieta, atividade física e interrupção de tabagismo.

Para os pacientes que desenvolveram dislipidemia e/ou intensificação de pelo menos duas vezes o valor inicial após a introdução da TARC foi

avaliada a possibilidade de indicação de substituição de drogas consideradas com pior perfil para dislipidemias: inibidores da protease (exceto atazanavir, quando não utilizado em associação com ritonavir), estavudina e didanosina, por outras com melhor perfil em relação a estas alterações. Foram levantados o número de esquemas utilizados por paciente, o número de trocas realizadas com seus respectivos motivos. Dentre os motivos foi avaliada a frequência de troca devido a dislipidemia.

Para avaliação se foi indicado tratamento com drogas hipolipemiantes para hipertrigliceridemia foram consideradas duas dosagens de TGs $\geq$ 500mg/dl, com intervalo mínimo de 120 dias. Para o tratamento de hipercolesterolemia com hipolipemiantes foram avaliados os níveis de LDL-C relacionados ao cálculo da equação de Framingham para manutenção dos níveis de acordo com o descrito no quadro 2.6.

4.8 Análise estatística

A maioria das variáveis contínuas foram transformadas em categóricas com utilização do programa SAS (*Statistical Analysis System*), versão 9 (TS nível MO).

Foram consideradas como variáveis de desfecho:

- a) Alteração dos níveis de colesterol e/ou triglicérides antes do início da TARC.
- b) Alteração nos níveis de colesterol e/ou triglicérides associados ao uso de TARC. Foi considerado como evento se houve elevação acima dos valores de referência para pacientes que apresentavam níveis dentro dos valores de referência antes da introdução da TARC ou se já apresentavam níveis elevados e ocorreu intensificação de pelo menos duas vezes o valor inicial.
- c) Determinação da prevalência de dislipidemia na população estudada.

d) Indicação de terapia com hipolipemiantes na população com dislipidemia

4.8.1 Ocorrência de dislipidemia antes da introdução da TARC

Foram utilizadas as variáveis sexo, idade, cor e diabetes para avaliação da ocorrência de dislipidemia antes da introdução da TARC. A ocorrência de diabetes foi considerada se o paciente apresentava esta alteração antes do início da TARC.

A significância das associações foi calculada pelo teste de chi-quadrado ou teste exato de Fisher para as variáveis categóricas e teste t- de Student para as variáveis contínuas. O nível de significância para considerar as associações como relevantes foi de $p \leq 0,05$.

4.8.2 Ocorrência de dislipidemia após a introdução da TARC

Para análise das variáveis implicadas na alteração do perfil lipídico após a introdução da TARC foi utilizado o teste de regressão de Cox, com a utilização do SPSS versão 10. As variáveis sexo, idade, cor, dislipidemia antes da introdução da TARC, diabetes antes da introdução da TARC, contagem de linfócitos CD4, carga viral, uso de inibidor de protease, uso de didanosina e uso de estavudina foram consideradas candidatas para entrar no modelo multivariado de regressão. Foram pré-selecionadas aquelas associadas com o desfecho com $p \leq 0,25$. A seleção das variáveis que fizeram parte do modelo final foi feita em dois passos: 1) utilizando o método “enter” para seleção passo a passo das variáveis e testando a significância estatística dos coeficientes de regressão β através das mudanças na razão da verossimilhança (estatística $-2 \log \text{likelihood}$), provocadas pela adição ou retirada de cada variável explicativa (teste da razão da verossimilhança parcial); 2) conferindo o modelo final pelos algoritmos *stepwise* (*forward* e

backward) que fornece o SPSS. Foi verificada a média de tempo de acompanhamento dos pacientes comparando os que apresentaram e não apresentaram as alterações no perfil lipídico.

4.8.3 Ocorrência de dislipidemia na população estudada e frequência de indicação de tratamento com drogas hipolipemiantes de acordo com o *ATPIII/NCEP*

Para o estudo de da avaliação da prevalência de dislipidemia e indicação de tratamento para hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia foram utilizadas as variáveis idade, sexo, cor, diabetes.

A significância das associações foi calculada pelo teste de chi-quadrado ou teste exato de Fisher para as variáveis categóricas e teste t- de Student para as variáveis contínuas. O nível de significância para considerar as associações como relevantes foi de $p < 0,05$.

5. Resultados

5.1 População incluída no estudo

No período de fevereiro a agosto de 2006 foram selecionados 1189 prontuários, destes inicialmente 205 foram incluídos no estudo e 984 foram excluídos devido as seguintes razões:

Tabela 5.1 – Causas de exclusão (n = 984) - pacientes não incluídos no estudo

Relacionadas a dosagem de lipídios: 682 (69%)	Sem dosagem de lipídios antes do início da TARC: 67% Sem dosagem de lipídios 6 meses após o início da TARC: 2%
Relacionadas ao uso de TARC: 247 (25%)	Sem uso: 12% Uso irregular: 10% Abandono de tratamento: 3%
Outras causas: 55 (6%)	Óbitos: 3% Transferências: 2% Idade inferior a 18 anos, sem sorologia para o HIV e desaparecimento de prontuário: 1%

De acordo com os dados demonstrados na tabela 5.1 a principal causa de exclusão foi a não realização da dosagem de lipídios antes do início da TARC (67%). Após o início desta apenas 2% foram excluídos por não ter dosagem até seis meses após o início do tratamento.

A análise final de prevalência de dislipidemia e o tratamento com droga hipolipemiante para hipertrigliceridemia foi realizada para os 205 pacientes incluídos. A análise do tratamento para hipercolesterolemia foi realizada para 111 pacientes. Do total de 94 pacientes, 73 pacientes foram excluídos por não ter dosagem de LDL-C e 21 por não ter fatores de risco suficiente para o cálculo da equação de Framingham (Figura 5.1).

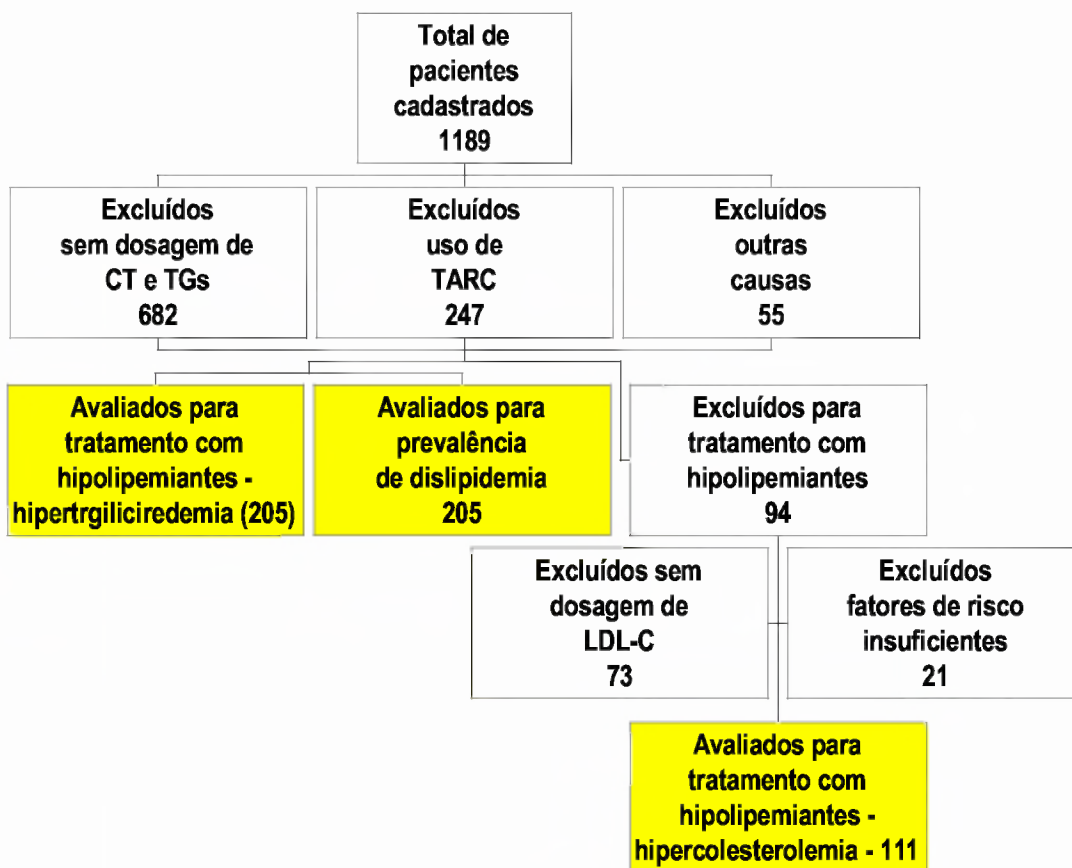


Figura 5.1 – Causas de exclusão

5.2 Características sócio-demográficas

A idade mínima da população estudada foi de 24 anos e a máxima de 82 anos, com média de 43 anos. De acordo com o histograma abaixo a idade apresentou distribuição normal.

Quanto ao sexo houve predomínio do sexo masculino na proporção de 3:1. 144 (70%) dos pacientes eram do sexo masculino e 61 (30%) do sexo feminino.

Em relação à cor 109 pacientes (56%) foram considerados como sendo da cor parda e 82 (42%) da cor branca e 3 (2%) da cor negra. A cor não se encontrou descrita no prontuário de 11 pacientes.

Em 122 pacientes em que foi possível detectar a escolaridade, 63 (52%) tinham o primeiro grau, 31 (25%) liam e escreviam, mas não tinham o primeiro grau completo. 22 (18%) tinham o segundo grau e apenas 5 (4%)

tinham o terceiro grau e um paciente foi considerado analfabeto. A escolaridade não foi encontrada para 83 pacientes.

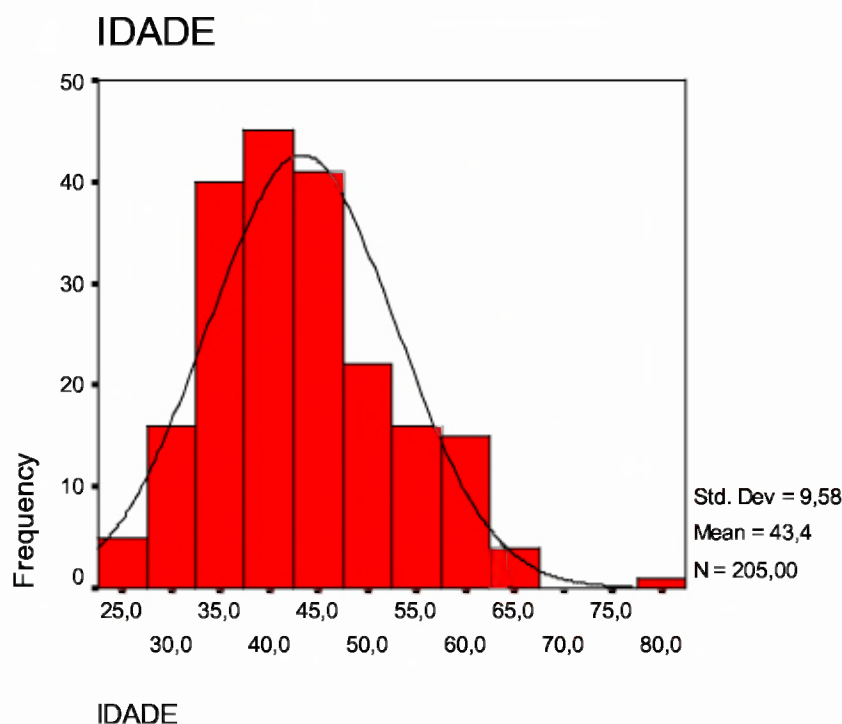


Figura 5.2 Distribuição da idade da população estudada

Tabela 5.2 – Sexo, cor e nível de escolaridade da população estudada

Sexo n = 205 (100%)	Cor n = 194 (100%)	Escolaridade n = 122 (100%)
Masculino 144 (70%)	Parda 109 (56%)	Primeiro grau 63 (52%)
Feminino 61 (30%)	Branca 82 (42%)	Lê e escreve 31 (25%)
	Negra 3 (2%)	Segundo grau 22 (18%)
		Terceiro grau: 5 (4%)
		Analfabeto 1 (1%)

5.3 Alterações no perfil lipídico

5.3.1 Alterações dos níveis de colesterol e triglicérides antes terapia anti-retroviral combinada (TARC)

Antes da introdução da TARC 81 (39%) dos pacientes apresentavam níveis de colesterol e/ou triglicérides elevados. Destes, mais da metade, 41

(51%) apresentavam apenas hipertrigliceridemia, 27 (33%) apresentavam dislipidemia mista e 13 (16%) hipercolesterolemia.

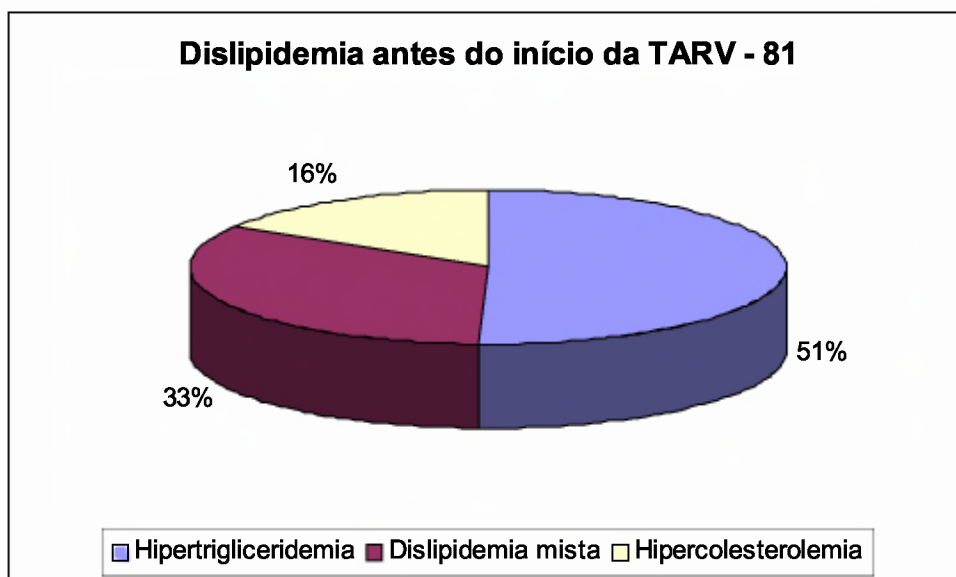


Figura 5.3 Distribuição das alterações lipídicas antes da introdução da terapia anti-retroviral combinada, demonstrando o predomínio de hipertrigliceridemia.

Foram analisadas associação das seguintes variáveis: idade, sexo, cor e *diabetes mellitus* tipo 2. A variável idade (tabela 5.3) foi considerada estatisticamente significativa. Os pacientes que apresentavam dislipidemia tinham em média 45 anos de idade e os que não apresentavam tinham em média 41 anos ($p=0,01$).

Tabela 5.3 Comparação de idade para pacientes com e sem dislipidemia antes da introdução da TARC – análise univariada

	Média (DP)	IC=95%	Teste t- de Student
Idade em anos	Não=41 Sim = 45	1,00 – 1,07	$p=0,01$

DP = desvio padrão IC = intervalo de confiança

Para as outras variáveis: sexo, cor, presença de *diabetes mellitus* antes do início da terapia anti-retroviral (tabela 5.4) não houve demonstração de associação com apresentação de dislipidemia.

Tabela 5.4 Comparação de sexo, cor e diabetes para pacientes com dislipidemia antes da introdução da TARC– análise univariada

	Razão de riscos – IC=95%	p teste exato de Fisher
Sexo		
Masculino	Referência	
Feminino	1,08 (0,85-1,36)	0,30
Cor		
Branca	Referência	
Parda	0,97 (0,77-1,22)	0,46
Diabetes		
Não	Referência	
Sim	1,53 (0,71-3,31)	0,15

IC = intervalo de confiança

5.3.2 Alterações dos níveis de colesterol e triglicérides após terapia anti-retroviral combinada (TARC)

Após a introdução da TARC 106 pacientes (52%) apresentaram elevação e/ou intensificação dos lipídios. Destes 49 (24%) apresentaram alterações nos níveis de colesterol e triglicérides, 32 (16%) apenas do colesterol e 25 (12%) somente de triglicérides.

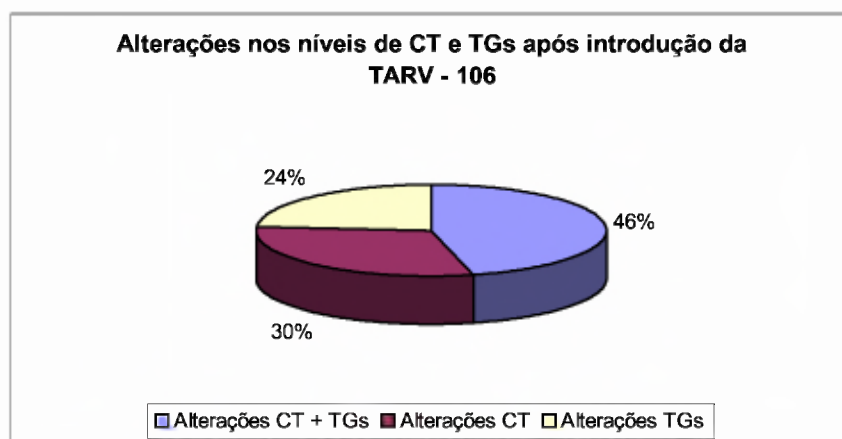


Figura 5.4 Distribuição das alterações lipídicas após a introdução da terapia anti-retroviral combinada.

De acordo com análise realizada no modelo de Cox (Tabelas 5.5 e 5.6) a única variável com significância estatística para alteração do perfil lipídico foi o uso de DDI, tanto na análise univariada quanto na multivariada. O uso de D4T não alcançou a significância no modelo multivariado ajustado. Optou-se

por deixar esta variável no modelo final por duas razões: a) pelo fato de estar relativamente próxima da significância estatística e pelo seu significado clínico importante; b) a inclusão desta variável não modificou de forma significativa a variável mais forte do modelo (uso de DDI).

Tabela 5.5 - Associação entre as variáveis estudadas e a ocorrência do evento, modelos univariados de regressão de Cox com riscos proporcionais

Variável	Razão de riscos (IC 95%)	p
Idade , em anos	1,01 (0,99-1,03)	0,22
Sexo		
Masculino	Referência	
Feminino	1,35 (0,85-2,150)	0,19
Cor		
Branca	Referência	
Parda	0,93 (0,62-1,40)	0,75
Dislipidemia inicial		
Não	Referência	
Sim	0,99 (0,65-1,50)	0,97
Diabetes mellitus prévia		
Não	Referência	
Sim	1,16 (0,47-2,80)	0,74
Contagem de LTCD4+		0,22
≥500	Referência	
200 a 499	1,46 (0,92-2,30)	0,10
<200	1,37 (0,72-2,57)	0,32
Carga viral		
Detectável	Referência	
Indetectável	1,16 (0,76-1,48)	0,47
Uso de didanosina		
Não	Referência	
Sim	1,84 (1,17-2,88)	0,007
Uso de estavudina		
Não	Referência	
Sim	1,35 (0,85-2,15)	0,19
Uso de inibidor da protease		
Não	Referência	
Sim	1,08 (0,72-1,64)	0,68
LT= linfócitos T; IC= intervalo de confiança. n=205		

A média do tempo de acompanhamento dos pacientes que apresentaram as alterações no perfil lipídico após a introdução da TARC foi de 781 dias, e para o que não apresentaram foi de 776 dias. Quanto ao uso de drogas anti-retrovirais, 41 pacientes utilizaram esquemas contendo

estavudina, 33 com didanosina, 72 com IP (exceto uso de atazanavir sem associação com ritonavir).

Tabela 5.6 Associação entre as variáveis estudadas e a ocorrência do evento, modelo multivariado de regressão de Cox com riscos proporcionais

Variável	Razão de riscos ajustada (IC 95%)	p
Uso de didanosina		
Não	Referência	
Sim	1,97 (1,25-3,12)	0,003
Uso de estavudina		
Não	Referência	
Sim	1,55 (0,95-2,51)	0,07

LT= linfócitos T; IC= intervalo de confiança.

5.3.3 Alterações no perfil de colesterol e/ou triglicérides na população estudada

Dos 205 pacientes estudados, elevações nos níveis de colesterol e/ou triglicérides foram encontradas em 177 (86%) pacientes (figura 5.5). Destes

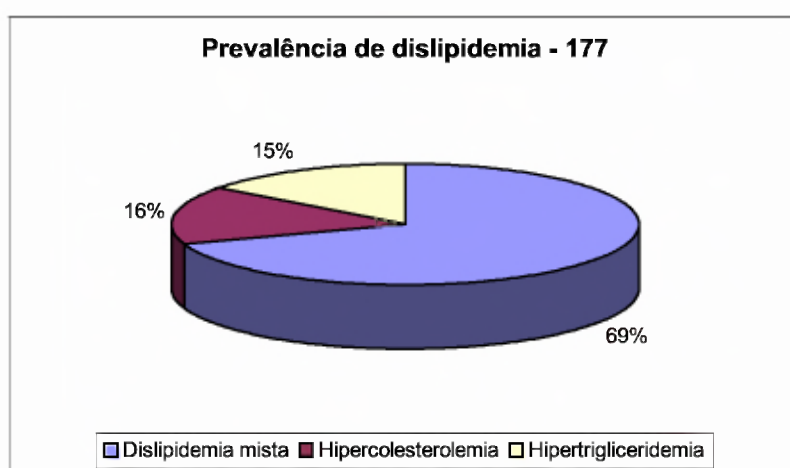


Figura 5.5 Distribuição das alterações lipídicas na população estudada demonstrando o predomínio de dislipidemia mista

124 (69%) apresentaram dislipidemia mista, 28 (16%) hipercolesterolemia e 26 (15%) hipertrigliceridemia.

Foi verificado que a média de idade para os pacientes que apresentaram dislipidemia foi superior a dos que não apresentaram. As alterações tenderam a ser mais comuns para o sexo feminino, embora o resultado não tenha sido estatisticamente significativo. Na análise de cor não ocorreu diferença para os considerados brancos e pardos, também não teve diferença a presença de diabetes (tabelas 5.7 e 5.8).

Tabela 5.7 Comparação de idade para pacientes com dislipidemia

	Média (DP)	IC=95%	Teste t- de Student
Idade em anos	Não=37 Sim = 43	1,04 – 1,13	p=0,0001

DP = desvio padrão IC = intervalo de confiança

Tabela 5.8 Comparação de sexo, cor e diabetes para pacientes com dislipidemia

	Razão de riscos – IC=95%	p teste exato de Fisher
Sexo		
Masculino	Referência	
Feminino	1,54 (0,97-2,45)	0,05
Cor		
Branca	Referência	
Parda	1,28 (0,81-2,04)	0,18
Diabetes		
Não	Referência	
Sim	2,20 (0,74-6,53)	0,08

IC = intervalo de confiança

Dos 205 pacientes estudados 73 (35%) não tiveram os níveis de LDL-C identificados. Dos 132 onde foi possível a avaliação 12 (9%) apresentavam níveis iguais ou superiores a 190mg/dl e 23 (17%) apresentaram níveis inferiores a 100mg/dl. A análise de HDL-C foi realizada para 140 pacientes, destes 59 (42%) apresentavam níveis abaixo de 40mg/dl (tabela 5.9).

Os níveis de triglicérides foram avaliados para 205 pacientes e apenas 54 (26%) encontravam-se dentro dos níveis de referência. 28 pacientes (14%) apresentaram níveis maior ou igual a 500mg/dl e destes 09 apresentaram apenas uma dosagem e os outros 19 apresentaram duas ou mais dosagens.

A maioria dos pacientes 123 (60%) encontrava-se com níveis entre 151 a 499mg/dl.

Tabela 5.9 Níveis de LDL-C, HDL-C estratificados de acordo com o *ATPIII/NCEP*, 2001

Categoria LDL-C mg/dl (n=132)	n (%)	Categoria HDL-C mg/dl (n=140)	n (%)
≥ 190mg/dl	12 (9%)	≥ 60mg	19 (14%)
160 – 189mg/dl	19 (14%)	40-59	62 (44%)
130 – 159mg/dl	33 (25%)	< 40	59 (42%)
129 -100 mg/dl	45 (35%)		
≤ 99mg/dl	23 (17%)		

Tabela 5.10 Níveis de triglicérides estratificados de acordo com o *ATPIII/NCEP*, 2001

Triglicérides mg/dl (n=205)	n(%)
≥ 500	28 (14%)*
151< 499	123 (60%)
≤150	54 (26%)

* 9 pacientes apresentaram apenas 01 dosagem ≥ 500mg/dl e o restante duas ou mais

5.4 Alterações nos níveis de glicemia

Foram encontrados 24 pacientes com glicemia ≥ 126mg/dl e/ou em uso de hipoglicemiantes. 11 pacientes utilizavam drogas hipoglicemiantes. Antes da introdução da TARC 10 pacientes (5%) tinham o diagnóstico de *diabetes mellitus* tipo 2.

Tabela 5.11 Presença de diabetes na população estudada

Níveis de glicemia	n= 205 (%)
≥ 126mg/dl e/ou uso de drogas hipoglicemiantes ⁽¹⁾	24 (12%)
100 a 125mg/dl	106 (51%)
≤ 99 mg/dl	75 (37%)

(1)11 pacientes (5,5%) apresentaram registro de uso de drogas hipoglicemiantes

5.5 Quantificação de linfócitos CD4 e Carga Viral

Foram analisados os dados de quantificação de linfócitos CD4 e carga viral, na época em que ocorreu a alteração dos lipídios, após introdução da TARC. Para os pacientes que não apresentaram este evento foi considerada a última dosagem destes exames. Os dados encontram-se tabela 5.12. Foi considerado como risco para dislipidemia a presença de carga viral indetectável, por representar a possibilidade de uso regular de TARC.

Tabela 5.12 Níveis de CD4 e carga viral

Exames	n (%)
CD4 (células/mm ³)	
≤ 200	24 (12%)
201-499	110 (53%)
≥ 500	71 (35%)
Carga viral	
Detectável	80 (39%)
Indetectável	125 (61%)

5.6 Determinação de fatores de risco independentes para doença coronariana

Na população estudada 162 (79%) tiveram 0 a 1 fator de risco identificado e 43 (21%) tiveram 2 ou mais fatores de risco identificados. 24 pacientes (11,7%) apresentaram “risco equivalente” pela identificação de diabetes tipo 2.

Para muitos pacientes alguns fatores de risco foram considerados ignorados por não constar registro nos prontuários. A história familiar de doença coronariana precoce, não foi identificada em 100% dos casos investigados, por não constar se havia ou não história familiar de doença coronariana e quando constava não havia identificação da idade em que o

parente de primeiro grau havia apresentado o evento. No caso de tabagismo o dado foi considerado ignorado para 71 pacientes (35%) e níveis de HDL para 33%. 19 pacientes (14%) apresentaram níveis de HDL-C igual ou maior que 60mg/dl, sendo que para estes houve exclusão de um fator de risco.

Tabela 5.13 Fatores de risco para doença coronariana identificados

Fatores de risco avaliados n	Fatores de risco encontrados n (%)
Idade (homens ≥ 45 anos e mulheres ≥ 55 anos) n=205	67 (33%)
Tabagismo n=134	39 (29%)
Diabetes n=205	24 (12%)
HAS n=205	16 (8%)
HDL < 40mg/dl n=138	59 (42%)
História familiar de doença coronariana precoce n=0	0 %

5.7 Cálculo da equação de Framingham na população estudada

Não foi realizado o cálculo da equação de Framingham para quase metade dos pacientes 94 (46%), devido fatores de risco considerados ignorados por não encontro de descrição nos prontuários. Os dados levantados estão descritos na tabela 5.7

Tabela 5.14 Cálculo da equação de Framingham na população estudada (n=111)

Equação de Framingham	n = 111
< 10%	66 (60%)
10-20%	18 (16%)
> 20% ⁽¹⁾	27 (24%)

(1) Neste grupo estão incluídos 24 pacientes considerados como tendo diabetes tipo 2, apenas 3 pacientes que apresentaram risco maior 20% não tinham diabetes tipo 2.

5.8 Tratamento com drogas anti-retrovirais:

Dos 205 pacientes avaliados foi verificado que 115 (56%) utilizaram apenas 01 esquema anti-retroviral. Para os 90 (44%) pacientes que utilizaram

mais de um esquema, encontra-se na tabela 5.15, o número de esquemas utilizados e os motivos das trocas realizadas. Foram utilizados 52 diferentes esquemas.

O motivo de troca denominado reforçar o esquema foi considerado para pacientes que utilizavam terapia dupla e foi introduzida uma terceira droga, ou saquinavir, ou indinavir isolados e foi introduzido associação com ritonavir. Estas modificações foram realizadas para adaptação as modificações realizadas pelas recomendações do Programa Nacional de DST/aids do Ministério da Saúde. O uso de rifampicina contra-indica a utilização dos inibidores de protease, exceto associação de saquinavir com ritonavir.

Tabela 5.15 Número de esquemas anti-retrovirais, número e motivos das trocas realizadas

No. Esquemas utilizados	Pacientes n (%) 205 (100%)	Motivos de troca dos esquemas	Número de trocas realizadas=141 (100%)
01	115 (57%)	-	0
02	52 (25%)	Intolerância	70 (50%)
03	31 (15%)	Falência	38 (27%)
≥ 04	07 (3%)	Anemia	10 (7%)
		Reforçar esquema duplo	09 (6%)
		Uso de rifampicina	8 (6%)
		Dislipidemia	3 (2%)
		Gravidez	3 (2%)

5.9 Indicações de tratamento das dislipidemias

5.9.1 Mudanças no estilo de vida

De acordo com os dados levantados para 86% dos pacientes com alterações lipídicas deveria ser indicado de mudanças no estilo de vida, com introdução de dieta hipolipemiante e atividades físicas. Dos 134 pacientes em

que houve a identificação ou não de tabagismo, este deveria ser interrompido para 35 (26%).

5.9.2 Substituição do esquema ARV

A substituição do esquema de anti-retrovirais foi considerada para os pacientes faziam uso de IPs (exceto atazanavir), didanosina e estavudina. Ela poderia ser indicada para 67 pacientes (32%).

5.9.3 Indicação de tratamento com hipolipemiantes

Terapia hipolipemiante para hipertrigliceridemia teve indicação para 19 (9%) dos 205 pacientes incluídos no estudo.

Dos 111 incluídos para esta avaliação, 22 (20%) tiveram indicação de tratamento com hipolipemiantes para hipercolesterolemia. Não foi possível estabelecer a indicação desta terapia para 94 (46%) dos pacientes incluídos, devido à ausência dos níveis de LDL e/ou fatores de risco.

Nos dados levantados foi observado, no total de pacientes, a utilização de drogas hipolipemiantes para 17 pacientes (8,4%). Destes 11 (5,4%) receberam tratamento para hipertrigliceridemia isolada, 03 (1,5%) para hipercolesterolemia isolada e 03 (1,5%) associação para as duas alterações.

Tabela 5.16 Avaliação das variáveis sexo e idade para tratamento de dislipidemias com hipolipemiantes

Variável	Média/DP	p*
Idade	48/10,9	<0,0001
DP = desvio padrão * p teste t- de Student		
Variável	RR ajustada (IC 95%)	p [#]
Sexo		
Masculino	Referência	
Feminino	1,15 (0,60-2,13)	0,40

IC = intervalo de confiança, RR = Razão de risco [#]p teste exato de Fisher

Na análise estatística a média de idade de pacientes que tiveram possível indicação de uso de hipolipemiantes foi superior a dos que não tiveram indicação. Não houve diferença estatística em relação ao sexo (tabela 5.16).

6 Discussão

Os dados de prevalência de dislipidemia aqui encontrados (86%) são comparáveis com alguns trabalhos relatados na literatura que variam de 28 a 80%, segundo CALZA, L., *et al.*, 2003. Achados contraditórios são comuns neste campo devido a problemas metodológicos. A prevalência depende da atividade da infecção e do tipo de tratamento (MEHTA, R., *et al.*, 2004). Além disto existem outros fatores não relacionados ao HIV ou ao uso de TARC que podem estar envolvidos (KAMIN, D.S., *et al.*, 2005; MASIÁ-CANUTO, M., *et al.*, 2006).

Para avaliação de fatores associados às alterações lipídicas após a introdução da TARC, apenas o uso de didanosina demonstrou ser estatisticamente significativo ($p=0,003$). Diferentemente de outros trabalhos realizados (CARR, A. *et al.*, 1998; BEHRENS, G., *et al.*; PÉRIARD, D., *et al.*, CARR, A. *et al.*, 1999; CARR, A., *et al.*; BONNET, F., *et al.*, 2000; JAIN, R.G., *et al.*, 2001; KELLEHER, A.D., *et al.*, 2002; FRIIS-MOLLER, N. *et al.*, 2003; MANFREDI, R., *et al.*, 2004; MASIÁ-CANUTO, M., *et al.*, 2006) os inibidores de protease não demonstraram ter relação ($p=0,68$).

Não foram detectados os fatores de risco estabelecidos pelo *ATPIII/NCEP*, 2001, para todos os pacientes estudados. Em 205 pacientes foram avaliados os fatores de risco idade (homens ≥ 45 e mulheres ≥ 55 anos), presença de *diabetes mellitus* e hipertensão arterial sistêmica com o encontro de 33%, 12% e 8% respectivamente. HDL $< 40\text{mg/dl}$ foi encontrada em 42% de 138 pacientes avaliados. História de tabagismo atual foi encontrada em 29% de 134 pacientes. História familiar de doença coronariana precoce não foi descrita para nenhum dos pacientes. No *DAD Study Group* foram encontrados idade em 25%, diabetes em 2,5%, hipertensão arterial sistêmica em 8,5%. Os níveis de HDL considerados foram $\leq 35\text{mg/dl}$ com encontro em 26%. Tabagismo foi verificado em 52% dos pacientes estudados (FRIIS-MOLLER, *et al.*, 2003). As diferenças dos dados encontrados pode ser em função do número de pacientes estudados (mais de 26.000 pacientes na

no *DAD Study Group*. Segundo CARR, A., 2003 a prevalência de *diabetes mellitus* ocorre em 8 a 10%, sendo que na maioria das vezes o diagnóstico é realizado por teste oral de intolerância a glicose.

O cálculo da equação de Framingham para o risco de doença coronariana, na maior parte dos 111 pacientes avaliados (60%) foi encontrado risco menor que 10%. Risco maior que 20% foi verificado em 24%. Este percentual encontra-se mais elevado do que os dados apresentados na literatura. BERGERSEN, B.M., *et al.* em 2004 encontrou risco maior que 20% em 11,9% de 219 pacientes em uso de TARC. LAW, M.G., *et al.*, encontrou risco maior que 10% em 9% dos pacientes envolvidos no D:A:D e KNOBEL, H., *et al.*, 2006 em estudo comparando o Framingham com outras equações, encontrou risco maior que 20% em 8,3%. O encontro dos dados deste trabalho provavelmente está relacionado à exclusão de muitos pacientes onde não foram verificados fatores de risco descritos nos prontuários, podendo ter sido excluídos pacientes com poucos ou nenhum fator de risco.

Na conduta terapêutica para pacientes com dislipidemia a primeira indicação é dieta e atividade física para quaisquer níveis de alterações. De acordo com os dados apresentados, na população estudada, a prevalência de dislipidemia foi muito elevada. Não foi verificado se ocorreu indicação de dieta e atividades físicas para estes pacientes. Segundo alguns autores a intervenção dietética isolada tem demonstrado pouco efeito na dislipidemia de pacientes recebendo terapia anti-retroviral (MOYLE, G.J., *et al.*, 2001; BARRIOS, A., *et al.*, 2002). De 134 pacientes avaliados para história de tabagismo atual, foi encontrado que 39 (29%) eram tabagistas, destes 35 (26%) apresentavam dislipidemia. De acordo com o ATPIII/NCEP, 2001 a interrupção deste hábito estaria indicada para os 26% que apresentavam associada a dislipidemia.

Até o momento existem poucos estudos sobre a estratégia de substituição de drogas do esquema na tentativa de melhorar o perfil lipídico. Ainda, existem muitas críticas sobre as metodologias utilizadas (MURPHY, R.L., *et al.*, 2002), principalmente que muitos não têm como objetivo primário

a avaliação de melhora no perfil lipídico (CARR, A., *et al.*, 2002; GARCIA-BENAYAS, T., *et al.*, 2003; GALLANT, J., *et al.*, MARTIN, A., *et al.*, 2004; McCOMSEY, G., *et al.*, 2004, 2005). Um estudo realizado por CALZA, L., *et al.*, 2005, demonstrou resultado mais favorável ao uso de drogas hipolipemiantes em relação a troca de anti-retrovirais. A substituição está condicionada a outros fatores, como tolerância, resistência viral, dentre outros. Ainda assim, como as alterações lipídicas encontram-se mais associadas a determinadas classes e/ou determinados anti-retrovirais, a substituição constitui-se em uma das possibilidades terapêuticas (MASIÁ-CANUTO, M., *et al.*, 2006). No presente estudo esta foi uma estratégia que poderia ser aplicada em 32% dos pacientes. Nos dados levantados de causas de substituição de esquema anti-retroviral apenas 03 pacientes tiveram seus esquemas trocados devido a dislipidemia, sugerindo não ser esta uma conduta de rotina do serviço no período da realização da pesquisa.

. Tem-se verificado o aumento do uso de drogas hipolipemiantes na população infectada pelo HIV em uso de TARC (STEIN, H.J., *et al.*, 2003). Na indicação de tratamento com drogas hipolipemiantes o número de tratamentos indicados, de acordo com este estudo, seria para 19 (9%) de 205 pacientes avaliados para hipertrigliceridemia e para 22 (20%) de 111 pacientes avaliados para hipercolesterolemia. O tratamento para hipertrigliceridemia foi realizado para 14 pacientes e para hipercolesterolemia para 06 pacientes. A abordagem para hipertrigliceridemia registrada nos prontuários foi mais próxima da encontrada no estudo, possivelmente por ser de mais fácil abordagem. Talvez os profissionais não estavam familiarizados com a abordagem da hipercolesterolemia que necessita da avaliação de fatores de risco e cálculo de risco para doença coronariana. A partir do ano de 2006, durante a realização deste trabalho, foi incorporada no serviço protocolo de abordagem destes pacientes, seguindo os critérios do ATPIII/NCEP, 2001.

Não foi realizado levantamento quanto a prevalência de síndrome metabólica na população estudada, por ter sido feita pesquisa em prontuário e por não ser rotina do serviço a realização da medida do índice cintura-quadril.

Como a síndrome metabólica é considerada fator de risco equivalente para doença coronariana (ATPIII/NCEP, 2002), a abordagem visando sua identificação pode ser necessária.

Para abordagem do manuseio de dislipidemias é necessária uma equipe multidisciplinar. Para pacientes não infectados pelo HIV, há relatos de dificuldades na condução, de acordo com o recomendado nas diretrizes (FOLKS, J.P., *et al.*, HOEGER, T. J., *et al.*, 1998; PEARSON, T.A., *et al.*, SANTOS, R.D, *et al.*, 2000). Muito provavelmente estas dificuldades devem ser maiores na população com HIV/aids, devido a outros fatores relacionados com esta patologia. De acordo com os dados levantados na literatura, existe possível aumento do risco de doença coronariana, e este aumenta com o tempo de uso de TARC (The Data Collection on Adverses Events of Anti-HIV Drugs – DAD, 2003).

A proporção de distribuição da amostra de sexo masculino e feminino (3:1) também foi compatível com dados da literatura onde a maioria dos estudos mostram predomínio de sexo masculino.

A variável cor foi colhida de ficha de preenchimento pelos funcionários do serviço do arquivo médico. O número de pacientes considerados negros foi de apenas três. No serviço a cor não é auto-referida, o funcionário administrativo coloca a cor que ele considerou. Apesar desta variável ter sido analisada ela é questionável não só pela informação imprecisa, mas também devido aos questionamentos atuais sobre a utilização deste critério em pesquisas médicas (BUCHARD, E.G., *et al.*, 2003). Como mencionado por PENA, S.D.J., 2005, no Brasil a correlação entre cor e ancestralidade é muito fraca. Em Minas Gerais, 89% dos brancos têm mais de 10% de ancestralidade africana e 87% dos pretos têm mais de 10% de ancestralidade européia.

Para avaliação de prevalência de dislipidemia, foi levada em consideração a dosagem de dos lipídios antes e após o início da TARC. De 1189 pacientes cadastrados no serviço em torno de 70% não tinham estes exames, principalmente antes do início da TARC (68%). As alterações

lipídicas potencialmente relacionadas à infecção pelo HIV e ao uso de drogas anti-retrovirais foram relatadas no início dos anos 90 (GRUNFELD, C., *et al.*, 1992). A presente pesquisa foi realizada com prontuários de pacientes que iniciaram acompanhamento em 1994. Estes dados sugerem que a descrição das alterações lipídicas não despertou o interesse nos profissionais que prestaram assistência a estes pacientes em identificar se estes já apresentavam alguma alteração no perfil lipídico antes de iniciar a terapia anti-retroviral. Após a introdução da terapia apenas 2% dos pacientes foram excluídos por não apresentar registros dos exames de colesterol total e triglicérides. A TARC foi amplamente introduzida em 1996. Dados da literatura sugerem que o maior interesse em relação às alterações lipídicas quando da descrição destas combinadas com alterações da forma corporal a partir de 1998 (CARR, A., *et al.*, 1998).

Atualmente existe a preocupação da ocorrência de eventos coronarianos, com dados apontando para a possibilidade de risco aumentado por ano de uso de CART (*The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drug Study, D:A:D*, 2003, BERGERSEN, B.M, 2006). A possibilidade de eventos coronarianos, associados ou não a outras alterações metabólicas, possivelmente tem se tornado uma preocupação para os profissionais que atendem estes pacientes, ainda assim, trabalhos recentemente publicados relatam que a avaliação destas alterações devem se tornar rotineiras e não somente em pacientes com sobrepeso ou lipodistrofia (BERGERSEN, B.M., *et al.*, 2006), demonstrando a possibilidade de esta prática ainda não ser rotineira também em outros locais.

7 Conclusão

Antes da introdução da TARC foi observado que 39% dos pacientes apresentavam dislipidemia, sendo a alteração mais comum a hipertrigliceridemia, seguida por dislipidemia mista e menos comumente hipercolesterolemia isolada.

Após a introdução da TARC 52% dos pacientes apresentaram alterações no perfil lipídico, seja elevação acima dos níveis de referência para os que apresentavam níveis dentro dos valores de referência ou intensificação de pelo menos duas vezes o valor basal antes da TARC. Neste caso houve predomínio de alterações nos níveis de colesterol.

A prevalência total de alterações do perfil lipídico no final do acompanhamento foi encontrada em 86% dos pacientes, todos em uso de TARC. Das drogas avaliadas, apenas a didanosina mostrou-se estatisticamente significativa para alterações no perfil lipídico ($p=0,003$). Diferentemente do relatado na literatura os inibidores de protease não apresentaram significância estatística ($p=0,68$). A idade foi considerada fator importante, com apresentação da dislipidemia em pacientes mais velhos ($p=0,002$). Quanto ao sexo ocorreu maior prevalência no sexo feminino ($p=0,05$).

O cálculo da equação de Framingham foi realizado para 111 pacientes e destes 24% apresentaram risco maior que 20% para doença coronariana em 10 anos.

Intervenções dietéticas e atividade física deveriam ser indicadas para todos os pacientes com dislipidemia. A interrupção de tabagismo deveria ser indicada 35 (26%) de 134 pacientes avaliados. A introdução de drogas hipolipemiantes para hipertrigliceridemia pode ser indicada para 19 (9%) de 205 pacientes avaliados e para hipercolesterolemia para 22 (20%) de 111 pacientes avaliados.

A realização do presente trabalho, apesar das limitações, contribui para o aprendizado dos pesquisadores em relação às alterações lipídicas nos

pacientes infectados pelo HIV e principalmente para a mudança na prática clínica da equipe do serviço, com implantação de protocolo para abordagem dos pacientes em relação às alterações metabólicas relacionadas a aids e a terapia anti-retroviral.

Referências bibliográficas

ABERG, J.A., ZACKIN, R.A., BROBST, W.S., *et al.* ACTG 5087 Study Team. A randomized trial of the efficacy and safety of fenofibrate versus pravastatin in HIV-infected subjects with lipid abnormalities: AIDS Clinical Trials Group Study 5087. **AIDS Research and Human Retroviruses**. v.21, p.757-767, 2005.

ALAUPOVIC, P., MACK, J.W., KNIGHT-GIBSON, C., *et al.* The role of triglyceride-rich lipoprotein families in the progression of atherosclerotic lesions as determined by sequential coronary angiography from a controlled clinical trial. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v.17, p.715-722, 1997.

ALBERTI, K.G.M.M., ZIMMET, P., SHAW, J. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. **The Lancet**, v.366, p. 1059-1062, 2005.

ALONSO-VILLAVERDE, C., COLL, B., GOMEZ, F., *et al.* The efavirenz-induced increase in HDL-cholesterol is influenced by the multidrug resistance gene 1 C3435T polymorphism. **AIDS**, v.19, p.341-342, 2005.

ASSMANN, G., SCHULT, H., FUNK, H., *et al.* The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. **European Heart Journal**, v.19(suppl M), p.M8-M14, 1998.

AUSTIN, M.A., HOKANSON, J.E., EDWARDS, K.L. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. **The American Journal of Cardiology**, v.81, p.7B-12B, 1998.

BALDINI, F., GIAMBENEDETTO, S.D., CINGOLANI, A., *et al.* Efficacy and

tolerability of pravastatin for the treatment of HIV-1 protease inhibitor-associated hyperlipidaemia: a pilot study. **AIDS**, v.14, p. 1660-1662, 2000.

BARBARO, G., DI LORENZO, G., CIRELLI, A., *et al.* An open-label, prospective, observational study of the incidence of coronary heart disease in patients with HIV infection receiving highly active antiretroviral therapy. **Clinical Therapeutics**, v.25, p.2405-2418, 2003.

BARBARO, G., DI LORENZO, G., CIRELLI, A., *et al.* Highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: pathogenesis and cardiovascular risk. **American Journal of Therapeutics**, v.13, p. 248-260, 2006.

BARRAGAN, P., FISAC, C., PODZAMCZER, D. Switching strategies to improve lipid profile and morphologic changes. **AIDS Reviews**, v.8, p.191-203, 2006.

BARRIOS, A., BLANCO, F., GARCIA-BENAYAS, T., *et al.* Effect of dietary intervention on highly active antiretroviral therapy-related dyslipidemia. **AIDS**, v.16, p. 2079-2081, 2002

BEATTY, G., CHU, J., KULKARNI, K, *et al.* Relative effects of insulin resistance and protease inhibitor treatment on lipid and lipoprotein metabolism in HIV-infected patients. **HIV Clinical Trials**, v.5, p.383-391, 2004.

BEAUMONT, J.L., CARLSON, L.A., COOPER, G.R., *et al.* Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. **Bull WHO**, v.43, p.891-915, 1970.

BEHRENS, G., DEJAM, A., SCHIMIDT, H., *et al.* Impaired glucose

tolerance, beta cell function, and lipid metabolism: HIV patients under treatment with protease inhibitors. **AIDS**, v.13, p.F63-70, 1999.

BERGERSEN, B.M., SANDVIK, L, BRUN, J.N., *et al.* Elevated Framingham risk score in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy: results from a Norwegian study of 721 subjects. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v.23, p.625-630, 2004.

BERGERSEN, B.M., SCHUMACHER, A., SANDVIK, L, *et al.* Important differences in components of the metabolic syndrome between HIV-patients with an without highly active antiretroviral therapy and health controls. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v.38, p.682-689, 2006.

BERGERSEN, B.M. Cardiovascular risk in patients with HIV infection – Impact of antiretroviral therapy. **Drugs**, v.66, p.1971-1987, 2006.

BOCCARA F., COHEN, A. Coronary Artery Disease and Stroke in HIV-Infected Patients: Prevention and Pharmacological Therapy. Barbaro G (ed): HIV Infection and the Cardiovascular System. **Adv Cardiol. Basel, Karger**, v.40, p.163–184, 2003.

BONNET, E., RUIDAVETS, J.B., TUEC, J., *et al.* Apolipoprotein c-III and E-containing lipoparticles are markedly increased in HIV-infected patients treated with protease inhibitors: association with the development of lipodystrophy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.26, p.225-235, 2001.

BONOW, R.O. Primary prevention of cardiovascular disease: a call to action. **Circulation**, v.106, p.3140-3141, 2002.

BOZZETTE, S.A., AKE, C.F., TAM, H.K., *et al.* Cardiovascular and

cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. **The New England Journal of Medicine**, v.348, p.702-710, 2003.

BROWN, S.M., GOLDSTEIN, L.J. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. **Science**, v.232, p.34-48, 1986.

BUCHARD, E.G., ZIV, E., COYLE, N., *et al.* The importance of race and ethnic background in biomedical research and clinical practice. **The New England Journal of Medicine**, v.348, p.1170-1175, 2003

CALZA, L., MANFREDI, R., CHIODO, F. Hyperlipidaemia in patients with HIV-1 infection receiving highly active antiretroviral therapy: epidemiology, pathogenesis, clinical course and management. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.22, p.89-99, 2003.

CALZA, L., MANFREDI, R., CHIODO, F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. **AIDS**, v.17, p.851-859, 2003.

CALZA, L., COLANGELI, V. MANFREDI, R., *et al.* Rosuvastatin for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving protease inhibitors: a pilot study. **AIDS**, v.19, p.1103–1108, 2005.

CALZA, L., MANFREDI, R., COLANGELI, V., *et al.* Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. **AIDS**, v.19, p.1051-1058, 2005.

CAMPOS, E.M. Da classificação dos fenótipos de Fredrickson – perfis das lipoproteínas – ao entendimento dos genótipos. **Acta Médica Portuguesa**, v.18, p.189-198, 2005.

CARR, A., SAMARAS, K., BURTON, S., *et al.* A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance due to HIV protease inhibitors. **AIDS**, v.12, p.F51–F58, 1998.

CARR, A., SAMARAS, K., CHISHOLM, D.J., *et al.* Abnormal fat distribution and use of protease inhibitors (Letter). **The Lancet**, v.351, p.1736, 1998.

CARR, A., SAMARAS, K., CHISHOLM, D.J., *et al.* Pathogenesis of protease-inhibitor associated syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance. **The Lancet**, v.351, p.1881–1883, 1998.

CARR, A., SAMARAS, K., THORISDOTTIR, A., *et al.* Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and *diabetes mellitus*: a cohort study. **The Lancet**, v.353, p.2093-2099, 1999.

CARR, A., COOPER, D. Adverse effects of antiretroviral therapy. **The Lancet**, v.356, p.1423-1430, 2000.

CARR, A., WORKMAN, C., SMITH, D.E., *et al.* Abacavir substitution for nucleosides analogs in patients with HIV lipodystrophy. **JAMA**, v.288, p.207-215, 2002.

CARR, A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. **AIDS**, v.17, p. S141-S148

COHEN, C.J. Ritonavir boosted protease inhibitors, Part 2: cardiac implications of lipid alterations. **AIDS Read**, v.15, p.528-532, 537-538, 2005.

COOPER, A.D. Hepatic uptake of chylomicron remnants. **Journal of Lipid Research**, v.38, p.2173-2191, 1997.

CRIQUI, M.H., HEISS, G., COWAN, L.D., *et al.* Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. **The New England Journal of Medicine** V.328, p. 1220-1225, 1993.

CROOM, K.F., KEAM, S.J. Tipranavir: a ritonavir-boosted protease inhibitor. **Drugs**, v. 65, p.1669-1677, 2005.

DANESH J. COLLINS, R., PETO, R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. **Circulation**, v. 102, p.1082-1085, 2000.

DAVIDSON, M.H., TOTH, P.P. Comparative effects of lipid lowering therapies. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 47, p.73–104, 2004.

DE BAKER, G., AMBROSIONI, E., BORCH-JOHNSSEN, K., *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice – Executive Summary. **European Heart Journal**, v.24, p.1601–1610, 2003.

DE BAKER, G., AMBROSIONI, E., BORCH-JOHNSSEN, K, *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice - Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). **Atherosclerosis**, v.173, p.379-389, 2004.

DE LUIS D.A., ALLER, R., RACHILLER, P., *et al.* Reversibilidad de hiperlipemia severa secundaria a indinavir con fenofibrato micronizado. **Medicina Clínica (Barc)**, v. 113, p. 716-717, 1999.

DE SAINT MARTÍN, L., VANDHUICK, O., GUILLO, P., *et al.* Premature atherosclerosis in HIV positive patients and cumulated time of exposure to antiretroviral therapy (SHIVA study). **Atherosclerosis**, v.185, p.361-317, 2006.

DENISH, J. Coronary heart disease, Helicobacter pylori, dental disease, Chlamydia pneumoniae, and cytomegalovirus: Meta-analyses of prospective studies. **American Heart Journal**, v.138, p.S434-S437, 1999.

DOMINGO, P., LABARGA, P., PALACIOS, R., *et al.* Improvement of dyslipidemia in patients switching from stavudine to tenofovir: preliminary results. **AIDS**, v.18, p.1475-7, 2004.

DOSER, N., KUBLI, S., TALENTI, A., *et al.* Efficacy and safety of fluvastatin in hyperlipidemic protease inhibitor-treated HIV-infected patients. **AIDS**, v.16, p.1982-1983, 2002.

DOWNS, J.R., CLEARFIELD, M., WEIS, S., *et al.* Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TEXCAPS. **JAMA**, v.279, p.1615-1622, 1998.

DUBÉ, M.P., SPRECHER, D., HENRY, K.W., *et al.* Preliminary Guidelines for the Evaluation and Management of Dyslipidemia in Adults Infected with Human Immunodeficiency Virus and Receiving Antiretroviral Therapy: Recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. **Clinical Infectious Diseases**, v.31, p.1216-1224,

2000.

DUBÉ, M.P., STEIN, J.H., ABERG, J.A., *et al.* Guidelines for the Evaluation and Management of Dyslipidemia in Human Immunodeficiency Virus (HIV)–Infected Adults Receiving Antiretroviral Therapy: Recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. **Clinical Infectious Diseases**, v.37, p.613-627, 2003.

ERNST, E. Fibrinogen: its emerging role as a cardiovascular risk factor. **Angiology**, v.45, p.87-93, 1994.

ESTRADA, V., de VILLAR, N.G.P., LARRAD, M.T.M., *et al.* Long-term metabolic consequences of switching from protease inhibitors to efavirenz in therapy for human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy., **Clinical Infectious Diseases**. v.35, p.69-76, 2002.

Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). **JAMA**, v.285, p. 2486-2497, 2001.

FAUVEL, J., BONNETI, E., RUIDAVETS, J.B., *et al.* An interaction between apo C-III variants and protease inhibitors to high triglyceride / low HDL levels in treated HIV patients. **AIDS**, v.15, p. 2397-2406, 2001.

FISHER, S.D., MILLER, T.L., LIPSHULTZ, S.E. Impact of HIV and highly active antiretroviral therapy on leukocyte adhesion molecules, arterial inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v.185, p. 1-11, 2006.

FONTAS, E., VAN LETH, F., SABIN, C.A., *et al.* Lipid profile in HIV infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? **The Journal of Infectious Diseases**, v.189, p.1056-1074, 2004.

FORD, E.S., GILES, W.H., DIETZ, W.H. *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. **JAMA**, v.287 p.356–359, 2002.

FOX, C.S., EVANS, J.C., LARSON, M.G., *et al.* Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. **Circulation**, v.110, p.522-527, 2004.

FRIEDEWALD, W.T., LEVI, R.I., FREDRICKSON, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v.18, p.499-502, 1972.

FRIIS-MOELLER, N., WEBER, R., REISS, P., *et al.* Cardiovascular disease risk factors in HIV patients: association with antiretroviral therapy: results of DAD study. **AIDS**, v.17, p.1179-1193, 2003.

FROLKIS, J.P., ZYZANSKI, S.J., SCHWARTZ, J.M., *et al.* Physician noncompliance with the 1993 National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP II) guidelines. **Circulation**, v. 98, 851-855, 1998.

GAGNE, C., BAYES, H.E., WEISS, S.R., *et al.* Efficacy and safety of *Ezetimibe* added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. **The American Journal of Cardiology**, v.90, p.1084–1091, 2002.

GALLANT, J.E., STASZEWSKI, S., POZNIAK, A. L., *et al.* Efficacy and safety of tenofovir DF vs. stavudine in combination therapy in antiretroviral-

naive patients. **JAMA**, v.292, p.191-201, 2004.

GARCIA-BENAYAS, T., BLANCO, F., DE LA CRUZ, J.J., *et al.* Replacing stavudine by abacavir reduces lactate levels and may improve lipotrophy. **AIDS**, v.17, p.921-924, 2003.

GAZZARUSO, C., SACCHI, P., GARZANITI, A.F., *et al.* Prevalence of metabolic syndrome among HIV patients. **Diabetes Care**, v.25, p.1253–1254, 2002.

GERBER, J.G., ROSENKRANZ, S.L., FICHTENBAUN, C.J., *et al.* Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of simvastatin, atorvastatin, and pravastatin: results of AIDS Clinical Trials Group 5108 Study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v.39, p.307-312, 2005.

GILES, W.H, CROFT, J.B., GREENLUND, K.J., *et al.* Association between total homocyst(e)ine and the likelihood for a history of acute myocardial infarction by race and ethnicity: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **American Heart Journal**, v.139, p.446-453, 2000.

GIORDANO, T.P., KRAMER, JR. Does HIV Infection Independently Increase the Incidence of Lung Cancer? **Clinical Infectious Diseases**, v.40, p. 490-491

GOLDBERG, I.J., Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. **Journal of Lipid Research**, v.37, p.693-707, 1996.

GORDON, D.J., PROBSTFIELD., J.L., GARRISON, R.J., *et al.* High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective

American studies. **Circulation**, v.79, p.8-15, 1989.

GRISPOON, S., CARR, A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. **The New England Journal of Medicine**, v.352, p.48-62, 2005.

GROVER, S.A., COUPAL, L., GILMORE, N., *et al.* Impact of dyslipidemia associated with highly antiretroviral therapy (HAART) on cardiovascular risk and life expectancy. **The American Journal of Cardiology**, v.95, p.586-591, 2005.

GRUNDY, S.M. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. **The American Journal of Cardiology**, v.81, p.18B-25B, 1998.

GRUNDY, S.M., CLEEMAN, J.I., DANIELS, S.R., *et al.* Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement: Executive Summary. **Circulation**, v.112, p.285-290, 2005.

GRUNDY, S.M., CLEEMAN, J.I., MERZ, C.N.B., *et al.* Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v.44, p.720-732, 2004.

GRUNFELD, C., PANG, M., DOERRLER, W., *et al.* Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.74, p.1045-1052, 1992.

GUTIÉRREZ, F., PADILLA, S., NAVARRO, A., *et al.* Lopinavir plasma

concentrations and changes in lipid levels during salvage therapy with lopinavir/rironavir-containing regimens. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v.33, p.594-600, 2003.

HACHEM, S.B., MOORADIAN, A.D. Familial dyslipidaemias – an overview of genetics, pathophysiology and management. **Drugs**, v.66, p.1949-1969, 2006.

HADIGAN, C., MEIGS, J.B., WILSON, P.W.F., *et al.* Prediction of coronary heart disease risk in HIV-infected patients with fat redistribution. **Clinical Infectious Diseases**, v.36, p.909– 916, 2003.

HAERTER, G., MANFRAS, P.J., MUELLER, M., *et al.* Regression of lipodystrophy in HIV-infected patients under therapy with the new PI atazanavir. **AIDS**, v.18, p.952-954, 2004.

Heart disease and stroke statistics – 2003, Update. Dallas, TX, American Heart Association, 2002.

HENNEKENS, C.H., DYKEN, L.M., FUSTER, V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. **Circulation**, v.96, p.2751-2753, 1997.

HODIS, H.N., MACK, W.J., AZEN, S.P., *et al.* Triglyceride- and cholesterol-rich lipoproteins have a differential effect on mild/moderate and severe lesion progression as assessed by quantitative coronary angiography in a controlled trial of lovastatin. **Circulation**, v.90, p42-49, 1994.

HOERGER, T.J., BALA, M.V., BRAY, J.W., *et al.* Treatment patterns and distribution of low-density lipoprotein cholesterol levels in treatment-eligible United States adults. **The American Journal of Cardiology**, v.82, p.61-65,

1998.

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

HULLEY, S.B., ROSENMAN, R.H., BAWOL, R.D., *et al.* Epidemiology as a guide to clinical decisions. The association between triglyceride and coronary heart disease. **The New England Journal of Medicine**, v.302, p.1383-1389, 1980.

III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 77 supl.3, p.1-48, 2001.

JAIN, R.G., FURFINE, E.S., PEDNEAULT, L., *et al.* Metabolic complications associated with antiretroviral therapy. **Antiviral Research**, v.51,p.151-177, 2001.

JERICÓ, C., KNOBEL, H., MONTERO, M., *et al.* Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence characteristics and related factors. **Diabetes Care**, v.28, p.144–149, 2005.

JOHN, M., MCKINNON, E. J., JAMES, I.R., *et al.* Randomized, controlled, 48- week study of switching stavudine and/or PI to Combivir/abacavir to prevent or reverse lipoatrophy in HIV-infected patients. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v.33, p.29-33, 2003.

JOHNSON, M., GRINSZTEJN, B., RODRIGUEZ, C., *et al.* 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily

lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. **AIDS**, v. 20, p.711-718, 2006.

JOHNSON, M., GRINSZTEJN, B., RODRÍGUEZ, C., *et al.* Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. **AIDS**, v.19, p.685-694, 2005.

KAMIN, D.S., GRISPOON, S.K. Cardiovascular disease in HIV-positive patients. **AIDS**, v.19, p.641-652, 2005.

KANG, S.S., WONG, P.K.W., MALINOW, M.R., *et al.* Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. **Annual Review of Nutrition**, v.12, p.279-98, 1992.

KATLAMA, C., GAZZARD, B., MALLOLAS, J., *et al.* Comparison of metabolic abnormalities 48 weeks after switching from highly active antiretroviral therapy containing a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor to Trizivir versus continued highly active antiretroviral therapy. **AIDS**, v.17, p.1855-1856, 2003.

KELLEHER, A.D., SEWELL, A.K., PRICE, D.A. Dyslipidemia due to retroviral protease inhibitors. **Nature Medicine**, v.8, p.308-309, 2002.

KLEIN, D., HURLEY, L.B., QUESENBERRY, C.P., *et al.* Do protease inhibitor increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v.30, p.471-477, 2002.

KNOBEL, H., JERICÓ, C., MONTERO, M., *et al.* Global cardiovascular risk in patients with HIV infection: concordance and differences in estimates according to three risk equations (Framingham, SCORE, and PROCAM).

AIDS Patient Care and STDs, v. 21, p.452-457, 2007.

KNOPP, R.H., Drug treatment of lipid disorders. **The New England Journal of Medicine**, v.341, p.498-511, 1999.

KOENIG, W., SUND, M., FRÖHLICH, M., *et al.* C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. **Circulation**, v.99, p.237-242, 1999.

KOREN, E., Triglyceride enriched lipoprotein particles correlate with the severity of coronary artery disease. **Atherosclerosis**, v.122, p.105-115, 1996.

KOTLER, D.P., WANG, J., PIERSON, R.N., *et al.* Body composition studies in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.42, p.1255-1265, 1985.

LAFEUILLADE, A., CLUMECK, N., MALLOLAS, J., *et al.* Comparison of metabolic abnormalities and clinical lipodystrophy 48 weeks after switching from HAART to Trizivir versus continued HAART: the Trizal study. **HIV Clinical Trials**, v.4, p.37-43, 2003.

LAW, M.G., FRIIS-MOELLER, N., EL-SADR, W.M., *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 Medicine**, v. 7, p.218-230.

LEE, G.A., SENEVIRATNE, T., NOOR, M.A., *et al.* The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men. **AIDS**, v.18, p.641-649, 2004.

LEWDEN, C., SALMON, D., MORLAT, P., *et al.* Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. **International Journal of Epidemiology**, v.34, p.121-130, 2005.

LLIBRE, J.M., PERE, D., PALACIOS, R., *et al.* Sustained improvement of dyslipidemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. **AIDS**, v.20, p.1407-1414, 2006.

LO, J.C, MULLIGAN, K., TAI, V.W., *et al.* "Buffalo hump" in men with HIV-1 infection. **The Lancet**, v.351, p.867-870, 1998.

MANFREDI, R., CHIODO, F. Disorders of lipid metabolism in patients with HIV disease treated with antiretroviral agents: frequency, relationship with administered drugs, and role of hypolipidaemic therapy with bezafibrato. **The Journal of Infection**, v.42, p.181-188, 2001.

MANFREDI, R., CALZA, L., CHIODO, F., *et al.* Gynecomastia, lipodystrophy syndrome, and dyslipidemia occurring or worsening during antiretroviral regimens other than protease inhibitor-based ones. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v.35, p.99-102, 2004.

MANGILI, A., GERRIOR, J., TANG, M.A., *et al.* Risk of cardiovascular disease in a cohort of HIV-infected adults: a study using carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score. **Clinical Infectious Diseases**, v.43, p.1482-489, 2006.

MARTIN, A., SMITH, D.E., CARR, 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, p.1029-1036, 2004.

MARTÍNEZ, E., CONJET, I., LOZANO, R., *et al.* Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. **AIDS**, v.13, p.805-810, 1999.

MARTÍNEZ, E., ARNAIZ, J.A., PODZAMCZER, D., *et al.* Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection., **The New England Journal of Medicine**, v.349, p.1036-1046, 2003.

MARTINEZ, T.L.R., LOURENÇO, D.M. Avaliação e Conduta nos Riscos Trombo e Aterogênico. **Câmera Brasileira do Livro**, São Paulo, p.1-164, 1996.

MASIÁ-CANUTO, M., BERNAL-MORELL, E., GUTIÉRREZ—RODERO, F. Lipid alterations and cardiovascular risk associated with antiretroviral therapy. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v.24, p.637-648, 2006.

MATHEWS, G.V., MOYLE, G.J., MANDALIA, S., *et al.* Absence of association between individual thymidine analogues or nonnucleoside analogues and lipid abnormalities in HIV-1 infected persons on initial therapy. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v.24, p.310-315, 2000.

McCOMSEY G.A., WARD, D.J., HESSENTHALER, S.M., *et al.* Improvement in lipodystrophy associated with HAART in HIV-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study. **Clinical Infectious Diseases**, v.38, p.263-270, 2004.

McCOMSEY G.A., PAULSEN, D.M., LONERGAN, T.J., *et al.* Improvements in lipoatrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine. **AIDS**, v.19, p.15-23, 2005.

MEHTA, R., LOREDO, B., SANUDO, M.E., *et al.* Epidemiology of the abnormalities in patients with HIV infections. **Revista de Investigación Clínica**, v.56, p.209-221, 2004.

MERCIE, P., THIEBAUT, R., AURILLAC-LAVIGNOLLE, V., *et al.* Carotid intima-media thickness is slightly increased over time in HIV-infected patients. **HIV Medicine**, v.6, p.380-387, 2005.

MICHAEL, H., DAVIDSON, M.D. Management of dyslipidemia in patients with complicated metabolic syndrome. **The American Journal of Cardiology**, v.96[suppl], p.22E–25E, 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Epidemiologia. Programa Nacional de DST/AIDS, 2006 www.aids.gov.br (acessado em 04/02/2007).

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. **Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS**, 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM. www.datasus.gov.br, acessado em 10/07/2006

MOEBIUS, U., LUBACH-RUITMAN, M., CASTRO-FRENZEL, B., *et al.* Switching to atazanavir improves metabolic disorders in antiretroviral-experienced patients with severe hyperlipidemia. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v.39, p.174-180, 2005.

MONTALESCOT, G., COLLET, J.P., CHOUSSEAT, R., *et al.* Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease. **European Heart Journal**, v.19(suppl H), p.H11-H17, 1998.

MOYLE, G.J., BALDWIN, C., LANGROUDI, B., *et al.* A 48-week, randomized, open-label comparison of three abacavir-substitution approaches in the management of dyslipidemia and peripheral atrophy. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v.33, p.22-28, 2003.

MOYLE, G.J., MANDALIA, S., COMITIS, S., *et al.* Changes in metabolic parameters and body shape after replacement of PI with efavirenz in virologically controlled HIV-1-positive persons: single-arm observational cohort. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes** v.28, p.399-401, 2001.

MOYLE, G.J., LLOYDE, M., REYNOLDS, B., *et al.* Dietary advice with or without pravastatin for the management of hypercholesterolaemia associated with protease inhibitor therapy. **AIDS**, v.15, p.1503-1508, 2001.

MURILLAS, J., MARTÍN, T., RAMOS, A., *et al.* Atorvastatin for protease inhibitor-related hyperlipidaemia. **AIDS**, v.13, p.1424-1425, 1999.

MURPHY, R.L., BRUN, S., HICKS, C., *et al.* ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for treatment of antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48-week results. **AIDS**, v.15, p.F1-F9, 2001.

MURPHY, R.L., SMITH, W.J. Switch studies: a review. **HIV Medicine**, v.3, p.146-155, 2002.

NEGREDO, E., CRUZ, L., PAREDES, R., *et al.* Virologic, immunologic and

clinical impact of switching from PI to nevirapine or to efavirenz in patients with HIV infection and long-lasting viral suppression. **Clinical Infectious Diseases**, v.34, p.504-510, 2002.

NEGREDO, E., PAREDES, R., BONJOCH, A., *et al.* Benefit of switching from a protease inhibitor (PI) to nevirapine in PI-experienced patients suffering acquired HIV-related lipodystrophy syndrome (AHL): interim analysis at 3 months of follow-up. **Antiviral Therapy**, v.4 (Suppl 3), p.23-28, 1999.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE – OMS, **Prevenção de doenças crônicas um investimento vital**. 2005. www.opas.org.br, acesso em 21/06/2006.

PALACIOS, R., SANTOS, J., GONZÁLEZ, M., *et al.* Efficacy and safety of atorvastatin in the treatment of hypercholesterolemia associated with antiretroviral therapy. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v.30, p.356-357, 2002.

PALACIOS, R., SANTOS, J., GONZÁLEZ, M., *et al.* Efficacy and safety of fenofibrate for the treatment of hypertriglyceridaemia associated with antiretroviral therapy. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v.31, p.251-253, 2002.

PEARSON, T.A., LAURORA, I., CHU, H., *et al.* The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. **Archives of Internal Medicine**, v.160, p.459-467, 2000.

PEASE, R.J., LEIPER J.M., Regulation of hepatic apolipoprotein-B-

containing lipoprotein secretion. **Current Opinion in Lipidology**, v.7, p.132-138, 1996.

PENA, S.D.J. Razões para banir o conceito de raça da medicina brasileira. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**, v.12, p.321-346, 2005

PENZAK, S.R., CHUCK S.K., STAJICH G.V. Safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hyperlipidemia in patients with HIV infection. **Pharmacotherapy**, v.20, p.1066-1071, 2000.

PÉRIARD, D., TALENTI, A., SUDRE, P., *et al.* Atherogenic dyslipidemia in HIV infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss cohort study. **Circulation**, v.100, p.700-705, 1999.

PETIT, J.M., DUONG, M., FLORENTIN, E., *et al.* Increased VLDL-apoB e IDL-apoB production rates in nonlipodystrophic HIV-infected patients on a protease inhibitor containing regimen: a stable isotope kinetic study. **The Journal of Lipid Research**, v.44, p.1692-1697, 2003.

PILIERO, P.J. Atazanavir: a novel once daily protease inhibitor. **Drugs Today (Barc)**, v.40, p.901-912, 2004.

POLO, R., GALINDO, M.J., MATINEZ, E., *et al.* Recomendaciones de GEAM/SPNS sobre el tratamiento de las alteraciones metabólicas y morfológicas en el paciente con infección por VIH. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v.24, p.96-117, 2006.

Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol blood levels. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. **The New England Journal of Medicine**, v. 339,

p.1349-1357, 1998.

PURNELL, J.Q., ZAMBON, A., KNOPP, R.H., *et al.* Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. **AIDS**, v.14, p.51-57, 2000.

QURESHI, A.I., SURI, M.F.K., KIRMANI, J.F., *et al.* The relative impact of inadequate primary and secondary prevention on cardiovascular mortality in the United States. **Stroke**, v.35, p.2346-2350, 2004.

REAVEN, G.M. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, v.37, p.1595-1607, 1998.

Recommendations of the European Atherosclerosis Society prepared by the International Task Force for the Prevention of coronary heart disease: scientific background and new clinical guidelines. **Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v.2, p.113-156, 1992.

RIDKER, P.M., GLYNN, R.J., HENNEKENS, C.H. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. **Circulation**, v.97, p.2007-2011, 1998.

RIDKER, P.M., HENNEKENS, C.H., BURING, J.E., *et al.* C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. **The New England Journal of Medicine**, v.342, p.836-843, 2000.

RIDKER, P.M., BURING, J.E., SHIH, J., *et al.* Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. **Circulation**, v.98, p.731-733, 1998.

SACKS, F.M., PFEFFER, M.A., MOYE, L.A., *et al.* The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol level. **The New England Journal of Medicine**, v.335, p.1001-1009, 1996.

SACKS, F.M., ALAUPOVIC, P., MOYE, L.A., *et al.* VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. **Circulation**, v.102, p.1886-1892, 2000.

SAMARAS, K., WAND, H., LAW, M., *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. **Diabetes Care**, v.30, p.113-119, 2007.

SANTOS, R.D, ANDREI, C., SPÓSITO, J.E.S., *et al.* Programa de Avaliação Nacional do Conhecimento sobre Prevenção da Aterosclerose (PANDORA). Um questionário entre cardiologistas brasileiros sobre redução do colesterol. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.75, p.289-295, 2000.

Scandinavian Sinvastatin Survival Study Group. Randomized Trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Sinvastatin Survival Study (4S). **The Lancet**, v.344, p.1383-1385, 1994.

SCHAMBELAN, M., BENSON, C.A., CARR, A., *et al.* Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v.31, p.257-275, 2002.

SHEPHERD, J.C., COBBE, S.M., FORD, I., *et al.* Prevention of coronary

heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. **The New England Journal of Medicine**, v.333, p.1301-1307, 1995.

SQUIRES, K., LAZZARIN, A., GATELL, J.M., *et al.* Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v.36, p.1011-1019, 2004.

STEIN, E.A., MYERS, G.L. National education program recommendations for triglyceride measurement: executive summary. **Clinical Chemistry**, v.41, p.1421-1426, 1995.

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

STEIN, J.H., WU, Y., KAWABATA, H., *et al.* Increased Use of Lipid-Lowering Therapy in Patients Receiving Human Immunodeficiency Virus Protease Inhibitors. **The American Journal of Cardiology**, v.29, p.270-274, 2003

SUDHOP, T., LÜTJOHANN, KODAL, A., *et al.*, Inhibition of Intestinal Cholesterol Absorption by Ezetimibe in Humans. **Circulation**, v.106, p.1943-1948, 2002.

The Data Collection on Adverses Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. **The New England Journal of Medicine**, v.349, p. 1993-2003, 2003.

The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. **International Diabetes Federation**, p. 1-24, 2006. www.idf.org/metabolic_syndrome, website of the International Diabetes Federation (acessado em 10-02-2007).

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. **Circulation**, v.106, p.3143-3370, 2002.

THOMAS, J.C., LOPES-VIRELA, M.F., DEL BENE, V.E., *et al.* Use of fenofibrate in the management of protease inhibitor- associated lipid abnormalities. **Pharmacotherapy**, v.20, p.727-734, 2000.

THOMPSON, G.R. Angiographic evidence for the role of triglyceride-rich lipoproteins in progression of coronary artery disease. **European Heart Journal**, v.19(suppl H), p.H31-H36, 1998.

TRACY, R.P., LEMAITRE, R.N., PSATY, B.M., *et al.* Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v.17, p.1121-1127, 1997.

WALMSLEY, S., BERNSTAIN, B., KING, M., *et al.* Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. **The New England Journal of Medicine**, v.346, p.2039-2046, 2002.

WANKE, C.A., FALUTZ, J.M., SHEVITZ, A., *et al.* Clinical evaluation and management of metabolic and morphologic abnormalities associated with

human immunodeficiency virus. **Clinical Infectious Diseases**, v.34, p.248-259, 2002.

WARNICK, G.R., WOOD, P.D. National education program recommendations for measurement of high-density lipoprotein cholesterol: executive summary. **Clinical Chemistry**, v.41, p.1421-1426, 1995.

WHOL, D.A., TIEN, H.C., BUSBY, M., *et al.* Randomized study of the safety and efficacy of fish oil (omega-3 fatty acid) supplementation with dietary and exercise counseling for the treatment of antiretroviral therapy-associated hypertriglyceridemia. **Clinical Infectious Diseases**, v.41, p.1498-1504, 2005.

WILSON, P.W.F., D'AGOSTINHO, R.B., LEVY, D., *et al.* Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. **Circulation**, v.97, p.1837-1847, 1998.

WONG, M.D., SHAPIRO, M.F., BOSCARDIN, W.J., *et al.* Contribution of major diseases to disparities in mortality. **The New England Journal of Medicine**, v.347, p.1585-1592, 2002.

WOOD, R., PHANUPHAK, P., CAHN, P., *et al.* Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v.36, p.684-692, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). **AIDS epidemic update**, p. 1-94, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Report of a WHO Consultation.

Part 1: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, 1999.

WURTZ, R., Abnormal fat distribution and use of protease inhibitors. **The Lancet**, v.351, p.1735-1736, 1998.

XU, A., YIN, S., WONG, L.C., *et al.* Adiponectin ameliorates dyslipidemia induced by the human immunodeficiency virus protease inhibitor ritonavir in mice. **Endocrinology**, v.145p. 487-494, 2004.

YARASHESKI, K.E., TEBAS, P., CLAXTON, S., *et al.* Visceral adiposity, C-peptide levels, and low lipase activities predict HIV-dyslipidemia. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v.285, p.E899-E905, 2003.

YUSUF, S., REDDY, S., OUNPUU, S., *et al.* General considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. **Circulation**, v.104, p.2746-2753, 2001.

Apêndice

QUESTIONÁRIO PARA COLETA DE DADOS

1. IDENTIFICAÇÃO:

- 1.1 – Número de prontuário: _____
- 1.2 – Data de nascimento: _____
- 1.3 – Sexo: () Masculino () Feminino
- 1.4 – Escolaridade:
- () Analfabeto
- () Lê e escreve
- (...) Primeiro Grau
- () Segundo Grau
- (...) Terceiro Grau
- 1.5 – Cor:
- () Branca
- (...) Negra
- (...) Parda
- (...) Outra
- (...) Ignorada

1.6 – Peso: _____ kg Altura: _____ m

2. CONFIRMAÇÃO SOROLÓGICA DA INFECÇÃO PELO HIV:

- 2.1 – ELISA e W. Blot (...)
- 2.2 – ELISA e Imunofluorescência (...)
- 2.3 – Data da sorologia ____/____/____

3. HISTÓRICO DO USO DE DROGAS ANTIRRETROVIRAIS:

3.1 – Data de início da TARV ____/____/____

3.2 – Esquemas utilizados:

- | | |
|-----------|-------------------------------|
| 1. _____ | Data da troca: ____/____/____ |
| 2. _____ | Data da troca: ____/____/____ |
| 3. _____ | Data da troca: ____/____/____ |
| 4. _____ | Data da troca: ____/____/____ |
| 5. _____ | Data da troca: ____/____/____ |
| 6. _____ | Data da troca: ____/____/____ |
| 7. _____ | Data da troca: ____/____/____ |
| 8. _____ | Data da troca: ____/____/____ |
| 9. _____ | Data da troca: ____/____/____ |
| 10. _____ | Data da troca: ____/____/____ |

4. HISTÓRIA DE TABAGISMO:

- 4.1 – Tabagismo atual (...) Sim (...) Não (...) Ignorado
- 4.2 – Fuma quantos cigarros por dia? _____
- 4.3 – Há quanto tempo é tabagista? _____
- 4.4 – Interrompeu o tabagismo há quanto tempo? _____
- 4.5 – Foi tabagista durante quantos anos? _____
- 4.6 – Fumava quantos cigarros por dia? _____

5. HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA:

5.1 – Diabetes Mellitus () Sim() Não () Ignorado

5.2 – AVC () Sim() Não () Ignorado

5.3 – Evento Coronariano Agudo ou Crônico () Sim() Não () Ignorado

5.4 – Dislipidemia prévia ao uso da TARC () Sim() Não () Ignorado

5.5 – HAS () Sim() Não () Ignorado

6. HISTÓRIA FAMILIAR:

6.1 – Diabetes Mellitus () Sim() Não () Ignorado

6.2 – Evento Coronariano Agudo ou Crônico () Sim() Não () Ignorado

6.3 – Dislipidemia () Sim() Não () Ignorado

6.4 – HAS () Sim() Não () Ignorado

7. CONTAGEM DE CD4 (células/mm³) E CARGA VIRAL (cópias/ mm³):

7.1 CD4+ DATA

1. _____ / /

2. _____ / /

3. _____ / /

4. _____ / /

5. _____ / /

6. _____ / /

7. _____ / /

8. _____ / /

9. _____ / /

10. _____ / /

7.2 - CARGA VIRAL

LOG:

DATA

1. _____	_____	_____ / /
2. _____	_____	_____ / /
3. _____	_____	_____ / /
4. _____	_____	_____ / /
5. _____	_____	_____ / /
6. _____	_____	_____ / /
7. _____	_____	_____ / /
8. _____	_____	_____ / /
9. _____	_____	_____ / /
10. _____	_____	_____ / /

8. DOSAGEM DE LÍPEDES:

8.1 – TRIGLICÉRIDES (mg/dl); DATA:

1. _____ / /

2. _____ / /

3. _____ / /

4. _____ / /

5. _____ / ____ / ____
6. _____ / ____ / ____
7. _____ / ____ / ____
8. _____ / ____ / ____
9. _____ / ____ / ____
10. _____ / ____ / ____

8.2 – COLESTEROL (mg/dl); DATA

1. Total: ____; LDL: ____; HDL: ____; VLDL: ____ : ____ / ____ / ____
2. Total: ____; LDL: ____; HDL: ____; VLDL: ____ : ____ / ____ / ____
3. Total: ____; LDL: ____; HDL: ____; VLDL: ____ : ____ / ____ / ____
4. Total: ____; LDL: ____; HDL: ____; VLDL: ____ : ____ / ____ / ____
5. Total: ____; LDL: ____; HDL: ____; VLDL: ____ : ____ / ____ / ____
6. Total: ____; LDL: ____; HDL: ____; VLDL: ____ : ____ / ____ / ____
7. Total: ____; LDL: ____; HDL: ____; VLDL: ____ : ____ / ____ / ____
8. Total: ____; LDL: ____; HDL: ____; VLDL: ____ : ____ / ____ / ____
9. Total: ____; LDL: ____; HDL: ____; VLDL: ____ : ____ / ____ / ____
10. Total: ____; LDL: ____; HDL: ____; VLDL: ____ : ____ / ____ / ____

8.3 – GLICEMIA DE JEJUM (mg/dl); DATA:

1. _____ / ____ / ____
2. _____ / ____ / ____
3. _____ / ____ / ____
4. _____ / ____ / ____
5. _____ / ____ / ____
6. _____ / ____ / ____
7. _____ / ____ / ____
8. _____ / ____ / ____
9. _____ / ____ / ____
10. _____ / ____ / ____

11. USO DE DROGAS HIPOLIPEMIANTES:

11.1– Benzafibrato:

(...) Nunca usou

(...) Está em uso Data de início: ____ / ____ / ____

(...) Já fez uso no período de ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____

11.2 – Gemfibrozil:

(...) Nunca usou

(...) Está em uso Data de início: ____ / ____ / ____

(...) Já fez uso no período de ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____

11.3 - Fenofibrato

(...) Nunca usou

(...) Está em uso Data de início: ____ / ____ / ____

(...) Já fez uso no período de ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____

11.4– Pravastatina:

(...) Nunca usou

(...) Está em uso Data de início: ____/____/____

(...) Já fez uso no período de ____/____/____ a ____/____/____

11.3 – Atorvastatina:

(...) Nunca usou

(...) Está em uso Data de início: ____/____/____

(...) Já fez uso no período de ____/____/____ a ____/____/____

12. Faz uso de outras drogas? () Sim () Não

Quais? _____

ANEXO

Equação de Framingham

ESTIMATIVA DE RISCO PARA DAC EM 10 ANOS PARA HOMENS

IDADE:

ANOS	PONTOS
20-34	-9
35-39	-4
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	11
70-74	12
75-79	13

COLESTEROL TOTAL

Colesterol Total	Pontos Idade 20-39	Pontos Idade 40-49	Pontos Idade 50-59	Pontos Idade 60-69	Pontos Idade 70-79
< 160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	7	5	3	1	0
240-279	9	6	4	2	1
≥ 280	11	8	5	3	1

TABAGISMO

Colesterol Total	Pontos Idade 20-39	Pontos Idade 40-49	Pontos Idade 50-59	Pontos Idade 60-69	Pontos Idade 70-79
Não fumante	0	0	0	0	0
Fumante	8	5	3	1	1

HDL COLESTEROL

≥ 60	-1
50-59	0
40-49	1
< 40	2

PRESSÃO ARTERIAL

PA Sistólica	Se não tratada	Se tratada
< 120	0	0
120-129	0	1

130-139	1	2
140-159	1	2
≥ 160	2	3

TOTAL DE PONTOS / RISCO EM 10 ANOS

Total de pontos	Risco em 10 anos
< 0	< 1%
1	1%
2	1%
3	1%
4	1%
5	2%
6	2%
7	3%
8	4%
9	5%
10	6%
11	8%
12	10%
13	12%
14	16%
15	20%
16	25%
≥ 17	≥ 30%

ESTIMATIVA DE RISCO PARA DAC EM 10 ANOS PARA MULHERES

IDADE:

ANOS	PONTOS
20-34	-7
35-39	-3
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	12
70-74	14
75-79	16

COLESTEROL TOTAL

Colesterol Total	Pontos Idade 20-39	Pontos Idade 40-49	Pontos Idade 50-59	Pontos Idade 60-69	Pontos Idade 70-79
< 160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	1
200-239	8	6	4	2	1

240-279	11	8	5	3	2
≥ 280	13	10	7	4	2

TABAGISMO

Colesterol Total	Pontos Idade 20-39	Pontos Idade 40-49	Pontos Idade 50-59	Pontos Idade 60-69	Pontos Idade 70-79
Não fumante	0	0	0	0	0
Fumante	9	7	4	2	1

HDL COLESTEROL

≥ 60	-1
50-59	0
40-49	1
< 40	2

PRESSÃO ARTERIAL

PA Sistólica	Se não tratada	Se tratada
< 120	0	0
120-129	1	3
130-139	2	4
140-159	3	5
≥ 160	4	6

TOTAL DE PONTOS / RISCO EM 10 ANOS

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