

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE MEDICINA TROPICAL

**TRATAMENTO ANTIRETROVIRAL PARA O VÍRUS DA  
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E O RISCO DE  
DESENVOLVER HIPERGLICEMIA E DISLIPIDEMIA**

UM ESTUDO TRANSVERSAL EM  
HOSPITAL DE REFERÊNCIA  
PARA O TRATAMENTO DA  
INFECÇÃO PELO HIV

PAULO SÉRGIO RAMOS DE ARAÚJO

RECIFE/2002

**PAULO SÉRGIO RAMOS DE ARAÚJO**

**TRATAMENTO ANTIRETROVIRAL PARA O VÍRUS DA  
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E O RISCO DE  
DESENVOLVER HIPERGLICEMIA E DISLIPIDEMIA**

**UM ESTUDO TRANSVERSAL EM  
HOSPITAL DE REFERÊNCIA  
PARA O TRATAMENTO DA  
INFECÇÃO PELO HIV**

Dissertação apresentada ao Colegiado do Departamento de Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical, orientada pelo Professor Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes.

**Recife/2002**

**Esta tese contou com a colaboração de algumas instituições para sua operacionalização:**

▮ Hospital Correia Picanço (HCP) - Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco

⇒Laboratório de Análises Clínicas da Prefeitura da Cidade do Recife

⇒Biblioteca do Centro de Ciências da Saúde – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

⇒Biblioteca Central – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)



A Deus, por ter me concedido o maior dos bens: a vida. E com ela, a nobre missão de amenizar o sofrimento humano através da medicina.

Aos meus Pais, Heraldo e Terezinha minha eterna gratidão pelo esforço, dedicação e abdicção de sonhos de suas vidas, em busca de conceder-me a realização de todos os meus projetos. A vocês eu devo os princípios de humildade, honestidade e solidariedade os quais tem orientado os meus caminhos no sentido da ética.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Dr. Ricardo Ximenes, Coordenador do mestrado em Medicina Tropical, meu orientador, agradeço pelo incentivo e sobretudo compreensão nos momentos de dificuldade que por pouco não me levaram a abandonar o curso. Com ele obtive o apoio necessário para a concretização do estudo sem no entanto deixar de caminhar com meus próprios passos.

A Dra. Edmilda Marques Carneiro, médica e biomédica, chefe do laboratório de Análises Clínicas do HCP da Secretaria Estadual de Saúde, que viabilizou a realização de todos os testes bioquímicos. A ela minha sincera gratidão pela disponibilidade e pelo tempo empreendido na execução dos exames fora de seu horário de trabalho.

A Dra. Miriam Silveira, Diretora do HCP da Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco, pela receptividade da instituição para a realização deste e de outros estudos na área de doenças infecciosas.

A Dra. Magda Maruza, médica chefe do ambulatório da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) do HCP da Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco, que em um momento de angústia na procura de uma instituição e laboratório que nos acolhessem, foi a intermediadora entre o nosso objeto de estudo e a Dra. Edmilda Carneiro.

A Dra. Ana Cristina, diretora, e a Dra. Silvana Barreto, chefe da Imunologia, do laboratório de análises clínicas da Prefeitura da Cidade do Recife que viabilizaram os testes para a mensuração do Hormônio Estimulante da Tiróide (TSH) e se dispuseram a dar continuidade a futuros projetos.

A Renata, farmacêutica-chefe do HCP da Secretaria de Saúde, assim como os funcionários Silvana e Augusto pela paciência e gentileza nas informações dos prontuários dos pacientes da instituição.

A Adriana, Glorinha e Leny, funcionárias da coleta de sangue do laboratório de análises clínicas do HCP que tiveram papel fundamental no convencimento e colaboração dos pacientes. Sem elas talvez não tivéssemos conseguido atingir o número esperado da amostra.

A Fred, Mecleine e Yure, Acadêmicos de Medicina da UFPE e meus ex-alunos da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias, pela dedicação durante a fase de coleta de dados e que muitas vezes abdicaram de algumas horas de aula na universidade para participar deste estudo.

Aos funcionários do Mestrado em Medicina Tropical, Jupira, Mendes e especialmente Wálter Galdino, pela disponibilidade em nos ajudar e pelas orientações prestadas desde a execução do projeto de tese até a edição final da dissertação.

As Bibliotecárias Jacira do Centro de Ciências da Saúde da UFPE e, Ielma do Programa de Comutação Bibliográfica (COMUT), Biblioteca Central da UFPE, pela presteza e agilidade na aquisição dos artigos.

As minhas colegas do mestrado Márcia Cristina e Luciana Rocha pela união nos momentos difíceis de angústia, dúvidas e incertezas que compartilhamos juntos mas tenho certeza que nossos objetivos finais foram atingidos com dignidade.

A Ulisses Montarroyos que ajudou-me a construir o banco de dados e trabalhar com as informações geradas no mesmo.

Aos meus familiares que sempre incentivaram minha vida acadêmica e profissional, meu profundo agradecimento.

Aos meus amigos e pessoas não citadas nominalmente, que contribuíram para me incentivar e me apoiar nos momentos difíceis os quais não foram poucos.

## SUMÁRIO

RESUMO  
ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO .....	11
1.1	HISTÓRICO.....	11
	<b>1.2 EFEITOS ADVERSOS DA TERAPIA ANTIRETROVIRAL PARA A INFECÇÃO PELO HIV 4</b>	
	<b>1.3 REDISTRIBUIÇÃO LIPÍDICA, HIPERLIPIDEMIA E HIPERGLICEMIA RELACIONADAS À TERAPIA ANTIRETROVIRAL PARA O HIV.....</b>	<b>11</b>
	<b>1.4 PATOGÊNESE DA SÍNDROME DE REDISTRIBUIÇÃO LIPÍDICA, HIPERLIPIDEMIA E HIPERGLICEMIA RELACIONADA À TERAPIA ANTIRETROVIRAL PARA O HIV.....</b>	<b>11</b>
	<b>1.5 TRATAMENTO DAS ALTERAÇÕES METABÓLICAS RELACIONADAS À TERAPIA ANTIRETROVIRAL PARA O HIV .....</b>	<b>11</b>
2	JUSTIFICATIVA.....	111
3	HIPÓTESES.....	112
4	OBJETIVOS .....	113
	<b>4.1 GERAL.....</b>	<b>113</b>
	<b>4.2 ESPECÍFICOS.....</b>	<b>113</b>
5	METODOLOGIA .....	114
	<b>5.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....</b>	<b>114</b>
	<b>5.2 DESENHO DO ESTUDO.....</b>	<b>116</b>
	<b>5.3 PROBLEMAS METODOLÓGICOS – A QUESTÃO DO “VIÉS” .....</b>	<b>117</b>
	<b>5.4 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS .....</b>	<b>118</b>
	5.4.1. Variáveis Dependentes: .....	118
	5.4.2 Variáveis Independentes:.....	29
	<b>5.5 TAMANHO DA AMOSTRA .....</b>	<b>112</b>
	<b>5.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....</b>	<b>113</b>
	<b>5.7 COLETA DE DADOS.....</b>	<b>113</b>
	<b>5.8 COLETA DE MATERIAL E PADRONIZAÇÃO DAS TÉCNICAS LABORATORIAIS.....</b>	<b>34</b>
	5.8.1 Glicose, colesterol total e triglicerídeos.....	114
	5.8.2 Colesterol HDL .....	114
	5.8.3 Colesterol LDL .....	115
	5.8.4 Uréia.....	115
	5.8.5 Creatinina .....	116
	5.8.6 Presença de Proteína na Urina .....	118
	5.8.7 Determinação quantitativa do TSH.....	118
	<b>5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....</b>	<b>39</b>

6	RESULTADOS.....	110
	<b>6.1 CARACTERIZAÇÃO GERAL DA AMOSTRA</b> .....	110
	6.1.1 Variáveis biológicas.....	110
	6.1.2 Variáveis sociais.....	112
	6.1.3 Variáveis relacionadas ao diagnóstico e ao tratamento antiretroviral .....	112
	6.1.4 Variáveis relacionadas aos valores de glicose, colesterol total, triglicerídeos, HDL e LDL.....	114
	6.1.5 Verificação da associação entre os valores de glicose, colesterol total, HDL, triglicerídeos e o tipo de tratamento antiretroviral.....	116
	6.1.6 Verificação da associação entre os valores de glicose, colesterol total e triglicerídeos e os potenciais fatores de confusão.....	48
7	VERIFICAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O TIPO DE TRATAMENTO ANTI RETROVIRAL E OS POTENCIAIS FATORES DE CONFUSÃO.....	55
	<b>7.1 DA ASSOCIAÇÃO ENTRE TIPO DE TRATAMENTO ANTIRETROVIRAL E COLESTEROL     TOTAL</b> .....	55
	<b>7.2 DA ASSOCIAÇÃO ENTRE TIPO DE TRATAMENTO ANTIRETROVIRAL E     TRIGLICERÍDEOS</b> .....	56
8	VERIFICAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE COLESTEROL TOTAL E TRIGLICERÍDEOS E O TIPO DE TRATAMENTO ANTIRETROVIRAL ESTRATIFICANDO PELOS POTENCIAIS FATORES DE CONFUSÃO ENCONTRADOS.....	59
	<b>8.1 EM RELAÇÃO AO COLESTEROL TOTAL</b> .....	59
	<b>8.2 EM RELAÇÃO AOS TRIGLICERÍDEOS</b> .....	60
9	VERIFICAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE COLESTEROL TOTAL E TRIGLICERÍDEOS E O TIPO DE TRATAMENTO ANTIRETROVIRAL AJUSTANDO PELOS POTENCIAIS FATORES DE CONFUSÃO ATRAVÉS DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA.....	62
	<b>9.1 EM RELAÇÃO AO COLESTEROL TOTAL</b> .....	62
	<b>9.2 EM RELAÇÃO AOS TRIGLICERÍDEOS</b> .....	63
10	DISCUSSÃO.....	115
11	CONCLUSÃO E SUGESTÕES .....	111
12	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	112
13	ANEXOS .....	111

## **RESUMO**

Um estudo epidemiológico transversal, com caráter analítico, foi realizado para descrever aspectos sócio-demográficos e identificar associações entre o tipo de tratamento antiretroviral empregado e sua relação com hiperglicemia e hiperlipidemia, com especial atenção aos pacientes em uso de inibidores da protease. As informações foram obtidas a partir de uma entrevista e da coleta de sangue e urina para a execução dos exames laboratoriais. Foram entrevistados 418 pacientes, dos quais 46 indivíduos se enquadraram nos critérios de exclusão. A amostra foi então composta por 372 pacientes soropositivos para o HIV, atendidos no laboratório do Hospital Correia Picanço da Secretaria Estadual de Saúde, para a coleta de sangue para dosagem da carga viral para o HIV e/ou contagem de células CD4, no período de agosto a novembro de 2000. Foram estimadas as variáveis e, para verificar as associações, foram utilizadas o teste do qui-quadrado e o valor de “*p*”. Na análise multivariada, empregamos a regressão logística, para ajustar para os potenciais fatores de confusão. Observou-se uma maior frequência de elevações nos níveis de glicose nos pacientes em uso de regime antiretroviral sem inibidores da protease mas o pequeno número de pacientes prejudicou as comparações. Verificou-se uma associação entre os níveis de colesterol total e regimes antiretrovirais com inibidores da protease ( $p < 0,026$ ) que permaneceu mesmo após controlar-se pela faixa etária. A associação entre os níveis de triglicerídeos e regimes antiretrovirais com inibidores da protease ( $p < 0,000$ ) ocorreu independentemente da faixa etária, sexo e creatinina.

## ABSTRACT

A cross-sectional study, with internal comparison groups, was conducted to identify the association between the type of antiretroviral treatment used and hyperglycaemia and hyperlipidaemia, with special attention to the use of HIV protease inhibitors. The data was obtained through an interviewer questionnaire and blood and urine samples were collected for the laboratory exams. A total of 418 patients were interviewed, but 46 out of them met the exclusion criteria. The sample was then composed by 372 HIV positive patients, attending the laboratory of the Correia Picanço State Hospital for the collection of blood, to estimate the HIV viral load and/or CD4 cell counting, from August to November 2000. The association between the variables was tested using the chi-square test and the *p-value*. A multiple logistic regression analysis was carried out to adjust for potential confounding factors. A greater frequency of patients with high glucose levels was observed among those in the use of antiretroviral without protease inhibitors but the small number of patients harmed the comparisons. An association was verified between the serum total cholesterol level and the use of HIV protease inhibitors ( $p < 0,026$ ) even after controlling for age group. An association was also observed between the triglyceride levels and the use of HIV protease inhibitors ( $p < 0,000$ ), which remained after adjustment for age group, sex and creatinine levels.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 HISTÓRICO

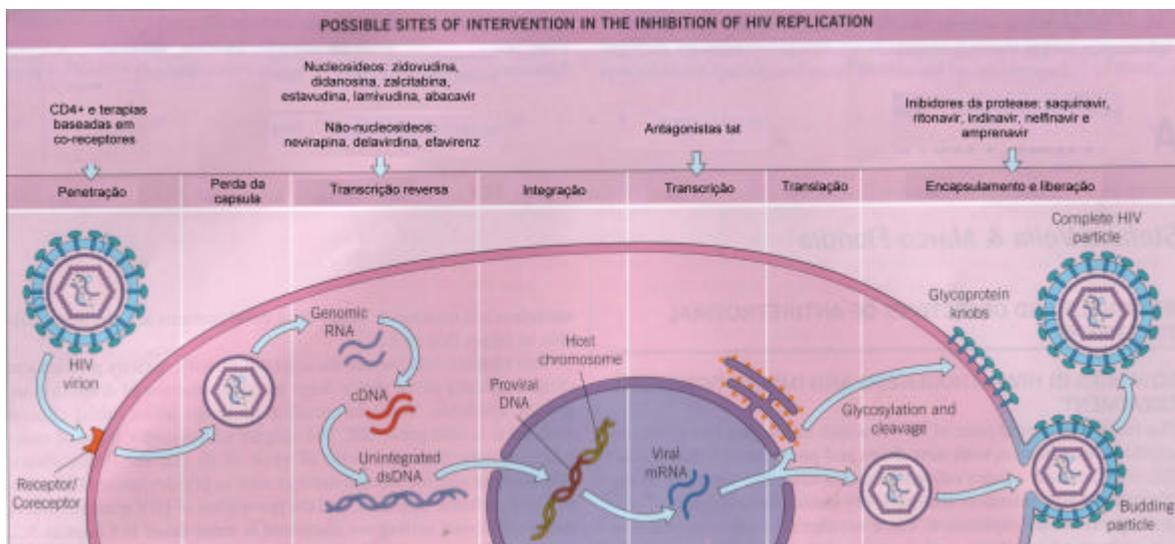
Até 1987, não havia drogas para o tratamento da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Neste mesmo ano, a zidovudina (AZT) foi largamente introduzida na prática clínica, após demonstrar eficácia em retardar a progressão e reduzir a mortalidade em doença avançada relacionada a infecção pelo HIV. Monoterapia com AZT permaneceu como o único tratamento antiretroviral (ARV) disponível por alguns anos e posteriormente passou a ser empregada para o tratamento da infecção assintomática com contagem de linfócitos CD4 abaixo de 500 células/ $\mu$ l. Entretanto, logo surgiram evidências de que a duração dos efeitos benéficos da terapia com AZT, eram limitados. Posteriormente foi verificado que a troca do AZT por outros inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa ou associação a um outro análogo nucleosídeo com um regime prolongado, produziu alguns benefícios, retardando a progressão da doença, mas com limitada eficácia e apenas nos casos de doença não avançada. Além disso, desenvolvimento de resistência foi também comum com todas estas drogas, e esteve frequentemente associada com falência clínica. Monoterapia com análogos nucleosídeos foi considerada como tratamento ineficaz quando evidências clínicas e mensurações da carga viral indicaram que regimes com a associação de dois análogos nucleosídeos produziram efeitos mais prolongados na redução da carga viral e aumento na contagem de células CD4, retardando a progressão da doença, e aumentando a sobrevida. (SULLIVAN & NELSON, 1997).

No segundo semestre de 1995 uma nova classe de drogas, os Inibidores da Protease (IP), foi liberada nos Estados Unidos para uso clínico. Estudos indicaram que os IP, particularmente em combinação com os inibidores da transcriptase reversa, determinaram uma considerável redução na replicação do HIV, frequentemente a níveis plasmáticos indetectáveis pelos testes de carga viral, e benefícios clínicos em estágios intermediários e avançados da doença. (WOOD, 1998).

No desenvolvimento de novas drogas ARV, papel relevante tem sido atribuído a definição da estrutura molecular tridimensional das enzimas que são essenciais para a replicação do HIV: transcriptase reversa, protease e integrase. Embora atualmente o tratamento ARV esteja baseado ainda em inibidores da transcriptase reversa e IP, os inibidores da integrase poderão juntar-se ao tratamento ARV nos próximos anos (VELLA & FLORIDIA, 1999).

Os Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN) são considerados a base do tratamento ARV, sendo normalmente utilizados de forma associada pelo seu sinergismo de ação, embora algumas associações não sejam recomendadas devido a sobreposição de efeitos tóxicos. Eles impedem o HIV de realizar sua transcrição de Ácido Ribonucléico (RNA) para Ácido Desoxirribonucléico (DNA), atuando antes de o HIV ser incorporado ao genoma humano e, devem ser fosforilados e trifosforilados no interior das células em compostos ativos para exercerem sua ação antiviral. Os Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Nucleosídeos (ITRNN) têm atividade apenas contra o HIV-1 e ao contrário dos ITRN, inibem de forma não competitiva a transcriptase reversa, além de possuir imediata ação após serem absorvidos não necessitando de fosforilação intracelular (SPRINZ, 1999). Os inibidores da transcriptase

reversa análogos aos nucleotídeos são na verdade análogos aos nucleosídeos já fosforilados. Os IP atuam sobre a protease do vírus, cuja função é clivar os precursores poliprotéicos, que após a clivagem geram proteínas funcionais, durante os estágios finais da replicação do HIV. A ausência desta clivagem resulta em um vírus imaturo que é incapaz de infectar novas células e as partículas virais produzidas são estruturalmente distorcidas e não infectantes (Figura 1). (BARTLETT, 1996)



**Figura 1- Possíveis sítios de intervenção da inibição da replicação do HIV (adaptado de Polsky & Clumeck, 1996).**

No momento, no Brasil, as drogas ARV disponíveis para uso clínico, incluem seis inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos: zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), e abacavir (ABC); três inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos: nevirapina (NVP), delavirdina (DLV), e efavirenz (EFV); e seis inibidores da protease: saquinavir (SAQ), ritonavir (RTV), indinavir (IDV), nelfinavir (NLF), amprenavir (APV) e lopinavir (LPV). (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

A utilização da terapia combinada de ARV aponta para resultados favoráveis em diversos países nos quais os pacientes infectados pelo HIV têm tido acesso a esses medicamentos. Segundo dados do Ministério da Saúde, no Brasil, nos últimos três anos tem ocorrido uma redução significativa das internações hospitalares e da demanda de atendimentos em serviços de emergência, pronto-atendimento e hospital-dia. A redução da ocorrência de infecções oportunistas é um dos resultados mais marcantes da terapia ARV combinada. A exemplo dos países desenvolvidos, tem sido verificada uma redução significativa destas infecções. O tratamento ARV combinado, além de proporcionar ao indivíduo infectado pelo HIV uma maior sobrevida, proporciona também um aumento na sua qualidade de vida, relacionado diretamente com uma melhor condição física e emocional. Dessa forma, esses indivíduos, que em sua maioria estão em idade economicamente ativa, podem permanecer produtivos não consumindo, portanto, recursos da seguridade social para o pagamento de benefícios tais como auxílio-doença e aposentadoria por invalidez. É importante ainda ressaltar que, aos benefícios da terapia ARV, devem ser acrescentados a redução na morbi-mortalidade da infecção em crianças e a redução substancial da transmissão do HIV da mãe infectada para o seu filho (CHEQUER e cols., 2000).

## **1.2 EFEITOS ADVERSOS DA TERAPIA ANTIRETROVIRAL PARA A INFECÇÃO PELO HIV**

Em relação aos efeitos adversos, os representantes dos ITRN, podem levar ao aparecimento de anemia macrocítica durante o tratamento, por interferência na maturação celular, porém não apresenta repercussão clínica importante e não responde à suplementação com vitamina ou ácido fólico.

Podem ainda ser hepatotóxicos, sendo a zidovudina, estavudina e didanosina as mais frequentemente implicadas no dano hepatocelular. Além disso, raramente podem estar envolvidos no aparecimento da síndrome de acidose láctica associada à esteatose hepática (mais comum com estavudina e zidovudina). O tratamento nestes casos deve ser suspenso, pois a mortalidade pode chegar a 50%. Algumas destas drogas podem estar implicadas em quadros de neuropatia periférica tóxica, sendo a zalcitabina, a estavudina e a didanosina as mais comumente envolvidas. Efeitos adversos comuns são os gastrointestinais como o aparecimento de aftas, náuseas, vômitos e meteorismo. Pancreatite pode também ocorrer principalmente nos pacientes em uso de doses acima das recomendadas de didanosina.

No grupo dos ITRNN os principais efeitos adversos são o surgimento de exantema cutâneo e reações alérgicas. Neste grupo pode ocorrer ainda alterações do sistema nervoso central como tonturas, cefaléia, sonolência ou insônia, alterações de conduta e humor. Os três representantes deste grupo podem interferir com o citocromo P-450 e a isoenzima 3A4, interferindo com o metabolismo de diversos medicamentos como anti-histamínicos, anfetaminas, anti-convulsivantes, benzodiazepínicos e antibióticos (SEGERER e cols., 1999).

Os IP têm importantes efeitos adversos. Todos podem levar a efeitos gastrointestinais. Níveis elevados da concentração de aminotransferases têm sido relatados em associação com este grupo de drogas, mas hepatite é rara. Aumento nos níveis de lipídeos plasmáticos, intolerância à glicose, e distribuição anormal de gordura na região tóraco-cervical posterior, denominado de "*buffalo hump*", pode também ocorrer. Hemorragia tem sido relatada em pacientes com hemofilia recebendo IP, mas o papel destas drogas ainda está incerto. Nefrolitíase

é o mais importante efeito adverso do indinavir e pode ocorrer poucos dias após o início do tratamento. A incidência de dor nos flancos e nefrolitíase pode ser de 3 a 15%. Indinavir é pouco solúvel em água e por isso está associado com cristalúria e nefrolitíase podendo resultar em sua precipitação nos túbulos renais. Hiperbilirrubinemia indireta reversível é mais frequente em pacientes recebendo indinavir mas não está usualmente associada com aumento da concentração dos níveis séricos de aminotransferases ou doença hepática. Casos de anemia hemolítica têm sido associados com o uso de indinavir. Diarréia é um efeito adverso dependente da dose quando relacionada ao uso de nelfinavir e pode ser controlada com drogas anti-diarréicas como a loperamida ou suplementos de fibra. Náuseas, vômitos, e dor abdominal podem ocorrer frequentemente com ritonavir, especialmente durante as primeiras semanas do tratamento. Ritonavir pode causar parestesia peri-oral em cerca de 25% dos pacientes e, menos comumente, parestesias nos braços e pernas. A causa ainda não está clara. Em muitos pacientes estes sintomas regridem ou desaparecem durante a continuidade do tratamento. Ritonavir pode causar hipertrigliceridemia, levando alguns pacientes a apresentar níveis de triglicérides maiores que 1000 mg/dL. Em sua formulação original, saquinavir pode estar ocasionalmente associado com diarréia, porém apresenta poucos efeitos adversos sistêmicos. Porém em sua nova formulação, em cápsulas gelatinosas, com aumento da biodisponibilidade, tem aumentado os seus efeitos adversos como náuseas e diarréia e pode mais frequentemente apresentar toxicidade sistêmica (WOOD, 1998).

### **1.3 REDISTRIBUIÇÃO LIPÍDICA, HIPERLIPIDEMIA E HIPERGLICEMIA RELACIONADAS À TERAPIA ANTIRETROVIRAL PARA O HIV**

Dislipidemia em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) vem sendo descrito desde o final da década de 80, quando GRUNFELD (1989) relatou que hipertrigliceridemia era um achado comum em indivíduos com esta afecção. Hipocolesterolemia foi observada em indivíduos HIV-positivos assintomáticos, enquanto hipertrigliceridemia apareceu em indivíduos com AIDS, levando ao surgimento de diversas hipóteses para explicar as causas e as consequências destas modificações (KERÉVEUR, 1996). Infecções por alguns microorganismos provocam uma complexa resposta do hospedeiro que pode incluir alterações do metabolismo. Aumento plasmático dos lipídeos devido ao acúmulo de triglicerídeos na fração VLDL (lipoproteína de muito-baixa-densidade) tem sido relatado em infecções bacterianas e parasitárias e tais infecções podem induzir tanto diminuição no clearance da circulação de lipoproteínas como aumento da síntese hepática de lipídeos. Tais alterações podem ser produzidas por citocinas liberadas durante respostas imunes. Estudo realizado por GRUNFELD e cols., em 1992, detectou níveis aumentados de Interferon- $\alpha$  e proteína C-reativa em pacientes com AIDS, havendo uma correlação significativa entre níveis de triglicerídeos e os níveis de Interferon- $\alpha$  no plasma. Por outro lado, diminuição dos níveis de colesterol e lipoproteínas que continham colesterol, tanto em AIDS como em pacientes assintomáticos, precederam o aparecimento de hipertrigliceridemia e não estavam relacionados aos níveis de Interferon- $\alpha$ . Em 1993, HELLERSTEIN e cols., também encontraram concentrações elevadas de triglicerídeos, tanto em indivíduos HIV-positivos que apresentavam perda de peso como naqueles indivíduos assintomáticos, quando

comparados com controles HIV-negativos. CLAXTON e cols., em 1998, encontraram em um estudo de coorte, associação entre baixos níveis de colesterol total (<160mg%) e incidência de infecção pelo HIV, em 2446 homens solteiros com idade variando de 15 a 49 anos e com história de doença sexualmente transmissível ou doença hepática.

A despeito dos conhecidos benefícios clínicos e melhora na sobrevida, com o uso de esquemas ARV potentes contendo IP, em 1996 começaram a surgir os primeiros relatos na literatura de alterações no metabolismo lipídico, relacionados a estas drogas (CARPENTER e cols. 1998).

Três complicações metabólicas do tratamento ARV são atualmente bem reconhecidas: resistência insulínica, aumento dos lipídeos plasmáticos ou hiperlipidemia e redistribuição lipídica. Esta tríade nem sempre está presente. Muitos pacientes não desenvolvem diabetes, e nem todos pacientes com hiperlipidemia apresentam lipodistrofia (GERVASONI e cols., 1999).

Há controvérsias quanto a frequência destas complicações, refletindo, em parte, a falta de definições consensuais, há dados conflitantes quanto à independência ou inter-relações destes três processos e há pouca orientação sobre as estratégias de tratamento além das recomendações clássicas para o tratamento do diabetes e dislipidemia. A incidência de hiperlipidemia continua a mostrar uma variação significativa e a frequência desta complicação com vários esquemas contendo IP é muito variável (BARTLETT, 1996).

FLYNN & BRICKER, em 1999, questionaram se algum dos IP poderia estar mais relacionado com a síndrome metabólica e concluíram comentando que nenhum deles poderia ser responsabilizado mais que outro pelas alterações metabólicas. Estudo "in vitro" demonstrou que SQV, NFV e RTV

alteraram o metabolismo do tecido adiposo e, que estes IP contribuíram para a perda de tecido adiposo periférico através de um efeito direto na diferenciação e metabolismo do adipócito. (LENHARD e cols., 2000). Ainda em 2000, estudo evidenciou aumento da síntese hepática de triglicerídeos contribuindo para a síndrome de lipodistrofia, relacionada ao uso de IP (LENHARD e cols., 2000).

Lipodistrofias são desordens raras caracterizadas por seletiva mas variada perda de tecido adiposo. Complicações metabólicas, como resistência à insulina, diabetes melitus, hipertrigliceridemia e esteatose hepática, podem aumentar em gravidade e extensão a perda de gordura. Podem ser didaticamente classificadas em familiar e adquirida. Na forma adquirida, pode ser parcial ou generalizada e em ambos os casos é 3 vezes mais frequente no sexo feminino (GARG, 2000).

Os critérios clínicos para definir a perda de gordura em diferentes áreas do corpo têm sido descritos como afundamento das bochechas e olhos, regiões temporais deprimidas, proeminência dos arcos zigomáticos e de veias não varicosas, magreza e perda das pregas cutâneas. Da mesma forma, o acúmulo de gordura foi categorizado em cinco áreas como aumento da circunferência abdominal, aumento das mamas, deposição de gordura na região cervical posterior, e na face além da presença de lipomas. Os métodos para detecção e monitorização do acúmulo de gordura incluem desde os auto relatos e exame físico até exames de imagem como DEXA (Dual energy x-ray absorptiometry), tomografia computadorizada e ressonância magnética (BEHRENS, STOLL & SCHMIDT, 2000).

As primeiras evidências de aumento nos níveis plasmáticos dos lipídeos em pacientes infectados pelo HIV recebendo terapia ARV com IP

surgiram a partir de relato e série de casos como o de SULLIVAN & NELSON, em 1997, que relataram o caso de um homem de 35 anos, com infecção por HIV, que havia iniciado terapia ARV combinada com ritonavir em março de 96 e cinco meses após o início deste tratamento, passou a apresentar uma elevação de 455% e 1448% dos níveis de colesterol total e triglicerídeos em relação aos valores antes do início do tratamento. Ainda neste ano, HERRY e cols., (1997) relataram o caso de uma mulher de 32 anos, soropositiva para o HIV há 10 anos, que havia iniciado terapia ARV combinada com D4T + 3TC + indinavir e cerca de quatro meses após passou a apresentar dor e aumento do volume das mamas, com aumento das medidas do diâmetro torácico. Simultaneamente a estas alterações, a paciente passou a apresentar aumento do volume abdominal e diminuição do volume das coxas e glúteos. Investigação para alterações hormonais foi negativa. Após a descontinuação do tratamento com indinavir, as alterações corporais parcialmente retornaram a sua forma inicial. Ainda em 1997, HENGEL, WATTS & LENNOX, relataram o caso de um homem de 34 anos, que seis meses após o início de terapia ARV com indinavir, passou a apresentar acúmulo de gordura na região cervical posterior, "*buffalo hump*", e na área em torno dos ombros. Apresentava ainda modificações do tecido adiposo na área supraclavicular e teve um diagnóstico de lipomatose simétrica benigna, que é uma condição pouco comum e encontrada geralmente em indivíduos masculinos alcoólatras.

CAAR & COOPER, também em 1998, relataram o caso de um homem de 53 anos de idade portador de infecção pelo HIV associado a linfoma, que após ter indinavir acrescentado ao seu esquema ARV (AZT + 3TC), passou a apresentar aumento dos níveis de colesterol total e triglicerídeos, além de

resistência à insulina. Três a seis meses após o início do indinavir, houve perda progressiva do tecido adiposo da face, regiões glúteas e pernas, ficando proeminentes os vasos das pernas e braços. Estas alterações progrediram durante os 19 meses de tratamento.

DUBÉ e cols., (1997), relataram uma série de casos com sete pacientes, do sexo masculino, soropositivos para o HIV, sem história prévia de intolerância à glicose, que desenvolveram hiperglicemia sem cetoacidose, 1 a 7 meses após o início do tratamento ARV com IP. MAUSS, WOLF & JAEGER (1999), relataram um estudo prospectivo com 783 pacientes, onde concluíram que tratamento com IP, sexo masculino e idades mais elevadas, eram fatores de risco para intolerância à glicose.

No início de 1998, VIRABEN & AQUILINA, descreveram oito pacientes que desenvolveram lipodistrofia tanto generalizada como parcial após 2 a 12 meses de terapia com indinavir. Em quatro casos, diabetes melitus ou resistência à insulina foi detectado.

LO e cols., (1998), também relataram, oito pacientes, do sexo masculino, que apresentaram "*buffalo hump*". Todos estavam recebendo terapia ARV, sendo que quatro deles recebiam IP com duração média de 7,5 meses.

MILLER e cols., (1998), utilizaram a tomografia computadorizada para medir o acúmulo de gordura visceral abdominal e sua associação com o uso de indinavir. Os dados deste estudo sugerem que alguns pacientes infectados pelo HIV-1 em tratamento com indinavir, acumulam gordura intra-abdominal o que, poderia justificar queixas frequentes como distensão abdominal e empachamento. Os supracitados relatos de LO e cols., (1998) e MILLER e cols., (1998), levaram LIPSKY, (1998) a comentar os achados destes autores. Ele

ênfatisou a importância do conhecimento de questões como os aspectos epidemiológicos, etiológicos e as implicações da lipodistrofia sobre a prática clínica. Questionou ainda a associação do acúmulo de gordura visceral com o uso de IP e os riscos versus benefícios da continuação destas drogas. Comentou ainda que os riscos de interrupção dos IP poderia ser a progressão da infecção pelo HIV-1. Estudo com ressonância magnética em pacientes infectados pelo HIV para avaliar queixa de aumento do tronco, concluiu que houve aumento significativo de tecido adiposo visceral em relação ao grupo de pacientes sem tal queixa. Os autores concluíram, neste estudo, que a síndrome de adiposidade visceral ocorreu em homens e mulheres e esteve associada com aumento na contagem de linfócitos CD4 e diminuição do número de cópias de HIV no plasma, e não esteve limitada a indivíduos recebendo terapia com IP (ENGELSON e cols., 1999). Lipodistrofia foi também encontrada em 20% de indivíduos recebendo terapia ARV trinta meses após a soroconversão, o que faz pensar que pode ser encontrada não somente em fases avançadas da doença. (MILLER e cols., 2000)

Estudos analíticos sobre o tema surgiram a partir de 2000 quando, BENSON e cols., relataram estudo envolvendo 282 pacientes infectados pelo HIV, recebendo indinavir, que referiam a ocorrência de redistribuição lipídica. Os níveis dos lipídeos plasmáticos foram mensurados em 93 dos 282 pacientes e 69 (74,1%) dos 93 indivíduos apresentavam elevações destes níveis. A proporção de hiperlipidemia foi significativamente maior no grupo que referiu apenas perda periférica de gordura quando comparado com o grupo que referiu apenas acúmulo de gordura.

Complicações vasculares associadas com o uso de IP tem sido recentemente relatadas. HENRY e cols., em 1998, descreveram dois casos de

pacientes do sexo masculino, infectados por HIV-1, com idades de 26 e 37 anos, que apresentaram quadro de angina, após o início do tratamento ARV com IP. Nos dois pacientes, estudo angiográfico das artérias coronárias, pôde comprovar obstrução das mesmas. Também em 1998, ERIKSSON e cols., relataram o caso de um indivíduo do sexo masculino, 41 anos, com AIDS que apresentou graves alterações nos lipídeos sanguíneos após o início do tratamento ARV com AZT + 3TC + ritonavir, e que inesperadamente sofreu um infarto agudo do miocárdio 15 meses após terapia tríplice ter sido instituída. KARMOCHKINE & RAGUIN, ainda em 1998, relataram o caso de um homem de 31 anos com AIDS, que apresentou quadro de angina do peito, quatro semanas após o início da terapia ARV com D4T + 3TC + indinavir. Este paciente não apresentava nenhum fator de risco conhecido para aterosclerose. Seus níveis de lipídeos e glicemia eram normais e a exaustiva investigação para outras etiologias foi negativa, levando os autores a comentar que estes achados apontam para possíveis evidências de complicações vasculares em pacientes infectados pelo HIV independente de acúmulo anormal de gordura.

BEHRENS e cols., 1998, relataram dois pacientes que desenvolveram anormalidades lipídicas e eventos vasculares intimamente associados com início da terapia com IP mas sem sinais de lipodistrofia. Comentaram que a caracterização de importantes fatores de risco para aterosclerose e aterotrombose em dislipoproteinemia causada pela HAART são necessários para estabelecer quais são os pacientes de risco. Estes autores concluíram que haviam evidências de complicações vasculares independente de acúmulo anormal de gordura. Em um coorte de 700 pacientes infectados pelo HIV, de fevereiro de 1996 a setembro de 1999, recebendo terapia combinada com

2 ITRN e 1 IP, nove pacientes (1,3%) sofreram eventos coronarianos agudos. Todos quatro eram homens, com média de idade de 40 anos e com terapia ARV com IP há pelo menos 18 meses (MONSUEZ e cols., 2000). Ainda em 2000, FRIEDL e cols., descreveram o curso da doença arterial coronariana confirmada em 14 pacientes infectados pelo HIV em tratamento ARV. Todos os indivíduos estavam recebendo terapia combinada com IP ou ITRNN há pelo menos 8 meses e 13 deles passaram a apresentar aumento nos níveis de colesterol total e triglicérides, com surgimento concomitante ou agravamento de doença arterial coronariana já existente. KOPPEL e cols., 2000, num estudo transversal envolvendo 256 pacientes em regime HAART há pelo menos 2 anos, encontraram um significativo número de indivíduos com níveis muito elevados de lipoproteína (a) e várias combinações de aumento nos níveis dos lipídeos plasmáticos, associados com considerável aumento do risco de desenvolver doença arterial coronária.

O agrupamento de anormalidades metabólicas entre pacientes infectados pelo HIV com redistribuição lipídica, caracterizado por hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, baixos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e obesidade central, indicam uma síndrome de resistência à insulina nestes indivíduos. Estes fatores são conhecidos como de risco para doença cardiovascular em pacientes que não são infectados pelo HIV e podem da mesma forma predispor pacientes infectados pelo HIV com redistribuição lipídica à doença cardiovascular acelerada (HADIGAN e cols., 2001).

#### 1.4 PATOGÊNESE DA SÍNDROME DE REDISTRIBUIÇÃO LIPÍDICA, HIPERLIPIDEMIA E HIPERGLICEMIA RELACIONADA À TERAPIA ANTIRETROVIRAL PARA O HIV

A patogênese da síndrome da lipodistrofia periférica, hiperlipidemia e resistência à insulina, associada aos IP do HIV-1, é ainda desconhecida. CARR e cols., em 1998, especularam que a lipodistrofia periférica, dislipidemia e resistência à insulina induzida pelos IP do HIV-1, ocorreria pela provável ligação destas drogas a uma região homóloga da proteína CRABP-1 (*Cytoplasmic retinoic acid binding protein type 1*) e LRP (*Lipoprotein-receptor-related protein*) que regulam o metabolismo lipídico. A inibição da CRABP-1 pelos IP levaria à redução na atividade do RxR (*retinoid x receptor*) que por sua vez acarretaria aumento da apoptose dos adipócitos. Este mecanismo levaria a hiperlipidemia através da redução de armazenagem dos triglicerídeos e lançamento dos lipídeos dentro da circulação, e lipodistrofia através da necrose do tecido adiposo (Figura 2). A resistência à insulina seria uma consequência da hiperlipidemia, pela interferência com os receptores de insulina, pela competição entre a glicose e a oxidação dos lipídeos nos músculos esqueléticos ou pela inibição da síntese do glicogênio.

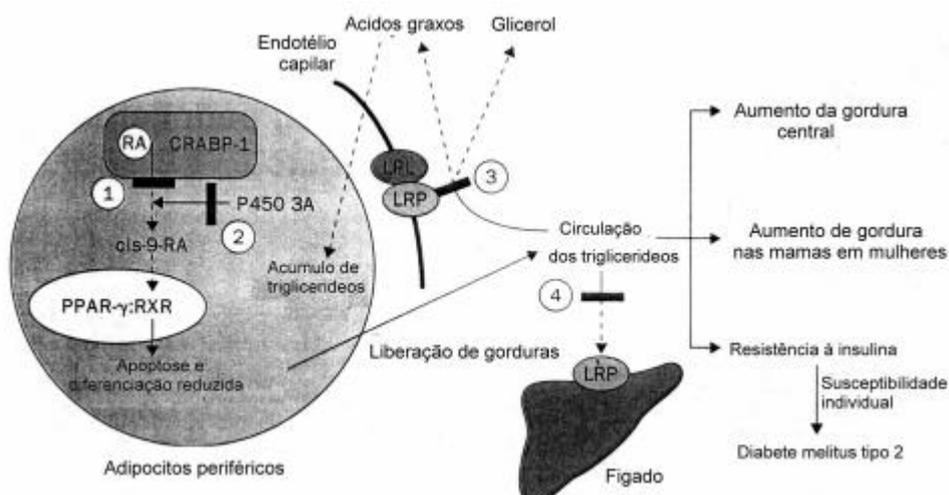


Figura 2 – Mecanismo proposto por CARR e cols., (1998) para explicar a indução de lipodistrofia periférica, hiperlipidemia, obesidade central e resistência à insulina induzidos pelos inibidores da protease do HIV-1.

IONESCU e cols., em 2000, após estudo com 64 pacientes, concluíram que não há suporte para a hipótese de que alterações da distribuição da gordura corporal estariam relacionadas com alterações demonstráveis na atividade do complemento sérico.

Desde que a HAART quase sempre inclui ao menos dois ITRN e desde que a síndrome metabólica relacionada a HAART tem sido descrita em pacientes que não estejam recebendo IP, porém apenas recebendo ITRN, é possível formular a hipótese de que os ITRN possam contribuir na patogênese desta síndrome. O desenvolvimento de redistribuição lipídica em pacientes recebendo apenas inibidores da transcriptase reversa sugere a presença de mecanismo independente aos IP (GERVASONI e cols., 1999).

BRINKMAN e cols., em 1999, especularam que a toxicidade mitocondrial induzida pelos ITRN seria um fator chave na patogênese da lipodistrofia relacionada à terapia ARV. Estes autores propõem que a toxicidade mitocondrial destas drogas seja o mecanismo responsável, levando a distúrbios metabólicos semelhantes aqueles encontrados na lipomatose simétrica múltipla e ainda que os IP poderiam agravar estes processos metabólicos através de mecanismos adicionais. A causa da síndrome metabólica relacionada à HAART estaria baseada em um processo multifatorial em cascata, onde tanto os IP quanto os ITRN teriam seu papel deletério.

Múltiplos fatores têm sido relatados como contribuintes para a redistribuição de gordura e as modificações metabólicas. Estes incluem o tempo da terapia ARV, o tempo do regime HAART empregado, modificações na carga viral, regime de tratamento prévio, idade, alterações no peso e no índice de massa corpórea. A existência potencial de múltiplos fatores contribuintes pode

suportar o conceito de que a apresentação fenotípica destas alterações não representa uma entidade única com uma simples causa ( SAFRIN & GRUNFELD, 1999).

### **1.5 TRATAMENTO DAS ALTERAÇÕES METABÓLICAS RELACIONADAS À TERAPIA ANTIRETROVIRAL PARA O HIV**

HENRY e cols., em 1998, estudaram o uso da atorvastatina e do gemfibrozil para as anormalidades lipídicas relacionadas ao uso de IP. Foram estudados 44 pacientes, sendo que 20 com aumento leve e 24 com aumento severo nas concentrações dos lipídeos plasmáticos. Os indivíduos estavam recebendo terapia ARV com IP. No primeiro grupo foi oferecido inicialmente apenas um programa de exercícios e dieta e no segundo grupo foi oferecido gemfibrozil (600 mg duas vezes ao dia) ou atorvastatina ( 10 mg por dia). O tipo de tratamento empregado em cada um dos grupos foi definido a partir das diretrizes do *National Cholesterol Education Program* (NCEP). Todos os pacientes continuaram recebendo IP e tiveram mensalmente uma mensuração das concentrações dos lipídeos. Para os 20 pacientes inicialmente tratados com dieta e exercícios, 12 apresentaram falência ao tratamento proposto e passaram a receber drogas para reduzir as concentrações de lipídeos. No segundo grupo, 19 pacientes apresentaram uma resposta subótima ao gemfibrozil e tiveram atorvastatina associada ao tratamento. Entre os pacientes que estavam recebendo gemfibrozil e atorvastatina, no grupo com lipídeos muito aumentados, a concentração média de colesterol caiu 30% e a dos triglicerídeos 60% após seis meses. Estes dados sugerem efeito limitado de exercícios, dieta e gemfibrozil

oferecido isoladamente, em hiperlipidemia induzida por IP. Importante redução em riscos cardiovasculares pode ser alcançada sem modificações no regime HAART, com um aceitável nível de toxicidade, usando uma nova geração de estatinas como a atorvastatina. (MURILLAS e cols., 1999).

PENZAK, CHUCK & STAJICH (2000), relataram análise retrospectiva de 30 pacientes infectados pelo HIV com hiperlipidemia que receberam estatinas (5 receberam pravastatina, 13 lovastatina, 10 sinvastatina e 2 atorvastatina) por um tempo médio de 8 meses, para avaliar a eficácia e segurança destes agentes hipolipemiantes. Houve uma redução global nos níveis de colesterol total e triglicerídeos de 27% e 15% respectivamente, quando comparados com os níveis de base. Dois pacientes apresentaram alterações nos níveis de transaminases e outros dois nos níveis de creatinofosfoquinase, todos usando lovastatina, o que evidencia o potencial efeito tóxico deste agente na musculatura esquelética.

Anormalidades metabólicas associadas com esquema HAART, incluindo IP, podem ser revertidas ao menos parcialmente, uma vez que a supressão adquirida pode ser preservada após substituição do IP por nevirapina (MARTÍNEZ e cols., 1999). Subsequentemente, relatos na literatura de que o tecido adiposo periférico, continuava a declinar por um período de até 6 meses em pacientes que trocaram IP por ITRNN, sugeriram que outros fatores além dos IP poderiam contribuir para a perda de gordura. Além disso, relatos sugeriam fortemente que estavudina, um ITRN, poderia também estar associado com perda de gordura na face e membros (SAINT-MARC & TOURAINÉ, 1999). Estudo comparando tratamentos ARV, identificou risco relativo alto para desenvolver

lipodistrofia em pacientes recebendo estavudina quando comparado com o grupo que recebia regime contendo zidovudina (POLO e cols., 2000).

A terapia ARV combinada com ITRN pode causar uma síndrome parcialmente reversível de início subagudo com fadiga, náusea, lipoatrofia periférica, distensão abdominal, acidemia láctica e disfunção hepática. Estes achados em pacientes recebendo ITRN, na presença de acidemia láctica, pode indicar a necessidade de suspensão destas drogas, se outras causas são excluídas, considerando o risco de terapia ARV alternativa levar a progressão da infecção pelo HIV (CARR e cols., 1999).

KHANLOU, ADAIR & FARTHING (2000), relataram o caso de um paciente do sexo masculino, de 52 anos que desenvolveu "*buffalo hump*", 12 meses após o início da terapia combinada com D4T, 3TC e indinavir. Terapia com indinavir foi descontinuada e amprenavir foi iniciado. O paciente apresentou melhora seis meses após, com redução do "*buffalo hump*".

Parece ainda existir um senso geral de frustração entre os pacientes HIV positivos e seus médicos em relação à pouca habilidade para o tratamento da síndrome de redistribuição lipídica. Diversas opções de tratamento são apontadas na literatura, porém a ausência de estudos prospectivos e bem controlados, tem levado a dificuldade na condução dos casos. Cirurgia plástica tem sido sugerida no tratamento de "*buffalo hump*" mas sua recorrência após a cirurgia tem sido relatada. Lipoaspiração para reduzir a gordura abdominal não tem sido bem sucedida, pois a deposição de gordura é mais visceral que subcutânea. Programa de exercícios de resistência têm também sido propostos como um potencial meio para diminuir a gordura abdominal e aumentar a massa muscular periférica. Modificações no regime ARV tem sido apenas

moderadamente eficaz em retornar a forma do corpo à condição pré-mórbida, porém parece reduzir os níveis de lipídeos plasmáticos. Tratamento da elevação dos níveis de colesterol e triglicerídeos tem sido apenas moderadamente bem sucedido em reduzir estes níveis. Com esta finalidade tem sido sugerido o uso de estatinas que não sejam metabolizadas pela enzima CYP3YA como a pravastatina e a fluvastatina. Hormônio do crescimento e análogos da testosterona têm sido sugeridos como possibilidade de tratamento, porém dados de segurança e eficácia não têm sido publicados (WANKE, 1999).

## 2 JUSTIFICATIVA

O emprego de regimes terapêuticos com a combinação de drogas ARV têm apresentado um grande impacto na sobrevivência dos pacientes portadores de infecção pelo HIV nos últimos anos. A associação de três ou mais drogas ARV para o tratamento destes pacientes tem conseguido diminuir a incidência das infecções oportunistas e a mortalidade desta população. Apesar destes avanços, algumas complicações decorrentes da associação destas drogas tem sido cada vez mais relatadas na literatura.

A resistência insulínica, hiperlipidemia e redistribuição lipídica têm sido com certa frequência descritas nos últimos anos na literatura médica e ao que tudo indica parece estar relacionadas aos efeitos tóxicos das drogas ARV que levariam a alterações da composição corporal e do metabolismo.

O presente estudo se propõe a determinar os níveis de glicemia de jejum e perfil lipídico em pacientes portadores de HIV/AIDS, sejam estes virgens de tratamento ARV ou não, e neste último grupo, comparar os níveis médios de glicose e lipídeos entre indivíduos que estejam recebendo IP em seu regime terapêutico com aqueles que não recebam esta classe de ARV.

Na literatura consultada, sobre a associação entre tratamento ARV para o HIV e dislipidemia, não existe ainda muitos estudos que tenham uma abordagem analítica, além do fato de que entre os encontrados, a maioria não considerou os potenciais fatores de confusão nesta associação.

Não encontramos na literatura consultada, estudos brasileiros que considerem a possibilidade de fatores constitucionais interferirem na associação entre dislipidemia e tratamento ARV para o HIV.

### **3 HIPÓTESES**

1. Hiperglicemia é mais frequente em pacientes HIV positivos em tratamento ARV e que estejam recebendo IP.
2. Níveis elevados de colesterol total, e triglicerídeos são mais frequentemente encontrados em pacientes HIV positivos que estejam recebendo terapia ARV combinada e estes níveis estão associados ao uso de IP no regime terapêutico empregado.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 GERAL**

Descrever características sócio-demográficas e verificar associações entre a glicemia de jejum, o perfil lipídico e o uso de drogas ARV em grupos de pacientes portadores de HIV/AIDS do ambulatório do HCP, no período de agosto a novembro de 2000.

### **4.2 ESPECÍFICOS**

1. Descrever características sócio-demográficas, sexo, faixa etária, estado civil e procedência, de pacientes portadores de HIV/AIDS do ambulatório do HCP, no período de agosto a novembro de 2000.
2. Comparar os níveis de glicemia de jejum, colesterol total, colesterol HDL e triglicerídeos obtidos em três grupos de pacientes: os virgens de tratamento ARV, aqueles que usam ARV mas que não recebem IP e aqueles que usam regimes ARV que incluam IP.
3. Verificar a associação entre hiperglicemia e os potenciais fatores de confusão: sexo, faixa etária e prática de exercícios e, verificar a associação entre hiperglicemia e uso de drogas ARV ajustando para fatores de confusão identificados.
4. Verificar a associação entre hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e os potenciais fatores de confusão: sexo, faixa etária, prática de exercícios, glicemia, níveis de creatinina, presença de proteinúria e aumento do

Hormônio Estimulante da Tiróide (TSH) e, verificar a associação de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia com o uso de drogas ARV ajustando para os fatores de confusão identificados.

## **5 METODOLOGIA**

### **5.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO**

O Hospital Correia Picanço (HCP) da Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco, está localizado no bairro da Tamarineira, Recife, e foi fundado em março de 1975. Naquela época foi edificado com a finalidade de prestar assistência a pacientes com doenças infecto-contagiosas diversas, mas desde então passou a atender exclusivamente pacientes com meningo-encefalites. Em outubro de 1986 passou a receber os primeiros pacientes portadores de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Neste momento foi então viabilizado um ambulatório especializado para atender tal demanda.

O ambulatório do HCP funciona em dois turnos e está situado nas dependências internas da unidade. A população destes pacientes é composta por uma demanda espontânea que procura o serviço com a finalidade de realizar o teste sorológico para o diagnóstico de infecção pelo HIV e por pacientes soropositivos para HIV assintomáticos ou com doença já estabelecida, encaminhados por profissionais de outros serviços de assistência médica da região metropolitana do Recife e de outros municípios do estado de Pernambuco.

O hospital é atualmente referência para o atendimento de pacientes portadores de infecção pelo HIV com doze ou mais anos de idade, de ambos os sexos, juntamente com o Hospital Universitário Osvaldo Cruz, Hospital das

Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e o Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP) que dispõe de um programa de atendimento materno-infantil.

No ano de 1998, foram notificados 488 casos novos da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) em adultos no HCP (número este maior que em 1997 quando ocorreram 308 notificações). Houve predomínio do sexo masculino com frequência de 70,7% dos casos registrados, porém observa-se um aumento do número e do percentual de casos no sexo feminino em relação a 1997 (65 casos/21% em 1997 e 143 casos/29,3% em 98). A faixa etária de 30-39 anos foi a mais atingida (39,7%). Em relação ao local do domicílio no momento da notificação, o maior número de casos ocorreu na cidade do Recife (49,2%), seguido dos municípios de Olinda (17%), Jaboatão dos Guararapes (10,8%), Paulista (5,7%) e do Cabo (3,3%).

O HCP cadastrou em sua farmácia, em inventário de março de 2000, cerca de 1232 pacientes recebendo terapia ARV. Deste quantitativo, existia aproximadamente 93 combinações diferentes de drogas ARV.

Deste universo de 1232 pacientes, 293 (23,7%) estavam recebendo apenas a associação de dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), 200 (16,2%) estavam recebendo a associação de dois ITRN com um inibidor da transcriptase reversa não-nucleosídeo (ITRNN), 612 (49,6%) estavam recebendo a associação de dois ITRN com um Inibidor da Protease (IP), 61 (4,9%) estavam recebendo a associação de dois ITRN com dois IP, 37 (3%) estavam recebendo a associação entre dois ITRN, um ITRNN e um IP e 21 (1,7%) estavam recebendo associações pouco comuns ou não recomendadas pelos protocolos vigentes.

A amostra deste estudo foi composta por pacientes soropositivos para o HIV assintomáticos e com AIDS que compareceram ao laboratório do HCP, encaminhados por médicos do hospital, para realizar exame de quantificação da carga viral para o HIV e/ou contagem de células CD4, no período de 14 de agosto a 21 de novembro de 2000. A amostra não foi aleatória, já que uma parte da totalidade dos pacientes do ambulatório não foi encaminhada para a realização de exames e portanto trata-se de uma amostra de conveniência.

## **5.2 DESENHO DO ESTUDO**

Considerando que o principal objetivo neste estudo foi investigar a presença da associação entre o uso de drogas ARV para o tratamento da infecção pelo HIV com hiperglicemia e dislipidemia nos pacientes que coletaram sangue para avaliação da carga viral para o HIV e/ou contagem de células CD4, no período de agosto a novembro de 2000, no Hospital Correia Picanço, optamos por um estudo epidemiológico do tipo seccional ou de corte transversal com caráter analítico. Este tipo de desenho produz “instantâneos” da situação de saúde de uma população ou comunidade, com base na avaliação individual do estado de saúde de cada um dos membros do grupo, e daí produzindo indicadores globais de saúde para o grupo investigado. Os fatores e efeitos são observados num mesmo momento histórico (ROUQUAYROL & ALMEIDA, 1999). O fato de não demandar um longo período para a coleta de dados além do baixo custo para a sua execução e sua relativa simplicidade analítica representaram vantagens relevantes na escolha deste desenho para atingir os objetivos.

### 5.3 PROBLEMAS METODOLÓGICOS – A QUESTÃO DO “VIÉS”

É importante ressaltar que este tipo de desenho epidemiológico pode trazer problemas metodológicos durante sua execução, onde o principal é a vulnerabilidade aos vieses, especialmente os de seleção.

Em relação aos vieses de seleção podemos apontar o fato de que este estudo incluiu apenas os pacientes do HCP e a amostra formada por estes indivíduos pode não representar a realidade da totalidade dos pacientes assistidos em outros hospitais de referência, embora o HCP atenda a maioria dos indivíduos portadores do HIV/AIDS no estado de Pernambuco. Por outro lado, não podemos deixar de considerar que os portadores de HIV/AIDS atendidos no HCP provavelmente pertenciam à mesma condição sócio-econômica de outros indivíduos atendidos em outros hospitais de referência, já que a grande maioria dos usuários recorre a estas instituições com a finalidade de receber o tratamento ARV. Este fato nos faz supor que não se esperaria diferenças nos efeitos colaterais da terapia ARV entre estes pacientes e os de outros serviços.

Outro fator que pode ter determinado viés de seleção é a ausência de uma amostra aleatória, pois foram estudados todos os indivíduos que consentiram participar do estudo, no período de agosto a novembro de 2000, e que haviam sido encaminhados ao laboratório do HCP para a coleta de sangue para quantificação de carga viral para o HIV e/ou contagem de células CD4. Outro fator limitante é que neste estudo não foi possível avaliar a sequência temporal entre exposição e efeito.

Em relação à exposição podemos citar a possibilidade de viés de informação, onde os pacientes podem ter prestado informações erradas quando da realização da entrevista. Para minimizar esta possibilidade, as informações

relativas ao tipo de tratamento ARV empregado e o tempo de exposição ao mesmo, foram confirmadas nos prontuários.

Erros de classificação podem também ter ocorrido, em relação aos efeitos no aumento dos níveis de glicose e lipídeos. Para minimizá-los, todos os exames laboratoriais foram executados por um único técnico, já que os mesmos não foram processados por sistema automatizado e dependeram da interpretação pessoal do técnico que os executou.

## **5.4 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS**

### **5.4.1. Variáveis Dependentes:**

Considerando que os resultados finais de interesse para este estudo foram as alterações da glicemia, colesterol total e triglicerídeos e suas associações com o tratamento ARV recebido, estes 3 elementos foram as únicas variáveis dependentes diretamente relacionados ao esquema terapêutico empregado.

O ponto de corte para categorização das variáveis seguiram orientação do painel de *experts* do programa americano de educação do colesterol na sua detecção, evolução e tratamento dos níveis sanguíneos em adultos – NCEP (CLEEMAN, 2001), assim como na Associação Americana de Diabetes – ADA (BANDEIRA e cols., 1998).

1. Glicemia de Jejum: Normal: < 125 mg/dL (inclui os intolerantes à glicose)

Elevada ou D.M. :  $\geq 125$  mg/dL

2. Colesterol Total: Normal: < 200 mg/dL

Elevado:  $\geq 200$  mg/dL [inclui os limítrofes ( $\geq 200$  mg/dL e  $\leq 239$  mg/dL) e elevados ( $\geq 240$  mg/dL)]

3. Triglicerídeos: Normal: < 150 mg/dL  
Limítrofe:  $\geq 150$  mg/dL e  $\leq 199$  mg/dL  
Elevado: [inclui os elevados ( $\geq 200$  mg/dL e  $\leq 499$  mg/dL) e muito elevados ( $\geq 500$  mg/dL)]

#### **5.4.2 Variáveis Independentes:**

1. FAIXA ETÁRIA: 12-29 anos  
30-39 anos  
40-49 anos  
 $\geq 50$  anos

2. SEXO: masculino  
feminino

3. ESTADO CIVIL: SOLTEIRO: Ausência de registro civil de união conjugal.  
CASADO: Quando houver registro civil de união conjugal.  
SEPARADO: Quando houver dissolução de união conjugal que tenha sido civilmente registrada.  
VIÚVO: Quando tiver ocorrido óbito do cônjuge civilmente registrado.

4. PROCEDÊNCIA: RECIFE : apenas moradores da cidade do Recife.  
REGIÃO METROPOLITANA: apenas moradores de Olinda, Jaboatão dos Guararapes, Abreu e Lima, Camaragibe, Igarassú, Itapissuma, Itamaracá, Moreno, Paulista, São Lourenço da Mata e Cabo.

INTERIOR

OUTRO ESTADO

5. TEMPO DE DIAGNÓSTICO: Tempo, em meses, do diagnóstico (sorologia positiva) até a entrevista:  $\leq 6$  meses

7 a 12 meses

13 a 24 meses

25 a 60 meses

61 a 120 meses

$\geq 121$  meses

6. USO ATUAL DE MEDICAMENTOS ARV

Sim

Não

7. PRÁTICA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS NA VIGÊNCIA DO TRATAMENTO ARV ATUAL

Pratica exercícios

Não pratica exercícios

8. ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA (IMC) =  $\text{peso} \div (\text{altura})^2$

Desnutrição:  $< 20$

Normal:  $\geq 20$  e  $\leq 25$

Sobrepeso:  $> 25$  e  $\leq 30$

Obesidade:  $> 30$  e  $\leq 40$

Obesidade Mórbida: >40

- peso em Kg e altura em m

9. Colesterol HDL: Normal:  $\geq 40$  mg/dL

Baixo:  $< 40$  mg/dL

10. Colesterol LDL: Normal:  $< 130$  mg/dL [inclui níveis ótimos ( $< 100$  mg/dL) e desejáveis ( $\geq 100$  mg/dL e  $\leq 129$  mg/dL) de colesterol LDL]

Elevado:  $\geq 130$  mg/dL [inclui níveis limítrofes ( $\geq 130$  mg/dL e  $\leq 159$  mg/dL), elevados ( $\geq 160$  mg/dL e  $\leq 189$  mg/dL) e muito elevados ( $\geq 190$  mg/dL) de colesterol LDL]

11. Creatinina (indicando alteração da função renal quando elevada):

Normal:  $< 1,2$  mg/dL

Elevada:  $\geq 1,2$  mg/dL

12. Dosagem do TSH sérico basal (indicando o hipotireoidismo primário quando elevado):

Normal:  $< 5,01$   $\mu$  UI/mL (pela técnica do IMX) •

$< 4,67$   $\mu$  UI/mL (pela técnica do AxSYM) •

Elevado:  $\geq 5,01$   $\mu$  UI/mL (pela técnica do IMX)

$\geq 4,67$   $\mu$  UI/mL (pela técnica do AxSYM)

• Equipamentos com execução totalmente automatizados  
(laboratórios ABBOT®).

13. Proteinúria no teste denominado Multistix® (indicando a síndrome nefrótica quando teste positivo é = ++++ (>2000 mg/dL)

Positiva (+): 30 mg/dL

Positiva (++ / +++): 100 e 300 mg/dL

14. Tipo de tratamento ARV combinado:

Virgem de tratamento ARV

Tratamento ARV combinado sem IP há 6 meses

Tratamento ARV combinado com IP há 6 meses

## 5.5 TAMANHO DA AMOSTRA

A amostra foi calculada baseada na diferença de proporções entre dois grupos, adotando-se um valor de  $\alpha= 5\%$ ,  $\beta= 20\%$  e  $\text{power}=80\%$ .

Em relação ao aumento da glicemia, assumiu-se uma frequência semelhante à da população geral, ou seja, 7% para os indivíduos portadores de HIV/AIDS virgens de tratamento ARV (BANDEIRA e cols., 1998) e de 21% nos pacientes em tratamento ARV com IP, tomando como referência o uso de ritonavir (BARTLETT, 1999). Com base nessas estimativas, o tamanho da amostra seria de 109 indivíduos em cada grupo.

No que se refere a dislipidemia considerou-se uma frequência de, respectivamente, 28% e 53%, nos grupos de pacientes virgens de tratamento ARV (CARR e cols., 1999) e pacientes recebendo tratamento ARV com IP (SEGERER e cols., 1999). Com tais parâmetros, o tamanho da amostra seria de 67 indivíduos em cada grupo.

## **5.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

- ⇒ Pacientes que compareceram ao laboratório do Hospital Correia Picanço sem estar em jejum por 12 horas.
- ⇒ Pacientes que tenham referido ser portadores de dislipidemia antes do início do tratamento ARV para a infecção pelo HIV.
- ⇒ Pacientes que tenham referido ser portadores de diabetes melitus antes do início do tratamento ARV para a infecção pelo HIV.
- ⇒ Pacientes que informaram ter ingerido bebida alcóolica nas 24 horas que antecederam a coleta de sangue.

## **5.7 COLETA DE DADOS**

Os pacientes do ambulatório do HCP, HIV-positivos assintomáticos ou com AIDS, foram encaminhados pelos seus médicos assistentes ao laboratório da unidade para coleta de sangue para a quantificação da carga viral para HIV e/ou contagem de células CD4. A partir de agendamento prévio, as coletas aconteceram nas manhãs das 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> feiras, com uma média de 15 pacientes por dia. Todos os pacientes foram informados previamente para comparecerem em jejum de 12 horas e no momento da coleta, após esclarecimento e consentimento por escrito (anexo 2), foi realizada uma breve entrevista do paciente (anexo1), pelo investigador principal ou por um dos três acadêmicos de medicina treinados previamente. Foi coletada uma amostra de sangue com aproximadamente 15 mililitros (mL) para a realização de exames bioquímicos, que foram realizados no laboratório do HCP sob a responsabilidade de um profissional médico com formação em análises clínicas. Ainda nesta oportunidade foi solicitado aos pacientes para que coletassem uma amostra de urina para teste de proteinúria. Numa subamostra desta população dosamos o TSH sérico basal

no laboratório municipal da Prefeitura da Cidade do Recife. As informações sobre o uso de medicamentos ARV, drogas utilizadas, assim como dispensação pela farmácia nos seis meses prévios, foram confirmadas nos prontuários dos pacientes existentes na farmácia.

## **5.8 COLETA DE MATERIAL E PADRONIZAÇÃO DAS TÉCNICAS LABORATORIAS**

Para a avaliação do perfil bioquímico, foram coletados 14 mL de sangue total de cada paciente por punção venosa periférica, respeitando o jejum de 12 horas. Parte do material biológico (4 mL) foi coletado em tubo à vácuo, com fluoreto de sódio para dosagem de glicose. Os 10 mL restantes foram coletados também pelo sistema à vácuo (tubo seco) para as dosagens de colesterol total, colesterol HDL, triglicerídeos, uréia, creatinina e TSH. Após a coleta, procedeu-se a centrifugação do sangue para obtenção de plasma ou soro, que foram utilizados nas dosagens bioquímicas.

### **5.8.1 Glicose, colesterol total e triglicerídeos**

As determinações dos valores das concentrações de glicose, colesterol total e triglicerídeos foram realizadas utilizando método enzimático DOLES<sup>®</sup> (glicose oxidase). Para as reações foram utilizados 20 µL de plasma e 2 mL do reagente enzimático, que depois de homogeneizado foi colocado em banho Maria a 37° por dez minutos. Em seguida foi realizada leitura a 510 nm em espectrofotômetro Metertek 850.

### **5.8.2 Colesterol HDL**

A determinação dos valores da concentração do colesterol HDL foi realizada utilizando método enzimático DOLES<sup>®</sup>. Após a preparação do material procedeu-se a etapa de seleção da fração do HDL colesterol pela precipitação

seletiva das demais frações do colesterol total, que foi realizada adicionando-se 500 µL do reagente precipitante (solução 20% de Polietilenoglicol 6000 – PEG 6000) a 500 µL de soro em tubo 10x75 homogeneizado e deixado em repouso por dez minutos, à temperatura ambiente. Após o tempo determinado, centrifugou-se durante quinze minutos a 3500 rpm e transferiu-se o sobrenadante límpido e 2 mL do reagente enzimático que depois de homogeneizado foi colocado em banho Maria a 37° por dez minutos. Em seguida foi realizada leitura em 510 nm em espectrofotômetro Metertek 850.

### 5.8.3 Colesterol LDL

Neste estudo, a determinação dos valores da concentração do colesterol LDL foi realizada pela equação de Friedewald. Para utilização desta equação o valor dos triglicerídeos deve ser igual ou menor que 400 mg/dL.

$$\text{Colesterol LDL} = \text{Colesterol Total} - (\text{Colesterol HDL} + \text{VLDL})$$

onde:

$$\text{Colesterol VLDL} = \frac{\text{Triglicerídeos}}{5}$$

### 5.8.4 Uréia

A determinação dos valores da concentração da uréia foi realizada utilizando método enzimático DOLES®, através da reação da Urease modificada. A técnica foi padronizada da seguinte forma:

Reagente 1: Transferido o conteúdo do frasco para um balão volumétrico de 500 mL e completado o volume, até a marca, com água destilada. Armazenado em frasco de vidro, cor âmbar, ao abrigo de luz, à temperatura de 2-6 ° C.

Reagente 2: Transferido o conteúdo do frasco para um balão volumétrico de 500 mL e completado o volume, até a marca, com água destilada. Armazenado em frasco plástico, ao abrigo de luz, à temperatura de 2-6 ° C.

Foram identificados 3 tubos de ensaio com B (branco), T (teste) e P (padrão).

	B	T	P
Reagente 1	2,0 mL	2,0 mL	2,0 mL
Urease (solução de uso)	2 gotas	2 gotas	2 gotas
Solução padrão	-	-	20 µL
Amostra	-	20 µL	-

Os tubos foram encubados a 37° C, por 5 minutos.

Reagente 2	2,0 mL	2,0 mL	2,0 mL
------------	--------	--------	--------

(solução de uso)

Homogeneizados e incubados a 37° C, durante 5 minutos. Em seguida foi realizada leitura em 600 nm em espectrofotômetro Metertek 850.

### 5.8.5 Creatinina

A determinação dos valores da concentração da creatinina foi realizada utilizando método colorimétrico DOLES®, através da reação de Jaffé. A técnica foi padronizada da seguinte forma:

#### Preparo da solução padrão de uso (Creatinina 5 mg/dL):

O frasco de solução diluente continha 1,8 mL de solução de albumina bovina. Foi aberto o frasco e adicionado 200  $\mu$ L da solução padrão estoque de creatinina (50 mg/dL). Homogeneizado.

#### Determinação da Creatinina no soro:

1ª etapa: Rotulado um tubo de centrífuga com T, adicionado 1,8 mL de reagente túngstico e 200  $\mu$ L de soro. O tubo foi agitado e centrifugado, em alta rotação, durante 5 minutos.

2ª etapa: Decantado todo o líquido sobrenadante para um segundo tubo, também identificado com T, acrescentado 0,5 mL de reagente pícrico e 2 gotas de solução alcalina. Homogeneizado e deixado em repouso à temperatura ambiente (20 a 30 ° C), durante 7 minutos.

3ª etapa: Preparado um tubo branco representado por 2,0 mL de água destilada, 0,5 mL de reagente pícrico e 2 gotas de solução alcalina.

4ª etapa: Em seguida realizada leitura em 520 nm em espectrofotômetro Metertek 850.

#### Determinação do Fator F:

1ª etapa: Rotulado 3 tubos de centrífuga com P e pipetado em cada um deles 200 $\mu$ L da solução protéica de creatinina 5 mg/dL.

2ª etapa: Foi acrescentado a cada tubo 1,8 mL de reagente túngstico. Homogeneizado e centrifugado.

3ª etapa: Preparado um tubo branco representado por 2,0 mL de água destilada, 0,5 mL de reagente pícrico e 2 gotas de solução alcalina.

4ª etapa: Procedido de maneira idêntica as fases 2, 3 e 4 do procedimento técnico para determinação da creatinina no soro.

Cálculo da creatinina no soro:

Creatinina (mg/dL) = absorvância do teste x F

$$\text{Fator (F)} = \frac{5}{\text{absorvância padrão média}}$$

### **5.8.6 Presença de Proteína na Urina**

A determinação da presença de proteína na urina e sua quantificação foi realizada utilizando tiras reativas para urinálise Multistix®, laboratórios Bayer.

As tiras reativas Multistix foram colocadas em contato com uma amostra de urina recentemente coletada pelo paciente e foi padronizado 60 segundos como tempo de leitura, conforme recomendações do fabricante. A quantificação da proteinúria foi realizada comparando a coloração das tiras conforme a coloração apresentada com as variações das cores existentes no rótulo do frasco.

### **5.8.7 Determinação quantitativa do TSH**

Foi realizada a dosagem do TSH em 98 amostras de soro de pacientes previamente selecionados através de sorteio no programa de estatística SPSS, dos quais 49 eram de pacientes com níveis de colesterol sabidamente normais e a outra metade de pacientes com níveis de colesterol sabidamente

elevados. A amostra foi composta por 98 indivíduos devido ao fato de dispormos de um quantitativo de apenas 100 testes para a realização deste estudo.

A determinação da quantificação do h-TSH foi realizada através do sistema automatizado IMx e Axsym, laboratórios ABBOT®, pela técnica do ensaio imunoenzimático de micropartículas: respectivamente MEIA-Imx e MEIA-Axsym.

Nos pacientes de número 1 a 59 foi empregada a técnica do MEIA-Imx e nos pacientes de número 60 a 98 a técnica do MEIA-Axsym.

## **5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os dados do estudo foram apresentados utilizando-se distribuição de frequência das variáveis estudadas. O estudo das associações foi realizado através do teste do qui-quadrado, usado para comparar frequências. Foi estabelecido o valor de  $p < 0,05$  como estatisticamente significativo.

A entrada das informações no banco de dados foi executada através de dupla digitação, com posterior comparação dos dois arquivos através do recurso VALIDATE. A análise dos dados foi processada no software EPI-INFO 6.0.

Análise multivariada através de regressão logística foi utilizada para controlar potenciais fatores de confusão nos resultados encontrados.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Caracterização geral da amostra

Dos 418 pacientes estudados, foram excluídos 46 indivíduos. A amostra, ao final do estudo, foi então composta por 372 pacientes.

#### 6.1.1 Variáveis biológicas

Nos pacientes estudados observa-se uma predominância do sexo masculino (73,4%), dispostos em 46,5% deles entre 30 e 39 anos de idade. Em relação ao sexo feminino, há uma distribuição semelhante, sendo que a maioria (43,4%) está distribuída na faixa entre 30 e 39 anos de idade. (Tabela 1)

**Tabela 01. Distribuição dos indivíduos soropositivos para o HIV segundo faixa etária e sexo, atendidos no laboratório do HCP, para coleta de carga viral para o HIV e/ou contagem de células CD4, no período de Agosto a Novembro de 2000.**

Faixa etária	Sexo				Total	
	Masculino		Feminino		n	%
	n	%	n	%		
12 – 29	61	22,7	29	29,3	90	24,5
30 – 39	128	46,5	43	43,4	171	45,7
40 – 49	67	24,9	19	19,2	86	23,4
> 50	17	5,9	08	8,1	25	6,4
<b>Total</b>	<b>273</b>	<b>100,0</b>	<b>99</b>	<b>100,0</b>	<b>372</b>	<b>100,0</b>

$\chi^2 = 5,412$   $p = 0,248$

Em relação ao Índice de Massa Corpórea (IMC), observa-se que a maioria dos pacientes (52,4%) apresenta índices normais, enquanto 26,6% apresenta sobrepeso. (Tabela 2)

**Tabela 02. Distribuição dos indivíduos soropositivos para o HIV, segundo o IMC, atendidos no laboratório do HCP, para coleta de carga viral para o HIV e/ou contagem de células CD4, no período de Agosto a Novembro de 2000.**

IMC	n	%
Desnutrição	58	15,6
Normal	195	52,4
Sobrepeso	99	26,6
Obesidade	19	5,1
Obesidade mórbida	01	0,3
<b>Total</b>	<b>372</b>	<b>100,0</b>

Em relação à prática de exercícios, 81,7% não os praticam. Daqueles que praticam exercícios, 85,3% realizam do tipo anaeróbico, e 75% destes com frequência de três ou mais vezes por semana. (Tabela 3)

**Tabela 03. Distribuição dos indivíduos soropositivos para o HIV, segundo a condição de prática, o tipo e a frequência semanal de exercícios, atendidos no laboratório do HCP, para coleta de carga viral para o HIV e/ou contagem de células CD4, no período de Agosto a Novembro de 2000.**

	n	%
<b>Prática de exercício</b>		
Sim	68	18,3
Não	304	81,7
Total	372	100,0
<b>Tipo de exercício</b>		
Aeróbico	10	14,7
Anaeróbico	58	85,3
Total	68	100,0
<b>Nº vezes/semana</b>		
1 a 2 vezes	17	25,0
3 ou mais vezes	51	75,0
<b>Total</b>	<b>68</b>	<b>100,0</b>

### 6.1.2 Variáveis sociais

Em relação ao estado civil, a grande maioria (68,3%) é de solteiros e quanto à procedência, 45,8% da amostra é composta por indivíduos que residem em Recife e 43,4% em outros municípios da Região Metropolitana (Tabela 4) .

**Tabela 04. Distribuição dos indivíduos soropositivos para o HIV, segundo estado civil e procedência, atendidos no laboratório do HCP, para coleta de carga viral para o HIV e/ou contagem de células CD4, no período de Agosto a Novembro de 2000.**

	n	%
<b>Estado civil</b>		
Solteiro	254	<b>68,3</b>
Casado	80	21,5
Separado	23	6,2
Viúvo	15	4,0
<b>Procedência*</b>		
Recife	170	<b>45,8</b>
Região Metropolitana	161	43,4
Interior	34	9,1
Outros Estados	06	1,7
<b>Total</b>	<b>372</b>	<b>100,0</b>

\* 1 caso ignorado

### 6.1.3 Variáveis relacionadas ao diagnóstico e ao tratamento antiretroviral

Em relação ao tempo do diagnóstico sorológico, na ocasião da entrevista, a maioria dos pacientes (34,1%) tinham entre 2 a 5 anos de conhecimento da infecção pelo HIV. (Tabela 5)

**Tabela 05. Distribuição dos indivíduos soropositivos para o HIV, segundo tempo do diagnóstico sorológico, atendidos no laboratório do HCP, para coleta de carga viral para o HIV e/ou contagem de células CD4, no período de Agosto a Novembro de 2000.**

<b>Tempo de Diagnóstico (em meses)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
≤ 6	64	17,2
6 – 12	40	10,8
13 – 24	61	16,4
25 – 60	127	34,1
> 60	80	21,5
<b>Total</b>	<b>372</b>	<b>100,0</b>

Em relação ao uso de drogas ARV, 69,6% dos pacientes utilizaram algum tipo de medicamento ARV para a infecção pelo HIV. (Tabela 6)

**Tabela 06. Distribuição dos indivíduos soropositivos para o HIV, segundo a condição de uso de medicamentos ARV, atendidos no laboratório do HCP, para coleta de carga viral para o HIV e/ou contagem de células CD4, no período de Agosto a Novembro de 2000.**

<b>Usa medicamentos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Sim	259	<b>69,6</b>
Não	113	30,4
<b>Total</b>	<b>372</b>	<b>100,0</b>

Em relação ao tratamento ARV, 36,6% dos pacientes foram tratados com ARV contendo IP, 29,6% receberam tratamento ARV sem IP e 30,4% eram virgens de tratamento ARV. (Tabela 7)

**Tabela 07. Distribuição dos indivíduos soropositivos para o HIV, segundo tipo de tratamento ARV, atendidos no laboratório do HCP, para coleta de carga viral para o HIV e/ou contagem de células CD4, no período de Agosto a Novembro de 2000.**

<b>Tipo de tratamento ARV</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Virgem tratamento ARV	113	<b>30,4</b>
Sem IP	110	29,6
Com IP	136	<b>36,6</b>
Outras associações	06	1,6
Ignorados	07	1,8
<b>Total</b>	<b>372</b>	<b>100,0</b>

#### 6.1.4 Variáveis relacionadas aos valores de glicose, colesterol total, triglicerídeos, HDL e LDL

Dos indivíduos estudados, 79,6% e 97,3% apresentaram respectivamente, níveis normais de colesterol total e glicose. Em relação aos triglicerídeos, 52% da amostra apresentou-se com níveis normais, 20,2% níveis limítrofes e 27,8% níveis elevados. A maioria dos pacientes apresentou níveis baixos de colesterol HDL (56,2%) e níveis normais de colesterol LDL (84,4%).

(Tabela 08)

**Tabela 08. Distribuição dos indivíduos soropositivos para o HIV, segundo os níveis de glicose, colesterol total, triglicerídeos, HDL e LDL, atendidos no laboratório do HCP, para coleta de carga viral para o HIV e/ou contagem de células CD4, no período de Agosto a Novembro de 2000.**

	n	%
<b>Glicose</b>		
Normal	362	97,3
Elevada	10	2,7
<b>Colesterol Total</b>		
Normal	296	79,6
Elevado	76	20,4
<b>Triglicerídeos*</b>		
Normal	193	52,0
Limítrofe	75	20,2
Elevado	103	27,8
<b>HDL</b>		
Normal	163	43,8
Baixo	209	56,2
<b>LDL**</b>		
Normal	293	84,4
Limítrofe	38	11,0
Elevado	16	4,6
<b>Total</b>	<b>347</b>	<b>100,0</b>

\* 1 indivíduo não realizou o teste

\*\* 25 indivíduos tinham níveis de triglicerídeos maiores que 400 mg/dL

Dos indivíduos estudados, 74,7% apresentou-se com níveis de creatinina dentro da normalidade. Em relação a presença de proteinúria, 86,8% apresentou-se negativa. (Tabela 09)

**Tabela 09. Distribuição dos indivíduos soropositivos para o HIV, segundo níveis de creatinina e presença de proteinúria, atendidos no laboratório do HCP, para coleta de carga viral para o HIV e/ou contagem de células CD4, no período de Agosto a Novembro de 2000.**

	n	%
<b>Creatinina</b>		
Normal	278	<b>74,7</b>
Elevada	94	25,3
<b>Proteinúria</b>		
Negativa	323	86,8
Positiva (+1)	40	10,8
Positiva (+2 e +3)	09	2,4
<b>Total</b>	<b>372</b>	<b>100,0</b>

#### **6.1.5 Verificação da associação entre os valores de glicose, colesterol total, HDL, triglicerídeos e o tipo de tratamento antiretroviral**

Em relação a glicemia de jejum 97,2% da amostra apresentou níveis dentro da normalidade, quando no grupo com glicemia elevada 70% foram de pacientes em tratamento ARV sem IP. Quando foram analisados o colesterol total e os triglicerídeos observou-se que a maioria dos pacientes apresentaram níveis dentro da normalidade (79,9 e 52,8% respectivamente). Entre os pacientes que apresentaram níveis de colesterol total e triglicerídeos elevados (incluindo o grupo limítrofe) a maioria estava recebendo tratamento ARV com IP (51,4 e 51,5% respectivamente). Em relação aos níveis de colesterol HDL, 57,1% da amostra foi de indivíduos com níveis abaixo da normalidade. Houve associação estatisticamente significativa entre os níveis de glicose, colesterol total e triglicerídeos com o uso de tratamento ARV. Essa mesma associação não foi verificada quando avaliou-se o colesterol HDL (Tabela 10).

**Tabela 10. Distribuição dos indivíduos soropositivos para o HIV, segundo o tipo de tratamento ARV realizado e os níveis de glicose, colesterol total, triglicerídeos e colesterol HDL, atendidos no laboratório do HCP, para coleta de carga viral para o HIV e/ou contagem de células CD4, no período de Agosto a Novembro de 2000.**

Tipo de tratamento ARV	Bioquímica				c <sup>2</sup>	valor de p
	Glicose					
	Normal		Elevada			
n	%	n	%			
Virgem tratamento ARV	112	99,1	01	0,9		

Sem IP	103	93,6	07	<b>6,4</b>		
Com IP	134	98,5	02	1,5		
Total	349	97,2	10	2,8	*	**
<b>Colesterol Total</b>						
		<b>Normal</b>		<b>Elevado</b>		
Virgem tratamento ARV	97	85,8	16	14,2		
Sem IP	91	82,7	19	17,3		
Com IP	99	72,8	37	<b>27,2</b>		
Total	287	79,9	72	20,1	7,318	0,026
<b>Colesterol HDL</b>						
		<b>Normal</b>		<b>Baixo</b>		
Virgem tratamento ARV	46	40,7	67	59,3		
Sem IP	51	46,4	59	53,6		
Com IP	57	41,9	79	58,1		
Total	154	42,9	205	57,1	0,815	0,665
<b>Triglicerídeos</b>						
		<b>Normal</b>	<b>Limítrofe</b>	<b>Elevado</b>		
Virgem tratamento ARV	79	69,9	19	16,8	15	13,3
Sem IP	62	56,4	24	21,8	24	21,8
Com IP	48	<b>35,6</b>	31	23,0	<b>56</b>	<b>41,5</b>
Total	189	52,8	74	20,7	95	26,5
					35,13	0,000
<b>* <math>\chi^2</math> não calculado</b>				<b>** valor de <math>p</math> indeterminado</b>		

### 6.1.6 Verificação da associação entre os valores de glicose, colesterol total e triglicerídeos e os potenciais fatores de confusão

Verificou-se uma maior frequência de pacientes com níveis elevados de glicose no sexo masculino, mas o tamanho da amostra impediu que fosse utilizado o teste do qui-quadrado para verificar associações entre as variáveis. Houve associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) apenas em relação aos

triglicerídeos, evidenciando um maior percentual de indivíduos com níveis elevados de triglicerídeos no sexo masculino. (Tabela 11)

**Tabela 11. Distribuição dos indivíduos soropositivos para o HIV, segundo o sexo e o nível de glicose, colesterol total e triglicerídeos, atendidos no laboratório do HCP, para coleta de carga viral para o HIV e/ou contagem de células CD4, no período de Agosto a Novembro de 2000.**

Sexo	Bioquímica						c <sup>2</sup>	valor de p
	Glicose							
	Normal		Elevada					
	n	%	n	%				
Masculino	265	97,1	08	2,9				
Feminino	97	98,0	02	2,0				
Total	362	(97,3)	10	(2,7)			*	**
	Colesterol Total							
	Normal		Elevado					
Masculino	218	79,9	55	20,1				
Feminino	78	78,8	21	21,2				
Total	296	(79,6)	76	(20,4)			0,051	0,822
	Triglicerídeos							
	Normal		Limítrofe		Elevado			
Masculino	124	45,6	61	22,4	87	32,0		
Feminino	69	69,7	14	14,1	16	16,2		
Total	193	(52,0)	75	(20,2)	103	(27,8)	17,12	0,000

\* c<sup>2</sup> não calculado

\*\* valor de p indeterminado

Relacionando o grupo etário com os níveis de glicose, colesterol total e triglicerídeos, verifica-se que houve uma associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) em relação aos níveis de colesterol total e triglicerídeos. (Tabela 12)

**Tabela 12. Distribuição dos indivíduos soropositivos para o HIV, segundo o grupo etário e os níveis de glicose, colesterol total e triglicerídeos, atendidos no laboratório do HCP, para coleta de carga viral para o HIV e/ou contagem de células CD4, no período de Agosto a Novembro de 2000.**

Grupo etário	Bioquímica						$\chi^2$	valor de $p$
	Glicose							
	Normal		Elevada					
	n	%	n	%				
< 40 anos	257	98,5	04	1,5				
40 ou mais anos	105	94,6	06	5,4				
Total	362	97,3	10	2,7	4,470	0,107		
	Colesterol total							
	Normal		Elevado					
< 40 anos	215	82,4	46	17,6				
40 ou mais anos	81	73,0	30	27,0				
Total	296	79,6	76	20,4	4,235	0,040		
	Triglicerídeos							
	Normal		Limítrofe		Elevado			
< 40 anos	152	58,2	45	17,2	64	24,6		
40 ou mais anos	41	37,3	30	27,3	39	35,4		
Total	193	52,0	75	20,2	103	27,8	13,72	0,001

Observando a relação da prática de exercícios com alguns parâmetros estudados, não houve associação estatisticamente significativa nos níveis de colesterol total ( $p=0,48$ ), triglicerídeos ( $p=0,14$ ) e colesterol HDL ( $p=0,55$ ), não variando a frequência de indivíduos com diferentes níveis de colesterol total, colesterol HDL e triglicerídeos em relação à condição de prática de exercícios. (Tabela 13)

**Tabela 13. Distribuição dos indivíduos soropositivos para o HIV, segundo a condição de prática de exercício e o nível de colesterol total, colesterol HDL e triglicerídeos, atendidos no laboratório do HCP, para coleta de carga viral para o HIV e/ou contagem de células CD4, no período de Agosto a Novembro de 2000.**

Prática de exercício	Bioquímica				$\chi^2$	valor de $p$		
	Colesterol Total							
	Normal		Elevado					
	n	%	n	%				
Prática	52	76,5	16	23,5				
Não prática	244	80,3	60	19,7				
Total	297	79,6	76	20,4	0,492	0,483		
	Colesterol HDL							
	Normal		Baixo					
	n	%	n	%				
Prática	27	39,7	41	60,3				
Não prática	136	44,7	168	55,3				
Total	163	43,8	209	56,2	0,571	0,550		
	Triglicerídeos							
	Normal		Limítrofe		Elevado			
	n	%	n	%	n	%		
Prática	33	48,5	10	14,7	25	36,8		
Não prática	160	52,8	65	21,4	78	25,8		
Total	193	52,0	75	20,2	103	27,8	3,876	0,144

Não houve associação estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ) entre o grupo de pacientes com níveis elevados de glicemia de jejum com níveis de colesterol total e triglicerídeos elevados. (Tabela 14)

**Tabela 14. Distribuição dos indivíduos soropositivos para o HIV segundo os níveis de glicose, colesterol total e triglicerídeos, atendidos no laboratório do HCP, para coleta de carga viral para o HIV e/ou contagem de células CD4, no período de Agosto a Novembro de 2000.**

Glicose	Bioquímica						$\chi^2$	valor de $p$
	Colesterol total							
	Normal		Elevado					
	n	%	n	%				
Normal	288	79,5	74	20,5				
Elevada	08	80,0	02	20,0				
Total	296	79,6	76	20,4	0,001	0,997		
	Triglicerídeos							
	Normal		Limítrofe		Elevado			
Normal	190	52,6	71	19,7	100	27,7		
Elevada	03	30,0	04	40,0	03	30,0		
Total	193	52,0	75	20,2	103	27,8	2,966	0,227

Não houve associação estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ) entre o grupo de pacientes com níveis elevados de creatinina com níveis de colesterol total. Em relação aos triglicerídeos observa-se que nos pacientes com níveis elevados de creatinina 43% apresentaram hipertrigliceridemia, havendo associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). (Tabela 15)

**Tabela 15. Distribuição dos indivíduos soropositivos para o HIV segundo os níveis de creatinina, colesterol total e triglicerídeos, atendidos no laboratório do HCP, para coleta de carga viral para o HIV e/ou contagem de células CD4, no período de Agosto a Novembro de 2000.**

Níveis de Creatinina	Bioquímica						c <sup>2</sup>	valor de p	
	Colesterol Total				n	%			
	Normal		Elevado						
	N	%							
Normal	227	81,7	51	18,3					
Elevada	69	73,4	25	26,6					
Total	296	100,0	76	100,0	2,93	0,0857			
	Triglicerídeos								
	Normal		Limítrofe		Elevado				
Normal	159	57,2	56	20,1	63	22,7			
Elevada	34	36,6	19	20,4	40	43,0			
Total	193	100,0	75	100,0	103	100,0	16,101	0,000	

Não houve associação estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ) entre o grupo de pacientes com proteinúria positiva e níveis de colesterol total e triglicérides elevados. (Tabela 16)

**Tabela 16. Distribuição dos indivíduos soropositivos para o HIV, segundo a presença de proteinúria e os níveis de colesterol total e triglicérides, atendidos no laboratório do HCP, para coleta de carga viral para o HIV e/ou contagem de células CD4, no período de Agosto a Novembro de 2000.**

Presença de proteinúria	Bioquímica				$\chi^2$	valor de $p$	
	Colesterol Total						
	Normal		Elevado				
	n	%	n	%			
Negativa	254	<b>78,6</b>	69	<b>21,4</b>			
Positiva (+)	35	87,5	05	12,5			
Positiva (++ e +++)	07	77,8	02	22,2			
Total	296	80,0	74	20,0	1,738	0,419	
	Triglicérides						
	Normal		Limítrofe		Elevado		
Negativa	170	<b>52,8</b>	65	<b>20,2</b>	87	<b>27,0</b>	
Positiva (+)	21	52,5	07	17,5	12	30,0	
Positiva (++ e +++)	02	22,3	03	33,3	04	<b>44,4</b>	
Total	193	52,0	75	20,2	103	27,8	3,526 0,474

Na análise do diagnóstico laboratorial de hipotireoidismo primário (TSH elevado), foram estratificados os indivíduos com colesterol total normal (n = 296) e elevado (n = 76), e então foi selecionada aleatoriamente uma amostra de 49 indivíduos em cada grupo. Não houve associação estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ), entre a condição de hipotireoidismo primário e o colesterol total. (Tabela 17)

**Tabela 17. Distribuição dos indivíduos soropositivos para o HIV, segundo teste TSH e colesterol total, atendidos no laboratório do HCP, para coleta de carga viral para o HIV e/ou contagem de células CD4, no período de Agosto a Novembro de 2000.**

Hipotireoidismo Primário (TSH - )	Bioquímica				Total n
	Colesterol Total				
	Normal	Elevado			
	n	%	n	%	
Sim	03	30,0	07	70,0	10
Não	46	52,3	42	47,7	88
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>(50,0)</b>	<b>49</b>	<b>(50,0)</b>	<b>98</b>

$\chi^2 = 1,00$   $p = 0,316$

## 7 VERIFICAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O TIPO DE TRATAMENTO ANTIRETROVIRAL E OS POTENCIAIS FATORES DE CONFUSÃO ENCONTRADOS:

### 7.1 Da associação entre o tipo de tratamento antiretroviral e o colesterol total:

Embora não se tenha observado uma associação estatisticamente significativa entre o tipo de tratamento ARV e a faixa etária, o valor de  $p$  não dista muito do valor considerado como ponto de corte. A diferença na distribuição dos indivíduos por faixa etária nos diferentes grupos de tratamento ARV poderia distorcer a associação entre níveis de colesterol total e tipo de tratamento ARV, tornando-se desta forma necessário ajustar essa associação pela variável faixa etária. (Tabela 18)

**Tabela 18. Distribuição dos indivíduos soropositivos para o HIV, segundo a faixa etária e o tipo de tratamento ARV realizado, atendidos no laboratório do HCP, para coleta de carga viral para o HIV e/ou contagem de células CD4, no período de Agosto a Novembro de 2000.**

Tipo de tratamento ARV	Faixa etária				$\chi^2$	valor de $p$
	< 40 anos		>40 anos			
	n	%	n	%		
Virgem tratamento ARV	87	77,0	26	23,0		
Sem IP	78	70,9	32	29,1		
Com IP	87	64,0	49	36,0		
<b>Total</b>	<b>252</b>	<b>70,2</b>	<b>107</b>	<b>29,8</b>	<b>5,040</b>	<b>0,080</b>

## 7.2 Da associação entre o tipo de tratamento antiretroviral e os triglicerídeos:

Para a associação entre o tipo de tratamento ARV e o sexo, observou-se um valor de  $p$  limítrofe ( $p=0,052$ ). A diferença na distribuição dos indivíduos pelo sexo nos diferentes grupos de tratamento ARV poderia distorcer a associação entre níveis de triglicerídeos e tipo de tratamento ARV, tornando-se desta forma necessário ajustar essa associação pela variável sexo. (Tabela 19)

**Tabela 19. Distribuição dos indivíduos soropositivos para o HIV, segundo o sexo e o tipo de tratamento ARV realizado, atendidos no laboratório do HCP, para coleta de carga viral para o HIV e/ou contagem de células CD4, no período de Agosto a Novembro de 2000.**

Tipo de tratamento ARV	Sexo				$\chi^2$	valor de $p$
	Masculino		Feminino			
	n	%	n	%		
Virgem tratamento ARV	74	65,5	39	34,5		
Sem IP	80	72,7	30	27,3		
Com IP	107	79,3	28	20,7		
<b>Total</b>	<b>261</b>	<b>72,9</b>	<b>97</b>	<b>27,1</b>	<b>5,909</b>	<b>0,052</b>

Embora não se tenha observado uma associação estatisticamente significativa entre o tipo de tratamento ARV e a faixa etária, o valor de  $p$  não dista muito do valor considerado como ponto de corte. A diferença na distribuição dos indivíduos por faixa etária nos diferentes grupos de tratamento ARV poderia distorcer a associação entre os níveis dos triglicérides e o tipo de tratamento ARV, tornando-se desta forma necessário ajustar essa associação pela variável faixa etária. (Tabela 20)

**Tabela 20. Distribuição dos indivíduos soropositivos para o HIV, segundo a faixa etária e o tipo de tratamento ARV realizado, atendidos no laboratório do HCP, para coleta de carga viral para o HIV e/ou contagem de células CD4, no período de Agosto a Novembro de 2000.**

Tipo de tratamento ARV	Faixa etária				$\chi^2$	valor de $p$
	< 40 anos		>40 anos			
	n	%	n	%		
Virgem tratamento ARV	87	77,0	26	23,0		
Sem IP	78	70,9	32	29,1		
Com IP	87	64,4	48	35,6		
<b>Total</b>	<b>252</b>	<b>70,4</b>	<b>106</b>	<b>29,6</b>	<b>4,666</b>	<b>0,097</b>

A associação entre o tipo de tratamento ARV e a creatinina foi estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ), determinando a necessidade de ajustar a associação entre o tipo de tratamento ARV e os níveis de triglicérides pela creatinina. (Tabela 21).

**Tabela 21. Distribuição dos indivíduos soropositivos para o HIV, segundo os níveis de creatinina e o tipo de tratamento ARV realizado, atendidos no laboratório do HCP, para coleta de carga viral para o HIV e/ou contagem de células CD4, no período de Agosto a Novembro de 2000.**

Tipo de tratamento ARV	Creatinina				$\chi^2$	valor de $p$
	Normal		Elevada			
	n	%	n	%		
Virgem tratamento ARV	92	81,4	21	18,6		
Sem IP	87	79,1	23	20,9		
Com IP	89	65,9	46	34,1		
<b>Total</b>	<b>268</b>	<b>74,9</b>	<b>90</b>	<b>25,1</b>	<b>9,353</b>	<b>0,009</b>

**8 VERIFICAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE COLESTEROL TOTAL E TRIGLICERÍDEOS E O TIPO DE TRATAMENTO ANTIRETROVIRAL ESTRATIFICANDO PELOS POTENCIAIS FATORES DE CONFUSÃO ENCONTRADOS:**

## 8.1 Em relação ao colesterol total:

Observa-se maior percentual de indivíduos com colesterol total elevado entre os pacientes recebendo tratamento ARV com IP, tanto no grupo de indivíduos menores de 40 anos como no grupo de maiores de 40 anos, embora nos grupos a diferença não tenha sido estatisticamente significativa, devido talvez ao pequeno tamanho da amostra. (Tabela 22)

**Tabela 22. Análise estratificada por faixa etária e a associação entre os níveis de colesterol total e o tipo de tratamento ARV empregado.**

Faixa etária/tipo tratamento ARV	Colesterol total Normal	Colesterol total Elevado	c2	valor de p
<b>&lt; 40 anos</b>			5,139	0,077
Virgem tratamento ARV	77 (88,5%)	10 (11,5%)		
Sem IP	66 (84,6%)	12 (15,4%)		
Com IP	66 (75,9%)	21 (24,1%)		
Total	209 (82,9%)	43 (17,1%)		
<b>&gt; 40 anos</b>			1,420	0,492
Virgem tratamento ARV	20 (76,9%)	6 (23,1%)		
Sem IP	25 (78,1%)	7 (21,9%)		
Com IP	33 (67,3%)	16 (32,7%)		
Total	78 (72,8%)	29 (27,2%)		

## 8.2 Em relação aos triglicerídeos:

Observa-se maior percentual de indivíduos com níveis elevados de triglicerídeos entre os pacientes recebendo tratamento ARV com IP, tanto no sexo

masculino como no sexo feminino, sugerindo que essa associação ocorre independente do sexo. (Tabela 23)

**Tabela 23. Análise estratificada por sexo e a associação entre os níveis de triglicerídeos e o tipo de tratamento ARV empregado.**

<b>Sexo/tipo tratamento ARV</b>	<b>Triglicerídeos normais</b>	<b>Triglicerídeos limítrofes</b>	<b>Triglicerídeos elevados</b>	<b>c<sup>2</sup></b>	<b>valor de p</b>
<b>Masculino</b>				26,008	0,000
Virgem	48 (64,9%)	14 (18,9%)	12 (16,2%)		
tratamento ARV					
Sem IP	39 (48,8%)	22 (27,5%)	19 (23,8%)		
Com IP	34 (31,8%)	24 (22,4%)	49 (45,8%)		
Total	121 (46,3%)	60 (23,0%)	80 (30,6%)		
<b>Feminino</b>				8,976	0,062
Virgem	31 (79,5%)	5 (12,8%)	3 (7,7%)		
tratamento ARV					
Sem IP	23 (76,7%)	2 (6,7%)	5 (16,7%)		
Com IP	14 (50,0%)	7 (25,0%)	7 (25,0%)		
Total	68 (70,1%)	14 (14,4%)	15 (15,5%)		

Observa-se maior percentual de indivíduos com níveis elevados de triglicerídeos entre os pacientes recebendo tratamento ARV com IP, tanto no grupo de indivíduos menores de 40 anos como no de maiores de 40 anos, sugerindo que essa associação ocorre independente da faixa etária. (Tabela 24)

**Tabela 24. Análise estratificada por faixa etária e a associação entre os níveis de triglicerídeos e o tipo de tratamento ARV empregado.**

Faixa etária/tipo tratamento ARV	Triglicerídeos normais	Triglicerídeos limítrofes	Triglicerídeos elevados	c2	valor de p
<b>&lt; 40 anos</b>				16,843	0,002
Virgem tratamento ARV	64 (73,6%)	12 (13,8%)	11 (12,6%)		
Sem IP	45 (57,7%)	15 (19,2%)	18 (23,1%)		
Com IP	39 (44,8%)	17 (19,5%)	31 (35,6%)		
Total	148 (58,8%)	44 (17,4%)	60 (23,8%)		
<b>&gt; 40 anos</b>				18,821	0,001
Virgem tratamento ARV	15 (57,7%)	7 (26,9%)	4 (15,4%)		
Sem IP	17 (53,1%)	9 (28,1%)	6 (18,8%)		
Com IP	9 (18,8%)	14 (29,2%)	25 (52,1%)		
Total	41 (38,7%)	30 (28,3%)	35 (33,0%)		

Observa-se maior percentual de indivíduos com níveis elevados de triglicerídeos entre os pacientes recebendo tratamento ARV com IP, tanto no grupo de indivíduos com creatinina normal como no grupo com creatinina elevada, sugerindo que essa associação ocorre independente dos valores de creatinina. (Tabela 25)

**Tabela 25. Análise estratificada pela função renal (creatinina) e a associação entre os níveis de triglicerídeos e o tipo de tratamento ARV empregado.**

Creatinina/tipo tratamento ARV	Triglicerídeos normais	Triglicerídeos limítrofes	Triglicerídeos elevados	c2	valor de p
<b>Creatinina normal</b>				17,903	0,001
Virgem tratamento ARV	66 (71,7%)	16 (17,4%)	10 (10,9%)		
Sem IP	52 (59,8%)	17 (19,5%)	18 (20,7%)		
Com IP	38 (42,7%)	22 (24,7%)	29 (32,6%)		
Total	156 (58,2%)	55 (20,5%)	57 (21,3%)		
<b>Creatinina elevada</b>				14,258	0,007
Virgem tratamento ARV	13 (61,9%)	3 (14,3%)	5 (23,8%)		
Sem IP	10 (43,5%)	7 (30,4%)	6 (26,1%)		
Com IP	10 (21,7%)	9 (19,6%)	27 (58,7%)		
Total	33 (36,7%)	19 (21,1%)	38 (42,2%)		

## 9 VERIFICAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE COLESTEROL TOTAL E TRIGLICERÍDEOS E O TIPO DE TRATAMENTO ANTIRETROVIRAL

## AJUSTANDO PARA OS POTENCIAIS FATORES DE CONFUSÃO ATRAVÉS DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA

### 7.9.1 Em relação ao colesterol total:

Ajustando-se reciprocamente o efeito do tipo de tratamento ARV e a faixa etária verifica-se que as duas variáveis permanecem no modelo, sugerindo que existe uma associação independente com cada uma delas. (Tabela 26) (O valor da razão de verossimilhança para retirada de cada uma das variáveis do modelo foi: **Tipo de tratamento ARV**: razão de verossimilhança=6,093, grau de liberdade=2, valor de  $p=0,0475$ ; **Faixa etária**: razão de verossimilhança=3,398; grau de liberdade=1; valor de  $p=0,0653$ ).

**Tabela 26. Odds Ratio ajustado da associação entre Colesterol total, faixa etária e tipo de tratamento ARV**

VARIÁVEIS	Odds-ratio	IC 95%		valor de $p$
		Inferior	Superior	
<b>Faixa etária</b>				
< 40 anos	1,0000			
> 40 anos	1,6801	0,9735	2,8994	0,0624
<b>Tipo de Tratamento ARV</b>				
Virgem tratamento ARV	1,0000			
Tratamento sem IP	1,2255	0,5920	2,5370	0,5838
Tratamento com IP	2,1257	1,1033	4,0954	0,0242

## 9.2 Em relação aos triglicerídeos:

Para ajustar reciprocamente o efeito de cada uma das variáveis pelas demais através de regressão logística múltipla, transformou-se a variável dependente, i.e., níveis séricos de triglicerídeos em uma variável dicotômica: triglicerídeo normal/triglicerídeo anormal (triglicerídeo limítrofe + triglicerídeo elevado). Observa-se que todas as variáveis permaneceram no modelo final, sugerindo que a associação de cada variável com os níveis séricos de triglicerídeos ocorre independentemente das demais. (Tabela 27) (O valor da razão de vero-máximo-semelhança para retirada de cada uma das variáveis do modelo: **Tipo de tratamento ARV**: razão de vero-máximo-semelhança=21,335, grau de liberdade=2; valor de  $p=0,0000$  ; **Faixa etária**: razão de vero-máximo-semelhança=7,624, grau de liberdade=1, valor de  $p=0,0058$ ; **Creatinina**: razão de vero-máximo-semelhança=3,632, grau de liberdade=1, valor de  $p=0,0567$ ; **Sexo**: razão de vero-máximo-semelhança=9,074, grau de liberdade=1, valor de  $p=0,0026$ ).

**Tabela 27. Odds Ratio ajustado da associação entre Triglicerídeos, tipo de tratamento ARV, faixa etária, creatinina e sexo.**

VARIÁVEIS	Odds-ratio	IC 95%		valor de <i>p</i>
		Inferior	Superior	
<b>Tipo de tratamento ARV</b>				
Virgem tratamento ARV	1,0000			
Tratamento sem IP	1,6645	0,9406	2,9457	0,0802
Tratamento com IP	3,5287	2,0274	6,1417	0,0000
<b>Faixa etária</b>				
< 40 anos	1,0000			
> 40 anos	2,0044	1,2193	3,2951	0,0061
<b>Creatinina</b>				
Normal	1,0000			
Elevada	1,6775	0,9833	2,8619	0,0577
<b>Sexo</b>				
Feminino	1,0000			
Masculino	2,2360	1,3119	3,8110	0,0031

## 10 DISCUSSÃO

A HAART, uma combinação de pelo menos três tipos de drogas compreendendo inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos (ITRNN) e inibidores da protease (IP), é usada atualmente para controlar a replicação do HIV e o desenvolvimento da síndrome da imunodeficiência adquirida.

A partir de 1995, quando surgiram os primeiros relatos dos efeitos adversos do ritonavir, saquinavir e indinavir, primeiros representantes da classe dos IP, vários relatos na literatura (SULLIVAN & NELSON, 1997; HERRY e cols., 1997; HENGEL, WATTS & LENNOX, 1997; DUBÉ e cols., 1997; LO e cols., 1998; CARR & COOPER, 1998; VIRABEN & AQUILINA, 1998), têm despertado a atenção de que estas drogas têm estado associadas com uma síndrome de redistribuição anormal de gordura, podendo incluir elevação nos níveis de colesterol e triglicerídeos além de resistência à insulina. O mecanismo fisiopatológico pelo qual os IP induzem estas anormalidades lipídicas ainda é desconhecido. Uma hipótese recente é que os IP interferem em uma proteína humana homóloga, que estaria envolvida na regulação do metabolismo lipídico. Estas alterações metabólicas motivaram o surgimento de diversos estudos tentando associar a síndrome de redistribuição lipídica, hiperlipidemia e resistência à insulina, ao uso dos IP no esquema HAART. Infelizmente, a comparação entre estas investigações é difícil devido as diferenças na metodologia dos estudos, além da ausência de detalhes específicos do desenho e dos resultados (PENZAK & CHUCK, 2000).

As alterações metabólicas do HAART também podem estar presentes em pacientes recebendo regimes contendo ITRN, sem o uso de IP, particularmente com a estavudina, sugerindo que os IP podem não ser os únicos agentes ARV implicados nestas alterações. Corroborando com esta hipótese podemos citar o estudo de SAINT-MARC e cols., (1999), que encontrou um risco relativo de 1,95 de desenvolver redistribuição lipídica em grupo de pacientes recebendo estavudina quando comparado com zidovudina, após 14 meses de tratamento. Em um coorte envolvendo 277 participantes, MALLAL e cols., (2000), estudando a contribuição relativa de ITRN e IP como determinantes da perda de gordura em pacientes infectados pelo HIV, sugerem que os ITRN têm uma contribuição independente para a síndrome metabólica, mas os IP parecem ser os fatores predominantes e podem atuar sinergicamente com os ITRN. Os análogos nucleosídeos parecem predispor os indivíduos a uma perda de gordura lentamente progressiva, que é marcadamente acelerada quando um IP é combinada ao esquema ARV.

Neste estudo determinou-se e comparou-se os níveis de glicemia de jejum, colesterol total e triglicerídeos em três grupos de pacientes: um grupo de pacientes virgens de tratamento ARV e dois grupos em tratamento ARV há pelo menos seis meses. Nos indivíduos em tratamento ARV um grupo recebia IP e o outro não recebia esta classe de drogas. Foram também exploradas associações entre a glicemia de jejum, o colesterol total e os triglicerídeos com variáveis biológicas, comportamentais, bioquímicas e hormonais que representam potenciais fatores de confusão.

Com relação à glicose o percentual de indivíduos com aumento dos seus níveis foi pequeno (n=10) o que dificulta as comparações.

Observa-se uma maior frequência de indivíduos com níveis elevados de glicose (6,4%) no grupo de pacientes em tratamento ARV sem IP, ao passo que foi encontrada apenas 1,5% naqueles pacientes recebendo IP, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa. Há entretanto discordância destes achados quando comparados com os dados da literatura. MAUSS, WOLF & JAEGER (1999) descrevem aumento na frequência de hiperglicemia em homens recebendo terapia ARV combinada, com IP, quando comparada com regimes ARV sem estas drogas. TSIODRAS e cols., (2000) comentam num coorte histórico de 5 anos, em pacientes HIV positivos, antes e após a introdução da terapia ARV com IP, que os efeitos destas drogas nos níveis dos triglicerídeos e colesterol são muito mais frequentes e substanciais que as modificações nos níveis de glicose.

Na amostra, dos 372 pacientes, 113 (30,4%) eram virgens de tratamento ARV, e 246 (66,2%) estavam recebendo um regime combinado de drogas há pelo menos 6 meses, tempo este suficiente para experimentar as alterações metabólicas relacionadas ao tratamento ARV, uma vez que a elevação nos níveis de colesterol total e triglicerídeos associada ao uso de IP pode estar presente logo nas primeiras semanas após o início do tratamento (CHURCHILL e cols., 1998). Observa-se elevação nos níveis de colesterol total numa frequência de 27,2 % ( $p=0,026$ ) e nos de triglicerídeos de 41,5 % ( $p=0,000$ ) nos pacientes tratados com regimes ARV contendo IP. No que concerne os níveis de HDL, encontram-se resultados semelhantes nos dois grupos de pacientes em tratamento ARV.

Associação entre aumento nos níveis de colesterol total e triglicerídeos com tratamento ARV com IP também é referida por outros autores.

SEGERER e cols., (1999) em um estudo prospectivo com 239 pacientes descrevem a extensão e o curso do tempo dos efeitos dos IP nos níveis de lipídeos de 148 pacientes recebendo terapia ARV combinada, tríplice, incluindo IP, com um grupo controle de 91 pacientes recebendo dois análogos nucleosídeos. No grupo recebendo IP, os autores encontram um aumento estatisticamente significativo no colesterol total após 3, 6 e 12 meses ( $p \leq 0,001$ ,  $p \leq 0,001$  e  $p \leq 0,001$  respectivamente) comparado com os níveis de base antes do início do tratamento ARV e um aumento de 25,5% ( $p = 0,001$ ) nos níveis de triglicerídeos após 3 meses de início do tratamento. Não ocorrem modificações nos níveis de lipídeos no grupo controle. CARR e cols., (1999) descrevem num coorte, estudo com 113 pacientes recebendo terapia ARV com IP e 45 pacientes infectados pelo HIV, virgens de terapia ARV com IP, com duração média de 21 meses. Os autores encontram no início do estudo uma prevalência de hiperlipidemia de 74% no grupo tratado com IP e de 28% nos pacientes virgens de tratamento ARV com IP. Relatam ainda intolerância à glicose em 16% e diabetes melitus em 7% no primeiro grupo. Não há diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ao longo do estudo. ROBERTS e cols., (1999) relatam aumento nos níveis de colesterol total e triglicerídeos em pacientes recebendo IP 48 semanas após o início do tratamento ARV, mas sem haver modificações significantes nos níveis de HDL. DONG e cols., (1999) relatam também estudo que descreve uma grande frequência de mulheres recebendo regime HAART, contendo IP, apresentando modificações na forma do corpo e com níveis elevados de lipídeos séricos, associados a aumento do risco para doença cardiovascular, quando comparadas a um grupo similar de mulheres recebendo esquema HAART, mas sem queixas de modificações corporais.

Uma das características que diferencia este estudo da maioria dos trabalhos até então relatados na literatura é o fato de terem sido analisados os potenciais fatores de confusão que poderiam determinar hiperlipidemia, como diabetes melitus, hipotireoidismo primário, insuficiência renal e síndrome nefrótica, sendo estes recomendados pelo NCEP III, além de sexo, faixa etária e prática de exercícios.

Quanto ao colesterol total, as variáveis sexo, prática de exercícios, nível de glicose, nível de creatinina, proteinúria e aumento do TSH, não se mostraram associadas com o aumento de seus níveis séricos, parecendo não ter havido interferência desses fatores sobre os resultados encontrados. Ao ajustar-se reciprocamente os efeitos do tipo de tratamento ARV e faixa etária, verificou-se que persiste a associação do nível de colesterol total com ambas as variáveis.

Em relação aos triglicerídeos não verificou-se associação entre aumento de seus níveis séricos com as variáveis prática de exercícios, nível de glicose, proteinúria e aumento do TSH. Quando ajustou-se reciprocamente o efeito do tipo de tratamento ARV, sexo, faixa etária, nível de creatinina, observou-se que a associação dos níveis dos triglicerídeos com cada uma delas ocorreu independentemente das demais.

PERIARD e cols., (1999) em estudo prospectivo avaliam apenas a influência de sinais clínicos sugestivos de nefropatia ou hipotireoidismo em pacientes recebendo terapia ARV com IP. Não encontram associação entre os níveis plasmáticos de lipídeos com os níveis de TSH, nem com quadro clínico de nefropatia, concluindo ser pouco provável que síndrome nefrótica ou hipotireoidismo possam ter induzido às anormalidades lipídicas observadas, corroborando com os achados deste estudo.

As informações relacionadas a dieta não puderam ser analisadas no estudo, a despeito de ter-se empregado o recordatório da dieta das 24 horas, no momento da coleta de sangue e, desta forma, não foi possível determinar a potencial contribuição dos hábitos alimentares no aumento dos níveis plasmáticos dos lipídeos observados em alguns indivíduos no período estudado.

Considerando o perfil de anormalidades metabólicas associadas e o número de anos durante os quais os pacientes soropositivos para o HIV estarão expostos a terapia ARV, é possível antecipar um importante impacto da hiperlipidemia na saúde destes indivíduos (MAGRO, 2000).

Os achados deste estudo apontam para a necessidade de monitoramento contínuo dos pacientes soropositivos para o HIV em terapia ARV, principalmente aqueles em uso de IP, para correção quando possível das alterações metabólicas, tentando atenuar os seus efeitos deletérios sobre a saúde destes indivíduos. Os achados recomendam a realização de estudos de coorte, bem controlados, para avaliação dos efeitos destes transtornos por períodos mais longos.

## 11 CONCLUSÃO E SUGESTÕES

### **Conclui-se:**

- Há associação entre níveis elevados de colesterol total e triglicerídeos e o tratamento ARV com IP, independentemente dos outros fatores considerados: sexo, faixa etária, prática de exercícios, nível de glicose, nível de creatinina, proteinúria e aumento do TSH.

### **Sugere-se:**

- Monitorar os indivíduos soropositivos para o HIV em tratamento ARV, principalmente em uso de IP, com o objetivo de intervir quando possível e atenuar os efeitos deletérios das alterações metabólicas sobre a saúde destes indivíduos.
- Realização de outros estudos com maior tamanho de amostra, permitindo avaliar adequadamente a possível associação entre glicemia e tratamento ARV.
- Realização de estudos de coorte, bem controlados, para avaliação dos efeitos destes transtornos por períodos mais longos.

## 12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e Documentação-Referências-Elaboração. Rio de Janeiro, ago 2000.

BANDEIRA, F., MACEDO, G., CALDAS, G., GRIZ, L., FARIA, M. Diabetes Mellitus Tipo 2. In. \_\_\_\_\_ - Endocrinologia – Diagnóstico e Tratamento. 1ª ed. Rio de Janeiro, MEDSI, 1998. p. 151-161.

BARTLETT, J. G. Efeitos tóxicos dos anti-retrovirais. The Hopkins HIV Report. v. 11, n. 6, p. 2-12, nov 1999.

BARTLETT, J. G. Protease Inhibitors for HIV Infection. Annals of Internal Medicine. v. 124, n. 12, p. 1086-1088, june 1996.

BEHRENS, G., SCHMIDT, H., MEYER, D., STOLL, M., SCHMIDT, R. E. Vascular complications associated with use of HIV protease Inhibitors. The Lancet. v. 351, p. 1958-1960, june 1998.

BEHRENS, G. M. N., STOLL, M., SCHMIDT, R. E. Lipodystrophy syndrome in HIV infection: What is it, what causes it and how can it be managed? Drug Safety. v. 23, n. 1, p. 57-76, july 2000.

BENSON, J. O., MCGHEE, K., COPLAN, P., GRUNFELD, C., ROBERTSON, M., BRODOVICZ, K. G., SLATER, E. Fat redistribution in indinavir-treated patients with HIV infection: A Review of postmarketing cases. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. v.25, n. 2, p. 130-139, june 2000.

BIREME- Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. – Normas para a Apresentação de Dissertações e Teses. Unidade de Acesso às Bases de Dados. São Paulo, 1990.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV – 2002/2003. Brasília, 2002. 39 p.

BRINKMAN, K., SMEITINK, J. A., ROMIJN, J. A., Reiss, P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *The Lancet*, England, v. 354, p. 1112-1115, sep 1999.

CARPENTER, C. C. J., FISCHL, M. A., HAMMER, S. M., HIRSCH, M. S., JACOBSEN, D. M., KATZENSTEIN, D. A., MONTANER, J. S. G., RICHMAN, D. D., SAAG, M. S., SCHOOLEY, R. T., THOMPSON, M. A., VELLA, S., YENI, P. G. M., VOLBERDING, P. A. Terapia Anti-retroviral para infecção pelo HIV em 1998. *JAMA*. v. 280, n. 1, p. 78-86, july 1998.

CARR, A., SAMARAS, K., CHISHOLM, D. J., COOPER, D. A. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *The Lancet*. v. 351, p. 1881-1883, june 1998.

CARR, A., COOPER, D. A. Lipodystrophy Associated with an HIV-Protease inhibitor. *The New England Journal of Medicine*. v. 339, p. 1296, oct 1998.

CARR, A., SAMARAS, K., THORISDOTTIR, A., KAUFMANN, G. R., CHISHOLM, D. J., COOPER, D. A. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hiperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *The Lancet*. v. 353, p. 2093-2099, june 1999.

CHEQUER, P., SUDO, E., VITÓRIA, M. A. A., CUNHA, C., VELOSO, V. G. Impacto da Terapia Anti-Retroviral. Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/assistencia/impacto-revisoes>>. Acesso em: 07/05/2000.

CHURCHILL, D. R., PYM, A. S., BABIKER, A. G., BACK, D. J., WEBER, J. N. Hyperlipidaemia following treatment with protease inhibitors in patients with HIV-1 Infection. *Journal Clinical Pharmacology*. v. 46, n. 5, p. 518-519, 1998.

CLAXTON, A. J., JACOBS JR, D. R., IRIBARREN, C., WELLES, S. L., SIDNEY, S., FEINGOLD, K. R. Association Between Serum Total Cholesterol and HIV Infection in a High-Risk Cohort of Young Men. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*. v. 17, n. 1, p. 51-57, jan 1998.

CLEEMAN, J. I. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. v. 285, n. 19, may 2001.

DONG, K. L., BAUSSERMAN, L. L., FLYNN, M. M., DICKINSON, B. P., FLANIGAN, T. P., MILENO, M. D., TASHIMA, K. T., CARPENTER, C. C. J. Changes in Body Habitus and Serum Lipid Abnormalities in HIV-Positive Women on Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. v. 21. n. 2, p. 107-113, june 1999.

DUBÉ, M. P., JOHNSON, D. L., CURRIER, J. S., LEEDOM, J. M. Protease inhibitor-associated hyperglycaemia. *The Lancet*. v. 350, p. 713-714, sep 1997.

ENGELSON, E. S., KOTLER, D. P., TAN, Y., AGIN, D., WANG, J., PIERSON Jr, R. N., HEYMSFIELD, S. B. Fat distribution in HIV-infected patients reporting truncal enlargement quantified by whole-body magnetic resonance imaging. *American Journal Clinical of Nutrition*. v. 69, p. 1162-1169, 1999.

ERIKSSON, U., OPRAVIL, M., AMANN, F. W., SCHAFFNER, A. Is treatment with ritonavir a risk factor for myocardial infarction in HIV-infected patients? *AIDS*. v. 12, n. 15, p. 2079-2080, 1998.

FLYNN, T. E., BRICKER, L. A. Myocardial infarction in HIV-Infected men receiving protease inhibitors. *Annals of Internal Medicine*. v. 131, n. 7, p. 548, oct 1999.

FRIEDL, A. C., JOST, C. H. A., SCHALCHER, C., AMANN, F. W., FLEPP, M., JENNI, R., LINKA, A., Weber, R. Acceleration of confirmed coronary artery disease among HIV-infected patients on potent antiretroviral therapy. *AIDS*. v. 14, n. 17, p. 2790-2792, 2000.

GARG, ABHIMANYU. Lipodystrophies. The American Journal of Medicine. v. 108, p. 143-152, feb 2000.

GERVASONI, C., RIDOLFO, A. L., TRIFIRÒ, G., SANTAMBROGIO, S., NORBIATO, G., MUSICCO, M., CLERICI, M., GALLI, M., MORONI, M. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. AIDS. v. 13, n. 4, p. 465-471, 1999.

GRUNFELD, C., KOTLER, D. P., HAMADEH, R., TIERNEY, A., WANG, J., PIERSON, R. N. Hypertriglyceridemia in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. The American Journal of Medicine. v. 86, p. 27-31, jan 1989.

GRUNFELD, C., PANG, M., DOERRLER, W., SHIGENAGA, J. K., JENSEN, P., FEINGOLD, K. R. Lipids, Lipoproteins, Triglyceride Clearance, and Cytokines in Human Immunodeficiency Virus Infection and the Acquired Immunodeficiency Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology e Metabolism. v. 74, n. 5, p. 1045-1052, may 1992.

HADIGAN, C., MEIGS, J. B., CORCORAN, C., RIETSCHER, P., PIECUCH, S., BASGOZ, N., DAVIS, B., SAX, P., STANLEY, T., WILSON, P. W. F., D'AGOSTINO, R. B., GRINSPOON, S. Metabolic Abnormalities and Cardiovascular Disease Risk Factors in Adults with Human Immunodeficiency Virus Infection and Lipodystrophy. Clinical Infectious Diseases. v. 32, p. 130-139, jan 2001.

HELLERSTEIN, M. K., GRUNFELD, C., WU, K., CHRISTIANSEN, M., KAEMPFER, S., KLETKE, C., SHACKLETON, C. H. L. Increased De Novo Hepatic Lipogenesis in Human Immunodeficiency Virus Infection. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. v. 76, n. 3, p. 559-565, 1993.

HENGEL, R. L., WATTS, N. B., LENNOX, J. L. Benign symmetric lipomatosis associated with protease inhibitors. The Lancet. v. 350, p. 1596, nov 1997.

HENRY, K., MELROE, H., HUEBSCH, J., HERMUNDSON, J., LEVINE, C., SWENSEN, L., DALEY, J. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *The Lancet*. v. 351, p. 1328, may 1998.

HENRY, K., MELROE, H., HUEBSCH, J., HERMUNDSON, J., SIMPSON, J. Atorvastatin and gemfibrozil for protease-inhibitor-related lipid abnormalities. *The Lancet*. v. 352, p. 1031-1032, sep 1998.

HERRY, I., BERNARD, L., TRUCHIS, P., PERRONE, C. Hypertrophy of the Breasts in a Patient Treated with Indinavir. *Clinical Infectious Diseases*. v. 25, n. 4, p. 937-938, oct 1997.

IONESCU, G., KOTLER, D. P., ENGELSON, E. S., AGIN, D., INADA, Y. Serum Complement Components in HIV-Infected Individuals With and Without Fat Redistribution (Lipodystrophy). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. v. 25, n. 4, p. 370-371, dec 2000.

KARMOCHKINE, M., RAGUIN, G. Severe coronary disease in a young HIV-infected man with no cardiovascular risk factor who was treated with indinavir. *AIDS*. v. 12, p. 2499, 1998.

KERÉVEUR, A., CABBILLAU, M., KAZATCHKINE, M., MOATTI, N. Anomalies lipoprotéiniques au cours de l'infection par le VIH. *Annales de Médecine Interne*. v. 147, n. 5, p. 333-343, 1996.

KHANLOU, H., ADAIR, M., FARTHING, C. Reduction of Buffalo Hump by Switching to Amprenavir in an HIV-Infected patient. *Archives of Internal Medicine*. v. 160, n. 22, p. 3499-3500, dec 2000.

KOPPEL, K., BRATT, G., ERIKSSON, M., SANDSTRÖM, E. Serum lipid levels associated with increased risk for cardiovascular disease is associated with highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-1 infection. *International Journal of STD & AIDS*. v. 11, n. 7, p. 451-455, july 2000.

LENHARD, J. M., FURFINE, E. S., JAIN, R. G., ITTOOP, O., ORBAND-MILLER, L. A., BLANCHARD, S. G., PAULIK, M. A., WEIEL, J. E. HIV protease inhibitors block adipogenesis and increase lipolysis in vitro. *Antiviral Research*, v. 47, n. , p. 121-129, apr 2000.

LENHARD, J. M., CROOM, D. K., WEIEL, J. E., WINEGAR, D. A. HIV Protease Inhibitors Stimulate Hepatic Triglyceride Synthesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. v. 20, n. 12, p. 2625-2629, dec 2000.

LIPSKY, J. J. Abnormal fat accumulation in patients with HIV-1 infection. *The Lancet*. v. 351, p. 847-848, mar 1998.

LO, J. C., MULLIGAN, K., TAI, V. W., ALGREN, H., SCHAMBELAN, M. "Buffalo Hump" In men with HIV-1 Infection. *The Lancet*. v. 351, p. 867-870, mar 1998.

MAGRO, D. O., MORAES, M. J., MOREIRA-FILHO, D. C., PEDRO, R. J. Lipodistrofia e dislipidemia na infecção pelo HIV/AIDS – Uma breve revisão. *Jornal Brasileiro de AIDS*. v. 1, p. 14-18, jan/fev/mar 2000.

MALLAL, S. A., JOHN, M., MOORE, C. B., JAMES, I. R., McKINNON, E. J., Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS*. v. 14, n. 10, p. 1309-1316, 2000.

MARTÍNEZ, E., CONGET, I., LOZANO, L., CASAMITJANA, R., GATELL, J. M. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS*. v. 13, n. 7, p. 805-810, 1999.

MAUSS, S., WOLF, E., JAEGER, H. Impaired Glucose Tolerance in HIV-Positive Patients Receiving and Those Not Receiving Protease Inhibitors. *Annals of Internal Medicine*. v. 130, n. 2, p. 162-163, jan 1999.

MILLER, J., CARR, A., SMITH, D., EMERY, S., LAW, M. G., GREY, P., COOPER, D. A. Lipodystrophy following antiretroviral therapy of primary HIV infection. *AIDS*. v. 14, n. 15, p. 2406-2407, 2000.

MILLER, K. D., JONES, E., YANOVSKI, J. A., SHANKAR, R., FEUERSTEIN, I., FALLON, J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *The Lancet*. v. 351, p. 871-875, mar 1998.

MONSUEZ, J. J., GALLET, B., ESCAUT, L., VAYRE, F., CHARNIOT, J. C., PULIK, M., MERAD, M., MINOZZI, C., SLAMA, M., WEBER, S., VITTECOQ, D. Clinical outcome after coronary events in patients treated with HIV-protease inhibitors. *European Heart Journal*. v. 21, n. 24, p. 2079-2080, dec 2000.

MURILLAS, J., MARTÍN, T., RAMOS, A., PORTERO, J. L. Atorvastatin for protease inhibitor-related hyperlipidaemia. *AIDS*. v. 13, n. 11, p. 1424-1425, 1999.

PENZAK, S. R., CHUCK, S. K. Hyperlipidemia Associated with HIV Protease Inhibitor Use: Pathophysiology, Prevalence, Risk Factors and Treatment. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. v. 32, n. 2, p. 111-123, 2000.

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, n. 9, p. 1066-1071, 2000.

PERIARD, D., TELENTI, A., SUDRE, P., CHESEAU, J. J., HALFON, P., REYMOND, M. J., MARCOVINA, S., GLAUSER, M. P., NICOD, P., DARIOLI, R., MOOSER, V. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. *Circulation*, v. 100, n. 7, p. 700-705, aug 1999.

POLO, R., VERDEJO, J., MARTINEZ-RODRIGUEZ, S., MADRIGAL, P., GONZALEZ-MUÑOZ, M. Lipoatrophy, Fat accumulation, and Mixed Syndrome in Protease Inhibitor-Naive HIV-Infected Patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. v. 25, n. 3, p. 284-285, nov 2000.

POLSKY, B. W., CLUMECK, N. Antiviral Therapy. In. \_\_\_\_\_ - HIV and AIDS. London, 1996, p. 26-2.

ROBERTS, A. D., MUESING, R. A., PARENTI, D. M., HSIA, J., WASSERMAN, A. G., SIMON, G. L. Alterations in Serum Levels of Lipid and Lipoproteins with

Indinavir Therapy for Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Clinical Infectious Diseases*. v. 29, p. 441-443, aug 1999.

ROUQUAYROL, M. Z., ALMEIDA, N. F. Desenhos de Pesquisa em Epidemiologia. In. \_\_\_\_\_ - Epidemiologia e Saúde. 5<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro, MEDSI, 1999. p. 149-170.

SAFRIN, S., GRUNFELD, C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS*. v. 13, n. 18, p. 2493-2505, 1999.

SAINT-MARC, T., TOURAINÉ, J.-L. The effects of discontinuing stavudine therapy on clinical and metabolic abnormalities in patients suffering from lipodystrophy. *AIDS*. v. 13, n. 15, p. 2188-2189, 1999.

SAINT-MARC, T., PARTISANI, M., POIZOT-MARTIN, I., BRUNO, F., ROUVIERE, O., LANG, J.-M., GASTAUT, J.-A., TOURAINÉ, J.-L. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS*. v. 13, n.13, p.1659-1667, 1999.

SEGERER, S., BOGNER, J. R., WALLI, R., LOCH, O., GOEBEL, F.-D. Hyperlipidemia under Treatment with Proteinase Inhibitors. *Infection*. v. 27, n. 2, p. 77-81, 1999.

SPRINZ, E. Drogas Anti-Retrovirais. In: SPRINZ, E., FINKELSZTEJN, A. Rotinas em HIV e AIDS. Porto Alegre. Artes Médicas Sul, 1999. p. 55-69.

SULLIVAN, A. K., NELSON, M. R. Marked Hyperlipidaemia on ritonavir therapy. *AIDS*. v. 11, n. 7, p. 938-939, june 1997.

TSIODRAS, S., MANTZOROS, C., HAMMER, S., SAMORE, M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: A 5-year cohort study. *Archives of Internal Medicine*, v. 160, n.13, p. 2050-2056, july 2000.

VELLA, S., FLORIDIA, M. Antiviral Therapy. In: POLSKY, B. W., CLUMECK, N. - HIV and AIDS. cap. 26, p. 26-1 – 26-10, 1999.

VIRABEN, R., AQUILINA, C. Indinavir-associated lipodystrophy. AIDS. v. 12, n. 6, p. 37-39, 1998.

WANKE, C. A. Epidemiological and clinical aspects of the metabolic complications of HIV infection. The fat redistribution syndrome. AIDS. v. 13, n. 11, p. 1287-1293, 1999.

WOOD, A. J. J. HIV-Protease Inhibitors. The New England Journal of Medicine. v. 338, n. 18, p.1281-1292, apr 1998.

## 13 ANEXOS

### 13.1 ANEXO 1

#### QUESTIONÁRIO

1- NOME: \_\_\_\_\_

2- QUAL A SUA IDADE HOJE? \_\_\_\_\_

3-QUAL A DATA DE SEU NASCIMENTO? \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

4- SEXO                    M        (1)                    F        (2)

5- QUAL O SEU ESTADO        SOLTEIRO        (1)                    CASADO        (2)  
CIVIL NO MOMENTO?

   VIÚVO        (3)                    DIVORCIADO        (4)

6-QUAL A CIDADE ONDE VOCÊ MORA NO MOMENTO?

7- HÁ QUANTO TEMPO VOCÊ SABE SER  
PORTADOR DO VÍRUS HIV? (MESES) \_\_\_\_\_

8- VOCÊ USA ALGUM MEDICAMENTO                    SIM        (1)        NÃO        (2)  
PARA TRATAR A INFECÇÃO PELO HIV?

9- QUAIS DESSES MEDICAMENTOS ABAIXO, PARA TRATAR A INFECÇÃO PELO HIV, VOCÊ ESTÁ TOMANDO NO MOMENTO?

SIM (1) NÃO (2) NÃO SABE INFORMAR (3)

AZT	DDI	DDC
D4T	3TC	EFAVIRENZ
NEVIRAPINA	INDINAVIR	RITONAVIR
SAQUINAVIR	NELFINAVIR	AMPRENAVIR

10- HÁ QUANTO TEMPO VOCÊ ESTÁ TOMANDO ESTES MEDICAMENTOS QUE CITOU ACIMA? (MESES)

NÃO SE APLICA (999)

AZT	DDI	DDC
D4T	3TC	EFAVIRENZ
NEVIRAPINA	INDINAVIR	RITONAVIR
SAQUINAVIR	NELFINAVIR	AMPRENAVIR

11- NO TOTAL, QUANTOS COMPRIMIDOS VOCÊ TOMA POR DIA EM RELAÇÃO AOS MEDICAMENTOS QUE ESTÁ USANDO PARA TRATAR O HIV?

12- QUANTAS VEZES POR DIA VOCÊ TOMA ESTES MEDICAMENTOS?

13- NAS ÚLTIMAS DUAS SEMANAS, VOCÊ DEIXOU DE TOMAR ALGUM DESTES MEDICAMENTOS?

SIM (1) NÃO (2)

14- SE SIM, QUANTOS COMPRIMIDOS VOCÊ DEIXOU DE TOMAR NA ÚLTIMA VEZ?

15- QUANTAS VEZES VOCÊ DEIXOU DE TOMAR ESSES MEDICAMENTOS NAS ÚLTIMAS DUAS SEMANAS?

16- A FARMÁCIA DO HOSPITAL CORREIA PICANÇO CONFIRMA QUE O PACIENTE TENHA PEGO MEDICAÇÃO ANTIRETROVIRAL REGULARMENTE NOS ÚLTIMOS 6 MESES?

SIM (1) NÃO (2)

17- VOCÊ ERA PORTADOR DA DOENÇA QUE PROVOCA AUMENTO DE AÇÚCAR NO SANGUE, TAMBÉM CONHECIDA COMO DIABETES MELITUS, ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO PARA INFECÇÃO PELO HIV?

SIM (1) NÃO (2) IGNORADO (3)

18- VOCÊ TINHA PROBLEMA DE AUMENTO DE GORDURA NO SANGUE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO PARA A INFECÇÃO PELO HIV?

SIM (1) NÃO (2) IGNORADO (3)

19- HÁ QUANTAS HORAS VOCÊ FEZ SUA ÚLTIMA REFEIÇÃO?

20- VOCÊ TOMOU ALGUMA BEBIDA ALCÓOLICA NAS ÚLTIMAS 24 HORAS?

SIM (1) NÃO (2)

21- VOCÊ PRATICA ALGUM TIPO DE EXERCÍCIO OU ATIVIDADE FÍSICA  
REGULARMENTE?

SIM (1) NÃO (2)

22-QUAL O TIPO DE EXERCÍCIO OU ATIVIDADE FÍSICA QUE VOCÊ  
PRATICA?

23-QUANTAS VEZES POR SEMANA VOCÊ PRATICA ESTES EXERCÍCIOS OU  
ATIVIDADES FÍSICAS?

(1) 1 VEZ

(2) 2 VEZES

(3) 3 VEZES

(4) 4 OU MAIS VEZES

24- QUANTOS MINUTOS VOCÊ GASTA, EM MÉDIA, QUANDO PRATICA  
ESTES EXERCÍCIOS OU ATIVIDADES FÍSICAS?

25- IMC=

PESO = \_\_\_\_\_

ALTURA = \_\_\_\_\_

26- GLICEMIA DE JEJUM=

\_\_\_\_\_

27- COLESTEROL TOTAL=

\_\_\_\_\_

28- HDL=

\_\_\_\_\_

29- LDL=

\_\_\_\_\_

30- TRIGLICERÍDEOS=

\_\_\_\_\_

31- URÉIA=

\_\_\_\_\_

32- CREATININA=

\_\_\_\_\_

33- TSH=

\_\_\_\_\_

34- LAB-STIK=

Positivo

1-

Negativo

2-

35- RELAÇÃO: ALBUMINA/CREATININA URINÁRIA=

36- SITUAÇÃO ATUAL EM RELAÇÃO AO TRATAMENTO ANTIRETROVIRAL:

- (1) NÃO USA MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRAIS
- (2) TERAPIA COMBINADA SEM IP
- (3) TERAPIA COMBINADA COM IP
- (4) OUTRAS ASSOCIAÇÕES

## 13.2 TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu, paciente, abaixo assinado, atendido no Hospital Correia Picanço e portador de infecção por HIV, concordo em participar, voluntariamente, desta pesquisa que tem o objetivo de avaliar através de exames de sangue o nível de açúcar e gordura no meu sangue.

Admito ter sido esclarecido sobre as perguntas que serão feitas e do procedimento no qual será retirado uma amostra de sangue de uma veia, além da realização de um exame de urina. Fui também informado dos benefícios que esta pesquisa poderá trazer para mim. Admito ainda que todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico responsável por esta pesquisa.

Fui informado de que nenhum outro procedimento será realizado, além da coleta de sangue, a qual eu já faria, para dosagem da carga viral para HIV e/ou contagem de células CD4, já solicitados previamente pelo meu médico assistente, e de um exame de urina. Apenas serão feitas algumas perguntas e exames laboratoriais que não irão modificar o tratamento indicado para o meu caso.

Fui informado também que, quando da apresentação dos resultados da pesquisa, não serão revelados dados que possam me identificar como participante da mesma.

Visto que nada tenho contra a pesquisa, concordo em participar, assinando o presente termo de consentimento.

Recife, \_\_/\_\_/\_\_

\_\_\_\_\_  
ASSINATURA DO PACIENTE

\_\_\_\_\_  
TESTEMUNHA

\_\_\_\_\_  
TESTEMUNHA

\_\_\_\_\_  
PACIENTE: \_\_\_\_\_

TESTEMUNHA: \_\_\_\_\_

TESTEMUNHA: \_\_\_\_\_

### **13.3 SIGLAS E ABREVIATURAS UTILIZADAS NO TEXTO**

ABC - Abacavir

ADA – Associação Americana de Diabetes

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

APV - Amprenavir

AZT - Zidovudina

CCS - Centro de Ciências da Saúde

CD4 – Antígeno de membrana do linfócito T auxiliar ou T4

COMUT - Programa de Comutação Bibliográfica

D4T - Estavudina

DEXA - Dual energy x-ray absorptiometry

ddC - Zalcitabina

ddl - Didanosina

DLV - Delavirdina

DM - Diabetes Melitus

DNA - Ácido Desoxirribonucléico

EFV - Efavirenz

HAART - Highly Active Antiretroviral Therapy

HCP - Hospital Correia Picanço

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

IDV - Indinavir

IMC - Índice de Massa Corpórea

IMIP - Instituto Materno-Infantil de Pernambuco

IP - Inibidor da Protease

ITRN - Inibidores da Transcriptase Reversa análogos de Nucleosídeos

ITRNN - Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Nucleosídeos

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

NCEP - National Cholesterol Education Program

NFV - Nelfinavir

NVP - Nevirapina

RNA - Ácido Ribonucléico

RTV - Ritonavir

SAQ – Saquinavir

SPSS – Statistical Package Social Science

TSH – Hormônio Estimulante da Tiróide

UFPE - Universidade Federal de Pernambuco

VLDL – Lipoproteína de muito-baixa-densidade

3TC – Lamivudina