

Fatores de Risco Cardiovascular em Pacientes Portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)

Artigo
Original

3

Cardiovascular Risk Factors in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV)

*Lorena dos Santos Marreto Rimolo, Carlos Augusto Cardozo, Evandro Tinoco Mesquita, Thiago dos Santos Marreto Rimolo**

Objetivo: Avaliar alterações no perfil metabólico em pacientes VIH+, correlacionadas ou não com o aumento do risco para doenças cardiovasculares.

Métodos: Avaliados 58 pacientes do Núcleo de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida do Hospital Universitário Antônio Pedro, portadores do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1), com acompanhamento ambulatorial há pelo menos seis meses ou com diagnóstico dessa infecção nesse período. Foram realizados exames para avaliar: perfil lipídico, glicemia de jejum, TOT (teste de tolerância à glicose), TGO, TGP, creatinina, dosagem de hormônios tireoideanos (TSH, T4L), PCRus, carga viral, relação CD4/CD8 e leucograma. Também realizados: eletrocardiograma, ecocardiograma transtorácico e Doppler de carótida.

Resultados: Ao eletrocardiograma, a alteração mais comum foi a de repolarização ventricular difusa (ARV); apenas 1 paciente apresentou, ao ecocardiograma: aumento de VE, hipocinético, com disfunção de moderada a importante; hipocinesia septo-apical, com função sistólica no limite inferior da normalidade. Houve alterações quanto ao perfil lipídico dos pacientes VIH+, como aumento dos triglicerídeos (TGL) e do colesterol total, diminuição do col-HDL, aumento da glicemia de jejum e TOT; muitas dessas alterações não cederam com o uso de medicamentos específicos, sendo necessário substituir a medicação anti-retroviral.

Conclusões: Os achados evidenciaram alterações metabólicas nos pacientes soropositivos, comparando-se os valores iniciais com os valores observados cerca de um ano após, demonstrando que houve um aumento considerável durante esse tempo de seguimento. Em relação ao eletrocardiograma,

Objective: To evaluate changes in the metabolic profiles of HIV+ patients, whether related or not to increased risks of cardiovascular diseases.

Methods: Fifty eight patients were evaluated at the AIDS Center of the Antônio Pedro University Hospital, Infected with the Type I human immunodeficiency virus (HIV-1), with at least six months out-patient monitoring or diagnosed during this period. Examinations evaluated the: lipids profile, fasting glycemia, TOT (glucose tolerance test), TGO, TGP, creatinine, thyroid hormone dosage (TSH, FT4), CRP level, viral load, CD4/CD8 ratio and leucogram, in addition to electrocardiograms, transthoracic echocardiograms and carotid Doppler tests.

Results: The most common alteration to the electrocardiograms was a diffusing ventricular repolarization, with only one patient presenting an alteration to the echocardiogram: an increase in the left ventricle; hypokinesia, with moderate to important dysfunction; septo-apical hypokinesia with systolic function at the lower limit of normality. There were significant alterations to the lipids profiles of HIV+ patients, with increases in the triglycerides and total cholesterol, a reduction in the HDL-C, with an increase in fasting glycemia and TOT, many of which had not responded to specific medications, requiring the substitution of the antiretroviral drugs.

Conclusion: The findings indicated metabolic alterations in the seropositive patients, comparing the initial values with the values observed around a year later, demonstrating considerable increases in values during this monitoring period. With regard to the electrocardiograms, transthoracic

*Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Antonio Pedro - Universidade Federal Fluminense – UFF (RJ)

ecocardiograma transtorácico e Doppler de carótidas, a maioria dos pacientes não apresentou quaisquer alterações que evidenciassem um aumento do risco cardiovascular.

Palavras-chave: Alterações metabólicas, Alterações cardiovasculares, Infecção pelo VIH

echocardiograms and carotid Doppler tests, most of the patients did not present any alterations indicating increased cardiovascular risks.

Keywords: Metabolic alterations, Cardiovascular alterations, HIV Infection

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) foi reconhecida primeiramente nos Estados Unidos, no verão de 1981, quando foram relatados, em Los Angeles, cinco casos inexplicáveis de pneumonia causada por *Pneumocystis carinii* e vinte e seis casos, em New York e Los Angeles, de sarcoma de Kaposi em homossexuais masculinos, previamente saudáveis. Seguiu-se, em 1984, o reconhecimento do VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana) como agente etiológico desta síndrome¹.

Considerando-se o perfil lipídico no portador de VIH, levantou-se a questão de que pudesse apresentar condição pró-aterogênica, com níveis aumentados de triglicérides (TGL) e níveis diminuídos de HDL.

O objetivo deste trabalho foi avaliar alterações no perfil metabólico em pacientes VIH+, correlacionadas ou não com o aumento do risco para doenças cardiovasculares.

De acordo com um artigo publicado pela Universidade de Wiscosin (Madison, USA), os inibidores da protease, utilizados na terapia anti-retroviral, estão associados com anormalidades metabólicas que podem aumentar o risco de doença aterosclerótica, incluindo dislipidemia, resistência insulínica e obesidade central do tipo androgênica².

De acordo com o guia para avaliação e manejo de dislipidemia em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) que estejam recebendo terapia anti-retroviral, a dislipidemia é considerada um problema comum que afeta tais pacientes. Desde a publicação do guia preliminar em 2000³, estudos numerosos têm relacionado o risco de doença cardiovascular, os mecanismos de dislipidemia, interações entre as drogas e o tratamento dos distúrbios lipídicos em pacientes soropositivos.

Um grupo de pesquisadores, constituído de membros do Subcomitê Cardiovascular do Grupo de Estudos Clínicos de AIDS, determinou as recomendações preliminares para auxiliar os médicos clínicos na avaliação e no tratamento de distúrbios lipídicos entre adultos soropositivos.

Dados priorizando a prevalência e incidência de dislipidemia e doença cardiovascular em pacientes infectados pelo VIH, perfil farmacológico para agentes hipolipemiantes e estudos do tratamento da dislipidemia em soropositivos foram considerados. Mesmo que as implicações de dislipidemias nessa população não sejam totalmente conhecidas, dados preliminares indicam aumento da morbidade cardiovascular entre indivíduos infectados, sugerindo que medidas para reduzir o risco cardiovascular devam ser fornecidas.

Tratamento associado com distúrbios lipídicos

• Inibidores de protease (IP)

O uso de IP em pacientes com VIH tem sido associado com hiperlipidemia que é mais comum e mais severa do que a que foi observada antes do advento da terapia anti-retroviral denominada *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART)³⁻⁶. Em um estudo coorte suíço sobre VIH, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia foram 1,7 - 2,3 vezes mais comum entre indivíduos recebendo HAART que continha um inibidor de protease. Sessenta e dois (47%) dos 133 pacientes que recebiam inibidores de protease⁷ tiveram anormalidades lipídicas que reuniram os critérios de intervenção do NCEP (National Cholesterol Education Program) em 1994⁸. Hipercolesterolemia (nível de colesterol >240mg/dl) e severa hipertrigliceridemia (nível de triglicérideo >500mg/dl) ocorreram em 60% e 75% dos sujeitos, respectivamente, portadores de VIH, que recebiam IP em um centro, com respectiva taxa de proporção de incidência de dislipidemia de 2,8 e 6,1 atribuída ao uso desses medicamentos⁹.

A maior parte do aumento está no nível de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e, em menor extensão, em lipoproteínas de intermediária densidade (IDL)^{5,6}. Os níveis de HDL tendem a não se modificar^{5,6,9} ou a aumentar^{10,11}. Mudanças inconsistentes em pequenas e grandes partículas de HDL têm sido descritas^{10,12}. Aumento dos níveis de LDL tem sido relatado em alguns estudos^{5,6,7,10,11}.

A hipertrigliceridemia é também comum e parece ser especialmente severa em pacientes recebendo Ritonavir^{5,6,12}. Aumento nas concentrações de triglicerídeos tem sido encontrado em todas as frações de lipoproteínas e é acompanhado por hiper-*apo*-*beta*-lipoproteinemia, a qual está associada a um risco aumentado de eventos vasculares^{5,6,12-14}.

Em um estudo randomizado, o colesterol total aumenta quando comparado na dosagem fixa de combinação de Lopinavir-ritonavir e Nelfinavir (média aumenta de 53mg/dl e 48mg/dl), respectivamente, porém o aumento nos níveis de triglicerídeos foi significativamente maior com Lopinavir-ritonavir do que com Nelfinavir (125mg/dl e 47mg/dl, respectivamente)¹⁵. Anormalidades lipídicas tendem a ser a maioria marcadas com Ritonavir⁵ e Lopinavir-ritonavir^{16,17}. Amprenavir¹⁰ e Nelfinavir^{5,17} tendem a provocar efeitos intermediários enquanto Indinavir^{5,10,18} e Saquinavir^{19,20} tendem a ter efeitos menores. O IP Atazanavir, recentemente aprovado, parece ter pequeno, se algum, efeito nas concentrações lipídicas, como determinado nas bases dos artigos preliminares²¹.

- **Inibidores da transcriptase-reversa análogos do nucleosídeo (ITRN)**

Têm ocorrido falhas ao se demonstrar diferenças em níveis de colesterol e triglicerídeos dosados em jejum, associados com regimes de prescrição de Estavudina comparados com Zidovudina²².

Em estudo randomizado publicado, elevações em níveis de triglicerídeos dosados em jejum foram mais comuns em associação com Estavudina-Didanosina-Indinavir do que com Zidovudina-Lamivudina-Indinavir²³. O ITRN Tenofovir foi associado com o menor aumento em níveis de colesterol e triglicerídeos do que a Estavudina, como publicado em um resumo recente²⁴.

- **Inibidores da transcriptase-reversa não-análogos do nucleosídeo (ITRNN)**

Efavirenz ou Indinavir administrados com ITRN atuaram nos níveis de colesterol total entre 4 e 8 semanas de terapia, mas pacientes que receberam tanto Efavirenz mais Indinavir experimentaram os maiores aumentos nos níveis de colesterol total²⁵. Os níveis de HDL também aumentaram significativamente entre pacientes recebendo regimes contendo Efavirenz, contribuindo para 25% do aumento no colesterol total. A razão do colesterol total para HDL não aumentou entre os pacientes recebendo Efavirenz mais ITRN, porém

aumentou quando Indinavir foi co-administrado²⁶. Em um estudo randomizado, os níveis de LDL e HDL aumentaram entre os pacientes recebendo Nevirapina ou Indinavir em combinação com ITRN¹⁴. Entretanto, os níveis de HDL aumentaram mais com Nevirapina do que com Indinavir, resultando em decréscimo favorável na razão de colesterol total para HDL com Nevirapina.

Metodologia

Trata-se de um estudo observacional descritivo, no qual foram avaliadas as alterações do perfil metabólico dos pacientes como determinantes de aumento do risco cardiovascular.

Neste estudo foram avaliados 58 pacientes do Núcleo de SIDA do Hospital Universitário Antônio Pedro, portadores do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1), com acompanhamento ambulatorial há pelo menos 6 meses ou com diagnóstico dessa infecção nesse período.

Os critérios de inclusão de pacientes no estudo foram: a confirmação sorológica através de dois testes ELISA e um diagnóstico laboratorial por imunofluorescência, além da realização de exames de carga viral e relação CD4/CD8, envolvendo tanto portadores do VIH, assintomáticos, como também aqueles com critérios para SIDA.

Foram excluídos do estudo os pacientes que não retornaram ao ambulatório; aqueles que não concordaram em participar do projeto, não constando, portanto, sua assinatura no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o qual foi informado a cada participante do projeto por escrito, como também apresentado ao Comitê de Ética. Também foram excluídos os menores de 21 anos sem autorização do responsável por escrito.

Foram realizados exames físico e laboratoriais, de modo a avaliar o perfil lipídico, em caráter evolutivo, durante o momento de inclusão dos pacientes no estudo, bem como avaliação periódica com a repetição dos mesmos a cada seis meses, sendo os últimos realizados ao final de um ano de seguimento, como dados a serem analisados. Tais exames basearam-se em: colesterol total (CT), TGL, col-HDL, col-LDL, além de outros, como glicemia de jejum, TOT (teste de tolerância à glicose), TGO, TGP, creatinina, dosagem de hormônios tireoideanos (TSH, T4L), PCRus, carga viral, relação CD4/CD8, leucograma, como também eletrocardiograma, ecocardiograma transtorácico e Doppler de carótidas.

O III Consenso Brasileiro sobre Hipertensão Arterial²⁷ apresenta a seguinte classificação: pressão arterial normal limítrofe (130-139mmHg / 85-89mmHg); hipertensão leve ou estágio 1 (140-159mmHg / 90-99mmHg); hipertensão moderada e severa ou estágios 2 e 3 (>160mmHg / 100mmHg). Em relação aos níveis de pressão arterial, os pacientes foram estratificados em: pré-hipertensos ou pressão arterial normal limítrofe (PAS= 130-139mmHg; PAD= 85-89mmHg), com predomínio dos mesmos (31%); HAS estágio 1 ou hipertensão leve (PAS= 140-159mmHg; PAD= 90-99mmHg), representando 12% dos pacientes; HAS estágios 2 e 3 ou hipertensão moderada e severa (PAS \geq 160mmHg; PAD \geq 100mmHg), com apenas 2% dos pacientes.

Resultados

Dos 58 pacientes estudados, 52% eram do sexo feminino e 48% do sexo masculino. A média de idade do sexo masculino era de 41 anos, com desvio-padrão de 11,35 e do sexo feminino de 43 anos, com desvio-padrão de 8,97.

A faixa etária dos pacientes estudados variou entre 16 a 58 anos, com predomínio do diagnóstico situado na quarta década, representando 36% dos pacientes. Em relação à esta faixa etária, 57% eram do sexo masculino e 43% do sexo feminino (Tabela 1).

Tabela 1
Pacientes estudados estratificados por faixa etária (décadas) por sexo

Faixa etária (décadas)	Pacientes estudados		Sexo (n)	
	n	%	Masculino	Feminino
2ª década	1	2	1	-
3ª década	19	33	7	12
4ª década	20	36	11	9
5ª década	11	19	4	7
6ª década	6	10	4	2

Considerando os pacientes portadores de SIDA que nunca apresentaram sintomas do ponto de vista da infecção pelo VIH-1, nem comprometimento imunológico importante, em relação àqueles que em algum momento no decorrer da infecção pelo VIH-1, apresentaram sintomas constitucionais ou infecções específicas, com comprometimento imunológico mais importante, o qual se traduziria por carga viral >100.000 e/ou relação CD4/CD8 <0,92 (faixa etária dos 18 aos 40 anos) e relação CD4/CD8 <0,83 (faixa etária dos 41 aos 65 anos), houve um predomínio de 86% dos pacientes (n=50) do segundo grupo e 14% dos pacientes (n=8) do primeiro grupo.

Ao ser avaliado o histórico de transfusão sanguínea por parte dos pacientes (anteriormente ao diagnóstico da SIDA), são encontrados os seguintes resultados: 93% (n=54) dos pacientes nunca foram submetidos à transfusão sanguínea, enquanto que 7% (n=4) foram submetidos anteriormente ao diagnóstico da infecção, sendo, provavelmente, uma das supostas fontes de transmissão da doença.

Os anti-retrovirais são agrupados em três classes distintas, como visto anteriormente, sendo prescritos aos pacientes do estudo, pelo serviço de Infectologia, os seguintes: a) dentre os inibidores da protease (IP): Saquinavir (SRV), Ritonavir (RTV), Indinavir (IDV), Nelfinavir (NFV), Amprenavir (AMP), Lopinavir/ritonavir (LPV/r) e Atazanavir (ATV); b) dentre os inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN): Nevirapina (NVP) e Efavirenz (EFV); c) dentre os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN): Zidovudina (AZT), Didanosina (ddI), Lamivudina (3TC), Estavudina (d4T), Abacavir (ABC) e, mais recentemente, o primeiro representante análogo de nucleotídeo, o Tenofovir (TNF).

Foram realizados exames laboratoriais, de modo a avaliar o perfil lipídico e metabólico, durante o momento de inclusão dos pacientes no estudo, bem como avaliação periódica, com a repetição dos mesmos a cada seis meses, sendo os últimos realizados ao final de um ano de seguimento.

Apontando as alterações metabólicas relacionadas, a associação com maior número de pacientes (n=26 - 45%), foi de Zidovudina (inibidor da transcriptase reversa análogo do nucleotídeo - ITRN) + Lamivudina (ITRN) + Efavirenz (inibidor da transcriptase reversa não-análogo do nucleotídeo - ITRNN), cujas alterações metabólicas mais evidentes foram: aumento do col-HDL (>45mg/dl), do col-LDL (>130mg/dl) e da glicemia de jejum (>100mg/dl), em relação a valores prévios do paciente. As associações de Estavudina (ITRN) + Lamivudina + Lopinavir-ritonavir (inibidor de protease-IP), como também de Zidovudina + Lamivudina + Efavirenz + Lopinavir-ritonavir que corresponderam a 2% (n=1) do número de pacientes (cada associação) ocasionaram um aumento severo de TGL (>499mg/dl), em relação a valores prévios do mesmo, o qual não cedeu com o uso de fibrato, sendo necessário modificar a medicação anti-retroviral (HAART). Os resultados podem ser observados na Tabela 2.

Torna-se importante ainda especificar a comparação entre os valores médios (VM) dos exames pertencentes ao momento do diagnóstico da infecção,

Tabela 2

Pacientes estudados estratificados pela relação HAART, dislipidemia e alterações metabólicas após 1 ano de seguimento

Estavudina (ITRN) + Lamivudina (ITRN) + Lopinavir-ritonavir (IP): ↑CT (>240mg/dl), ↑glicemia de jejum (>100mg/dl), ↑TGL (>499mg/dl), o qual não respondeu ao uso do fibrato, sendo necessário modificar a medicação anti-retroviral	2% (n=1)	Estavudina e Lamivudina: ↑CT, ↑TGL, ↑col-LDL Lopinavir-ritonavir: ↑TGL, ↑CT, ↑glicemia de jejum
Zidovudina (ITRN) + Lamivudina + Efavirenz (ITRNN): ↑HDL (>45mg/dl), ↑LDL (>130mg/dl), ↑glicemia de jejum (>100mg/dl)	45% (n=26)	Zidovudina: ↑CT Efavirenz: ↑CT, ↑TGL, ↑col-HDL
Lamivudina + Zidovudina: ↓HDL (<40mg/dl), ↑TGL (>499mg/dl) (respondeu ao uso do fibrato)	5% (n=3)	
Lamivudina + Estavudina + Saquinavir (IP): ↑glicemia de jejum (>100mg/dl), ↓HDL (<40mg/dl)	2% (n=1)	Saquinavir: ↑CT, ↑TGL, ↑glicemia de jejum
Zidovudina + Lamivudina + Lopinavir (IP): ↑CT (>240mg/dl), ↑LDL (>130mg/dl), ↓HDL (<40mg/dl), ↑TGL(>499mg/dl), o qual respondeu ao fibrato	3,5% (n=2)	Lopinavir: ↑CT, ↑TGL, ↑glicemia de jejum
Zidovudina + Lamivudina + Nelfinavir (IP): ↑glicemia de jejum (>100mg/dl), ↓HDL (<40mg/dl), ↑LDL (>130mg/dl), ↑CT (>240mg/dl)	2% (n=1)	Nelfinavir: ↑TGL, ↑CT, ↑glicemia de jejum
Lamivudina + Estavudina + Zidovudina + Saquinavir: ↑HDL (>45mg/dl), ↑LDL (>130mg/dl), ↑CT (>240mg/dl)	2% (n=1)	
Zidovudina + Lamivudina + Indinavir (IP): ↑CT (>240mg/dl), ↑TGL (>499mg/dl), o qual respondeu ao uso do fibrato, ↓HDL (<40mg/dl)	2% (n=1)	Indinavir: ↑CT, ↑TGL, ↑discreto da glicemia de jejum
Lamivudina + Estavudina + Efavirenz: ↓HDL (<40mg/dl)	5% (n=3)	
Nevirapina (ITRNN): ↑LDL (>130mg/dl)	2% (n=1)	Nevirapina: ↑col-HDL, ↑col-LDL
Estavudina + Lamivudina: (sem alterações)	2% (n=1)	
Lamivudina + Efavirenz: (sem alterações)	2% (n=1)	
Estavudina + Lamivudina + Nevirapina: ↑HDL (>45mg/dl), ↑CT (>240mg/dl)	2% (n=1)	
Zidovudina + Didanosina (ITRN): ↓HDL (<40mg/dl)	2% (n=1)	Didanosina: ↑CT, ↑TGL
Zidovudina + Lamivudina + Ritonavir (IP) +Saquinavir: (sem alterações)	3,5% (n=2)	Ritonavir: ↑CT, ↑TGL, ↑glicose
Zidovudina + Lamivudina + Efavirenz + Lopinavir-Ritonavir: ↓HDL (<40mg/dl), ↑TGL (>499mg/dl), o qual não respondeu ao fibrato, sendo necessário modificar medicação anti-retroviral	2% (n=1)	
Estavudina + Lamivudina + Indinavir: ↑CT (>240mg/dl), ↑LDL (>130mg/dl)	2% (n=1)	
Lamivudina + Estavudina + Ritonavir + Saquinavir: ↑CT (>240mg/dl), ↑LDL (>130mg/dl), ↓HDL (<40mg/dl), ↑TGL (>499mg/dl), o qual respondeu ao uso do fibrato	2% (n=1)	
Sem uso de medicação anti-retroviral: ↓HDL (<40mg/dl)	13% (n=8)	

em relação àqueles realizados ao final de 1 (um) ano de seguimento, com os seus respectivos valores de desvio-padrão (DP).

Os pacientes sob regime de prescrição com associação de IP e ITRN apresentaram:

- aumento dos níveis de CT, com VM de 246,7mg/dl e DP±46,53; anteriormente o VM era 192,7mg/dl;
- aumento dos níveis de TGL, com VM de 521mg/dl e DP±221,89; anteriormente o VM era 240mg/dl;
- aumento dos níveis da glicemia de jejum, com VM de 136,8mg/dl e DP±36,8; anteriormente o VM era 99,8mg/dl;
- aumento dos níveis de col-LDL, com VM de 135,4mg/dl e DP±35,78; anteriormente o VM era 111,4mg/dl;
- diminuição dos níveis de col-HDL, com VM de 32,8mg/dl e DP±12,13; anteriormente o VM era 37,8mg/dl.

Os pacientes sob regime de prescrição com associação de ITRN e ITRNN apresentaram:

- aumento dos níveis de CT, com VM de 253,4mg/dl e DP±45,54; anteriormente o VM era 202,8mg/dl;
- quando o regime terapêutico dos ITRN era constituído por Zidovudina e Lamivudina, houve aumento dos níveis de col-HDL, com VM de 48,3mg/dl e DP±11,14; anteriormente o VM era 37,9mg/dl;
- quando o regime terapêutico dos ITRN era constituído por Estavudina e Lamivudina, houve diminuição dos níveis de col-HDL, com VM de 31,1mg/dl e DP±10,15; anteriormente o VM era 47,1mg/dl.

Os pacientes sob regime de prescrição com associação de IP, ITRN e ITRNN apresentaram:

- aumento dos níveis de TGL, com VM de 589mg/dl e DP±220,9; anteriormente o VM era 222,7mg/dl;
- diminuição dos níveis de col-HDL, com VM de 21,3mg/dl e DP±9,16; anteriormente o VM era 37,2mg/dl.

Em relação ao índice de massa corpórea (IMC), houve predomínio de pacientes com sobrepeso (27,5% [n=16] - 44% sexo feminino e 36% sexo masculino - IMC entre 25kg/m² e 30kg/m²), seguido de obesidade (5% [n=3] - 66,5% sexo feminino e 33,5% sexo masculino - IMC entre 30kg/m² e 40kg/m²). Não houve registro de obesidade mórbida entre os mesmos (IMC >40kg/m²). Dentre aqueles com sobrepeso, houve elevação da taxa de TGL (responsiva ao fibrato), enquanto que nos obesos, houve registro de baixos níveis de HDL-C, com também elevação de TGL (responsiva ao fibrato) (Figura 1).

A alteração mais comum, ao eletrocardiograma, foi a alteração de repolarização ventricular difusa (ARV), e apenas 1 (um) paciente apresentou, ao ecocardiograma, o seguinte achado: aumento de VE, hipocinético, com disfunção de moderada a importante; hipocinesia septo-apical, com função sistólica no limite inferior da normalidade.

Quanto à relação CD4/CD8, tem-se estimado o seguinte: dos 18 aos 40 anos, os valores normais estão entre 0,92 e 3,41; 82,7% apresentaram CD4/CD8 <0,92. Dos 41 aos 65 anos, os valores normais estão entre 0,83 e 6,1; 93% dos mesmos apresentaram CD4/CD8 <0,83, como pode ser observado na Figura 2.

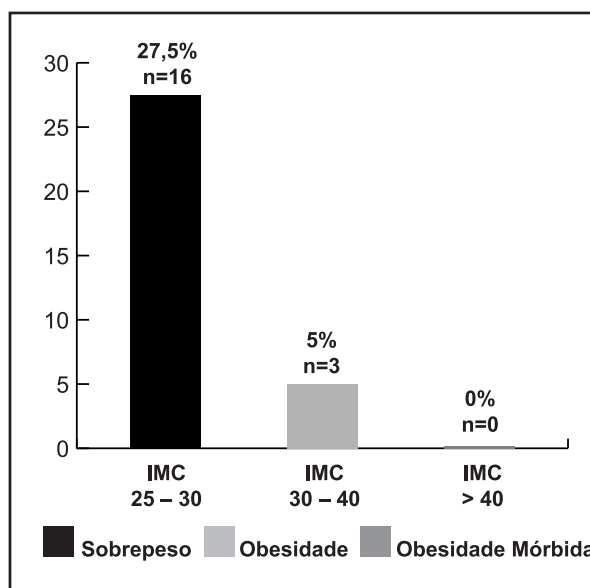


Figura 1
Estratificação dos pacientes estudados segundo o IMC

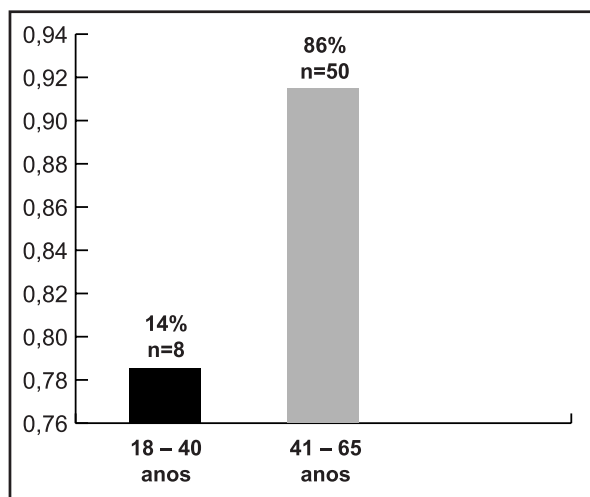


Figura 2
Relação entre os valores de linfócitos CD4/CD8 por faixa etária

Por fim, de acordo com as diretrizes apresentadas anteriormente, as recomendações basearam-se nos seguintes aspectos:

- . Em 8,6% (n=5) dos pacientes tornou-se necessária a prescrição de medicação anti-hipertensiva, sendo que 40% responderam de modo favorável à monoterapia, enquanto que foi necessária a associação de medicamentos em 60% dos pacientes estudados;
- . Em 15,5% (n=9) dos pacientes tornou-se necessária a prescrição de fibrato, sendo que 77,8% (n=7) dos pacientes responderam de modo favorável ao fibrato, enquanto que em 22,2% (n=2) dos pacientes com níveis aumentados de TGL foi necessária a substituição da medicação anti-retroviral.

A nenhum dos 58 pacientes tornou-se necessária a prescrição de estatinas, obtendo-se redução dos níveis de col-LDL com modificações do estilo de vida, como dieta e atividade física.

Discussão

Atualmente, um novo problema de saúde pública aparece, como aconteceu no início do século, representado por uma doença que envolve todas as especialidades médicas²⁸.

Dados referentes à nova Conferência Européia sobre SIDA, em 2003, a doença cardiovascular está se tornando a causa principal para admissões hospitalares entre pacientes soropositivos, e com SIDA que estejam sob terapia anti-retroviral (HAART) otimizada. O grupo de pesquisa do Dr. Carl Fichtenbaum (Universidade de Cincinnati, Ohio, USA), em outubro de 2003, avaliou dados provenientes do manejo severo referente aos planos de assistência à saúde nos EUA, de modo a avaliar a origem das causas de morbidade entre 756 pacientes soropositivos (com média de 45 anos) sob o uso de HAART. Dentre aqueles hospitalizados por causas cardiovasculares, houve uma alta prevalência de diabetes e hipertensão, o que confirma o fato de que fatores de risco conhecidos contribuem para eventos cardíacos na população VIH+. Além disso, levando-se em consideração o tratamento baseado no HAART associado à dislipidemia, chegou-se à conclusão que muitos fatores influenciam na escolha de opção de tratamento adequado para cada indivíduo soropositivo. Exemplificando tal consideração: se um paciente é sabidamente doente cardiopata, tentar-se-ia utilizar um regime anti-retroviral o menos dislipidêmico possível, desde que não houvesse um tratamento inadequado para o VIH.²⁸ Por

outro lado, comparando os pacientes pertencentes a este projeto, cerca de 4% dos mesmos, que estavam em uso de IPs (mais especificamente o Lopinavir-ritonavir) em combinação com ITRN (mais especificamente Lamivudina), estiveram sujeitos à substituição do regime anti-retroviral, mais precisamente os inibidores de protease, pois houve alterações metabólicas consideráveis com tal tratamento, cursando com hipertrigliceridemia severa, a qual não houve resposta com a administração do fibrato.

De acordo com um artigo publicado na *Circulation*²⁹, em 12 de janeiro de 2004, pacientes infectados pelo VIH com síndrome coronariana aguda (SCA) diferem em vários aspectos de outros pacientes VIH+ - não viviam tempo suficiente para realmente apresentarem eventos isquêmicos agudos; porém, desde o advento da terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART), em 1996, começou-se a ver pacientes soropositivos com síndrome coronariana; de acordo com o autor do artigo, Dra. Priscilla T. Hsue, "isto seria apenas a ponta do iceberg, sendo que os cardiologistas estão apenas começando a reconhecer o problema".

Cardiologistas, atuando em ambientes urbanos, estão se acostumando a ver mais e mais pacientes soropositivos com SCA nos últimos anos, e torna-se importante que eles compreendam como esses pacientes diferem dos outros com síndromes coronarianas. Hsue et al. compararam 68 pacientes infectados pelo VIH, hospitalizados com SCA entre 1993 e 2003, com 68 pacientes selecionados para controle e randomizados com SCA, mas não infectados pelo VIH. À cineangiogramia, o número de casos com 100% de reestenose foi uma média de 1,3 entre pacientes soropositivos e 1,9 entre os pacientes-controle; todavia, 53% dos soropositivos submetidos à angioplastia desenvolveram reestenose (15 de 29) comparados com apenas 14% dos pacientes-controle (3 de 21; p=0,006). No presente trabalho não se pôde comprovar este tipo de alteração, porém foram encontrados os fatores de risco básicos para doença coronariana, como diabetes mellitus (cerca de 7%), HAS (8,5%), ↑TGL (58,5%), ↓HDL (66,6% feminino e 78,5% masculino), ↑LDL-C (32,7%), ↑CT (50%), obesidade (5%), durante o tempo de 1 ano, em acompanhamento ambulatorial.

Como limitações do estudo, foram identificadas: o não retorno dos pacientes com os exames solicitados (n=3) e a não inclusão de alguns pacientes no projeto (n=11).

Conclusão

São conclusões do presente estudo:

1. Tornou-se evidente que os fibratos de 3ª geração (fenofibrato micronizado e ciprofibrato) constituem drogas de primeira escolha para tratar dislipidemia, devido à sua capacidade de reduzir o col-LDL além dos triglicérides. Exemplificando: nos pacientes do estudo aos quais foi administrado o gemfibrozil ou o bezafibrato, houve redução mínima ou nenhuma dos níveis de col-LDL, com recidiva do aumento de TGL em curto período de tempo, enquanto que na administração de ciprofibrato ou fenofibrato, além de reduzir de modo mais significativa os níveis de LDL-C, não houve relato de recidiva do aumento de TGL;
2. Os valores relacionados ao perfil metabólico dos pacientes estudados, comparando-se as medidas iniciais no diagnóstico da infecção pelo VIH com as medidas cerca de 1 ano após, demonstraram que houve um aumento considerável dos seus valores (colesterol total, triglicérides) durante esse tempo de seguimento. Apesar de não ter sido evidenciado qualquer evento cardiovascular nessa população estudada, a imunodeficiência, coexistindo com outros fatores de risco, e a inflamação crônica, comumente, podem vir a contribuir, a longo prazo, para acelerar a aterosclerose observada nos pacientes VIH+.

Referências

1. Goldberg N, Sackner-Bernstein J, Depuey G. New concepts in the clinical aspects of cardiovascular disease. *AIDS Read.* 2003;13(4 suppl):S25-S29.
2. Stein JH. Dyslipidemia in the era of HIV protease inhibitors. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003;45(4):293-304.
3. Dubé MP, Sprecher D, Henry WK, et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy. Recommendations of the adult ACTG Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infected Dis.* 2000;31:1216-224.
4. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance due to HIV protease inhibitors. *AIDS.* 1998;12:F51-F58.
5. Periard D, Telenti A, Sudre P, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV cohort study. *Circulation.* 1999;100:700-705.
6. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;23:35-43.
7. Henry K, Melroe H, Huebesch J, et al. Atorvastatin and gemfibrozil for protease-inhibitor-related lipid abnormalities. *Lancet.* 1998;352:1031-1032.
8. National Cholesterol Educational Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation.* 1994;89:1333-445.
9. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, et al. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch Intern Med.* 2000;160:2050-2056.
10. van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999;21:107-13.
11. Petit JM, Duong M, Duvillard L, et al. HIV-1 protease inhibitors induce an increase of triglyceride level in HIV-infected patients without modification of insulin sensitivity a longitudinal study. *Horm Metab Res.* 2000;32:367-72.
12. Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH, et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS.* 2000;14:51-57.
13. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoproteins changes and endothelial dysfunction. *Circulation.* 2001;104:257-62.
14. Dong KL, Bausserman LL, Flynn MM, et al. Changes in body habitus and serum lipid abnormalities in HIV-positive women on highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999;21:107-13.
15. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med.* 2002;346:2039-2046.
16. Murphy RL, Brun S, Hicks C, et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48-week results. *AIDS.* 2001;15:F1-F9.
17. Johnson M, Beal G, Badley A. A phase III, randomised, double-blind trial of Kaletra (ABT-378/r) + stavudine (d4T) and lamivudine (3TC) vs nelfinavir + d4T/3TC. [Abstract]. Program and abstracts of the 5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection (Glasgow, Scotland); 2000.
18. Dubé MP, Edmondson-Melançon H, Qian D, et al. Prospective evaluation of the effect of initiating indinavir-based therapy on insulin sensitivity and B-cell function in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;27:130-34.
19. Segerer S, Bogner JR, Walli R, et al. Hyperlipidemia under treatment with protease inhibitors. *Infection.* 1999;27:77-81.

20. Moyle GL, Baldwin C. Lipid abnormalities during saquinavir softgel-based highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999;21:423-24.
21. Gatell J, Squires K, Piliero P, et al. Absence of serum lipid changes after 48 weeks of treatment in treatment-naïve HIV-positive subjects (Trial AI424-007). *Antiviral Ther.* 2001;6(suppl 4):49.
22. Matthews GV, Moyle GJ, Mandalia S, et al. Absence of association between individual thymidine analogues or non-nucleoside analogues and lipid abnormalities in HIV-1-infected persons on initial therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;24:310-15.
23. Eron Jr JJ, Murphy RL, Peterson D, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS.* 2000;14:1601-610.
24. Staszewski S, Gallant J, Pozniak A, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) versus stavudine (d4T) when used in combination with lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) in HIV-1 infected patients naïve to antiretroviral therapy (ART):48-week interim results. [Abstract]. Program and abstracts of 14th International AIDS Conference (Barcelona). Stockholm: International AIDS Society; 2002.
25. Tashima K, Stryker R, Skiest D, et al. Lipid profiles & clinical lipodystrophy in Agents and Chemotherapy (San Diego). Washington, DC: American Society study 006 patients. [Abstract]. 39th Interscience Conference on Antimicrobial for Microbiology; 1999.
26. Tashima K, Morales-Ramirez JO, Butcher D, et al. Abdominal CT-scan sub-study DPC-006. [Abstract]. Program and abstracts of the 3rd European Workshop on Lipodystrophy and Metabolic Disorders (Marbella, Spain). France: Kobe; 2002.
27. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. *Rev Clin Terap.* 1998;24:231-72.
28. Al-Attar I, Orav EJ, Exil V, et al. Predictors of cardiac morbidity and related mortality in children with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(9):1598-605.
29. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation.* 2004;109(13):1603-608.