

EDILMA MARIA DE ALBUQUERQUE

Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, Área Ciências Biomédicas.

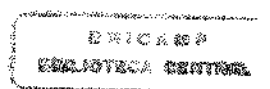
Campinas, 20 de dezembro de 2000.


Prof. Dra. Lúcia Nassi Castilho
Orientadora

***PERFIS SÉRICOS LIPÍDICO, APOPROTEICO E
LIPOPROTEICO DE PACIENTES PORTADORES DO VÍRUS
DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA***

CAMPINAS

2000



**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE**

EDILMA MARIA DE ALBUQUERQUE

***PERFIS SÉRICOS LIPÍDICO, APOPROTEICO E
LIPOPROTEICO DE PACIENTES PORTADORES DO VÍRUS
DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA***

*Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas para a
obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas,
na área de Ciências Biomédicas.*

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Lúcia Nassi Castilho

Co-orientação: Prof^ª. Dr^ª. Eliana Cotta de Faria

CAMPINAS

2000

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Al15p Albuquerque, Edilma Maria de
 Perfis lipídico, apoproteico e lipoproteico de pacientes portadores do
 vírus da imunodeficiência adquirida / Edilma Maria de Albuquerque.
 Campinas, SP : [s.n.], 2000.

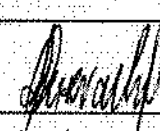
 Orientadores : Lúcia Nassi Castilho, Eliana Cotta de Faria
 Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
 Ciências Médicas.

 1. Lipídios. 2. Aterosclerose. 3. Síndromes de deficiência
 imunológica. 4. Aids (Doença) -- Brasil. I. Lúcia Nassi Castilho. II.
 Eliana Cotta de Faria. III. Universidade Estadual de Campinas.
 Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

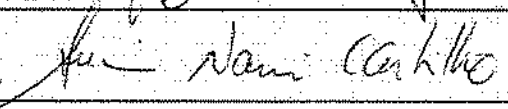
Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador: Profa. Dra. Lúcia Nassi Castilho

Membros:

1. Profa. Dra. Márcia D. T. de Carvalho - 

2. Profa. Dra. Helena C. F. de Oliveira - 

3. Profa. Dra. Lúcia Nassi Castilho - 

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas, Área de Concentração em Ciências Biomédicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 20.12.2000

DEDICATÓRIA

A Deus, porque: "Posso todas as coisas Naquele que me fortalece." Fil. 4.13

Ao Edilson e a Lia, amores presentes de Deus e da vida;

*Aos meus pais Pedro Teles de Albuquerque (In memorian)
e Juraci Pereira de Albuquerque, que abriram as portas
do meu futuro, iluminando o meu caminho com a luz mais
brilhante que puderam encontrar: o saber;*

*Aos meus irmãos pelo estímulo constante, cujas
lembranças sempre me transportam suas imagens.*

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À minha orientadora, prof^a. Dr. ^a Lúcia Nassi Castilho, que com espírito crítico, razão e sensibilidade, guiou-me nessa trajetória instigante e desafiadora na busca de novos conhecimentos, outras verdades num universo de saberes imensuráveis, muito obrigada!

"Se não Morre aquele que escreve um livro ou planta uma árvore, com muito mais razão não Morre o educador que semeia a vida e escreve na alma".

Bertold Brech

"Para chegar ao fim das coisas o primeiro passo é crer que é possível".

Luis XIV

À Profª. Dr.ª Eliana Cotta de Faria, que me incentivou a romper os limites do mundo da ciência cuidando para que eu mesma fizesse minhas descobertas e a aplicabilidade do conhecimento da pesquisa científica;

À Profª. Dr.ª Maria Heloísa Blotta, que me abriu as portas de um novo mundo, e me possibilitou desvendar alguns dos mistérios da ciência na sua dimensão mais pura;

À Profª. Dr.ª Joyce M. Annichino-Bizzacchi pela sua valorosa contribuição;

À amiga Sara de Jesus Oliveira minha grande incentivadora, que de algum modo viu em mim a possibilidade de resgatar o SER - águia: aproveitei para dar asas à águia que se escondia dentro de mim, segui a luz do sol e vislumbrei novos horizontes;

Às amigas Ana Augusta, Cidinha, Mírian e Malena que contribuíram com suas experiências e me afagaram com sua amizade durante a realização deste estudo;

À Daniéla de Oliveira Magro pela sua disponibilidade;

À Cleide Aparecida Moreira Silva da Comissão de Pesquisa Estatística por ter repartido comigo os seus conhecimentos com muita dedicação e paciência;

Aos pacientes e voluntários: "aqueles que contribuem para o nosso engrandecimento pessoal e profissional, doando-nos mais do que seu corpo, sua alma... a fim de aprimorarmos nossos conhecimentos e aprendermos novas lições de vida";

A todas as pessoas do Laboratório de Bioquímica Clínica do Hospital das Clínicas e do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental por possibilitarem a realização deste Trabalho;

Aos amigos e companheiros do curso de pós-graduação por tornarem esta etapa da minha vida muito mais agradável e prazerosa;

À Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior-CAPES, pelo estímulo à pesquisa, através do apoio financeiro;

A todos que direta ou indiretamente compartilharam comigo seus conhecimentos e experiências, desvendando dúvidas na busca do saber, para a concretização desta investigação.

"Uma Águia nunca voa só. Vive e voa sempre em pares. Importa aqui recordar a lição de um Mestre do Espírito. O ser humano-águia é como um anjo que caiu do seu mundo angelical. Ao cair, perdeu uma de suas asas. Com uma só asa não pode mais voar. Para voar tem de abraçar-se a outro anjo que também caiu e perdeu uma asa. Em sua Infelicidade, os anjos caídos mostram-se solidários. Percebem que podem ajudar-se mutuamente. Para isso, devem se abraçar e completar suas asas. E só assim, abraçados e juntos, com a asa de um e de outro, podem voar. Voar alto rumo ao infinito do desejo.

Sem solidariedade, sem compaixão, sem sinergia, ninguém recupera as asas da águia ferida que carrega dentro de si (...)

Uma asa mais uma asa não são duas asas, mas uma águia inteira que pode voar, ganhar altura e recuperar sua integridade e sua libertação."

Leonardo Boff

	PÁG.
RESUMO.....	xxv
ABSTRACT.....	xxix
INTRODUÇÃO.....	33
OBJETIVOS.....	61
MATERIAIS E METODOS.....	65
RESULTADOS.....	71
DISCUSSÃO.....	85
CONCLUSÕES.....	99
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	103

LISTA DE ABREVIATURAS

Acetil CoA	Acetil Coenzima A
ACTG	Clinical Trials Group
AGL	Ácidos Graxos Livres
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ANCOVA	Análise de Covariância
Apo	Apolipoproteína
ASP	Acylation Stimulating Protein
AZT	Zidovudina
CDC	Center for Disease Control
CETP	Proteína de Transferência do Colesterol Éster
Col T	Colesterol total
CRABP-1	Proteína Ligante do Ácido Retinóico Citoplasmático Tipo 1
DAC	Doença Arterial Coronariana
ddC	Zalcitabina
ddI	Didanosina
d4 T	Stavudina
DHEA	Dehidroepiandrosterona
FL	Fosfolípides
Gp	glicoproteínas
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HDL	High Density lipoprotein (Lipoproteínas de Alta Densidade)
HLP	Hiperlipoproteinemia
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio

IDL	Intermedian Density Lipoprotein (Lipoproteína de Densidade Intermediária)
IFN	Interferon
IL	Interleucinas
IMC	Índice de Massa Corpórea
INNTR	Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
INTR	Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
IP	Inibidores de Protease
LDL	Low Density Lipoprotein (Lipoproteína de Baixa Densidade)
LGP	Linfoadenopatia Generalizada Persistente
Lp (a)	Lipoproteína “a”
LPL	Lipoproteína Lipase
LPR	Proteína Relacionada ao Receptor de LDL
LTR	Longas Repetições Terminais
NCEP	National Cholesterol Education program
OMS	Organização Mundial de Saúde
P	proteínas
PCR	Reação da Polimerase em Cadeia
PPAR	Receptor de Ativação e Proliferação dos Peroxissomos
RNA V	Carga Viral
RXR	Receptor Retinóide X
TG	Triglicérides
3TC	Lamivudina
Th	Linfócito T Helper
TNF	Fator de Necrose Tumoral
VLDL	Very Low Density Lipoprotein (Lipoproteína de Densidade Muito Baixa)

LISTA DE TABELAS

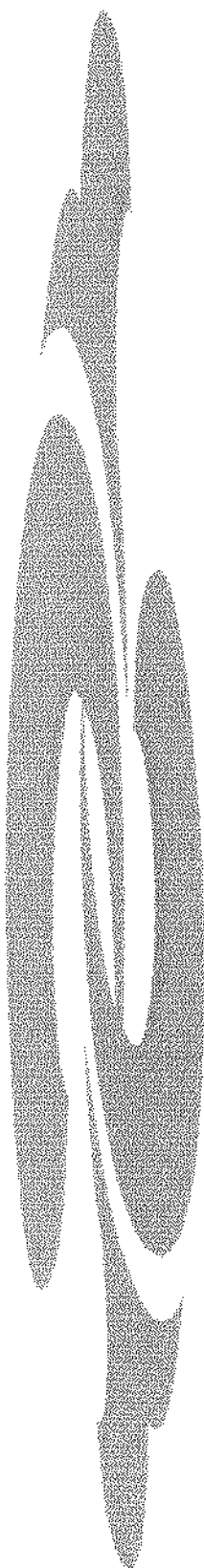
	PÁG.
Tabela 1: Distribuição dos pacientes HIV positivos de acordo com a classificação do CDC de 1993 (CURRAN, J.W., 1997).....	77
Tabela 2: Dados antropométricos dos pacientes HIV positivos.....	78
Tabela 3: Perfil imunológico dos pacientes HIV positivos.....	78
Tabela 4: Frequência de pacientes HIV+ com modificações séricas lipídicas, protéicas e apoproteicas.....	78
Tabela 5: Análise de Covariância (ANCOVA): perfil lipídico vs. Infecção e parâmetros de tratamento do grupo HIV positivo (n=257).....	79
Tabela 6: Comparação estatística do perfil lipídico do grupo HIV positivo e HIV negativo (controle).....	80

LISTA DE FIGURAS

	PÁG.
Figura 1: Estrutura do vírus.....	37
Figura 2: Estrutura genômica do HIV.....	37
Figura 3: Ciclo replicativo do HIV.....	39
Figura 4: Metabolização das lipoproteínas: via endógena e exógena.....	49
Figuras 5 a 10: Concentração sérica dos lipídes, lipoproteínas e apoproteínas dos grupos controle de HIV+.....	81-83

LISTA DE QUADROS

	PÁG.
Quadro 1: Sistema de classificação de infecção por HIV revisado em 1993 e definição ampliada dos casos para notificação de HIV para adolescentes e adultos.....	41
Quadro 2: Condições incluídas na definição de 1993 para a notificação dos casos de SIDA.....	42
Quadro 3: Classificação de Fredrickson dos fenótipos das dislipidemias baseada na eletroforese das lipoproteínas.....	51
Quadro 4: Valores de referência para os lípides séricos segundo NCEP, 1994.....	74



RESUMO

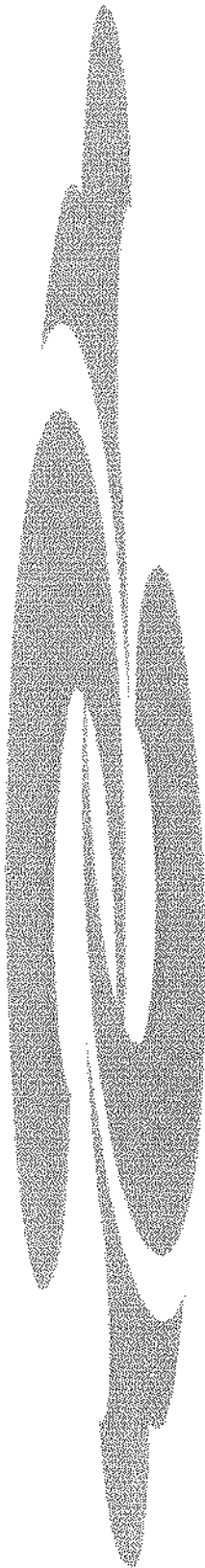
As terapias com drogas anti-retrovirais altamente potentes produzem uma rápida diminuição plasmática da carga viral do vírus da imunodeficiência humana (HIV) até torna-la negativa, com concomitante reconstituição do sistema imunológico. A potência e eficácia das terapias com anti-retrovirais de alta atividade aumentaram a expectativa de vida dos pacientes infectados pelo HIV. Entretanto, resultados de vários estudos e relatos de casos sugerem que estas terapias também podem produzir modificações metabólicas, tais como hiperlipidemia, hiperglicemia, resistência à insulina e alterações na composição corporal, como aumento da circunferência abdominal, giba de búfalo, lipodistrofia total ou periférica, lipomatoses e aumento da mama (no sexo feminino).

Algumas modificações do perfil lipídico e de carboidratos, como a resistência à insulina e hiperglicemia, além da obesidade central constituem fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica que modificam a expectativa de vida destes pacientes.

Neste trabalho, objetivamos estudar os perfis séricos lipídico, apoproteico e lipoprotéico de 257 pacientes HIV positivos (HIV+) e compará-los aos de 56 indivíduos saudáveis, que constituíram o grupo controle e classificar fenotipicamente as dislipidemias dos indivíduos HIV+. Os pacientes HIV positivos e os indivíduos controles foram submetidos a exame clínico e às seguintes medidas bioquímicas séricas, após 12 horas de jejum: colesterol total (Col T), HDL-colesterol (HDL-col), triglicérides (TG), LDL-colesterol, fosfolípidos (FL), ácidos graxos livres (AGL), apolipoproteínas A1 (Apo A1), B (Apo B) e lipoproteína "a" (Lp a). No grupo HIV positivo foi realizada a separação eletroforética das lipoproteínas e a leitura densitométrica das bandas. A avaliação imunológica dos pacientes HIV+ foi feita através da contagem dos linfócitos CD4 e CD8 e da quantificação da carga viral.

Observaram-se correlações negativas significativas entre o tempo de uso do inibidor da protease e as concentrações de HDL-col e Apo A1. A colesterolemia correlacionou-se de forma inversa com a carga viral. Modificações lipídicas e apoproteicas foram observadas nos pacientes HIV+ com relação aos controles: diminuição dos níveis HDL-col e Apo A1 com aumento da razão COL T/HDL-col; aumento da concentração sérica de: VLDL-col, TG e AGL. Estes resultados demonstram que grande parte dos

pacientes HIV+ apresenta alterações lipídicas características de dislipidemia, com um perfil pró-aterogênico.



ABSTRACT

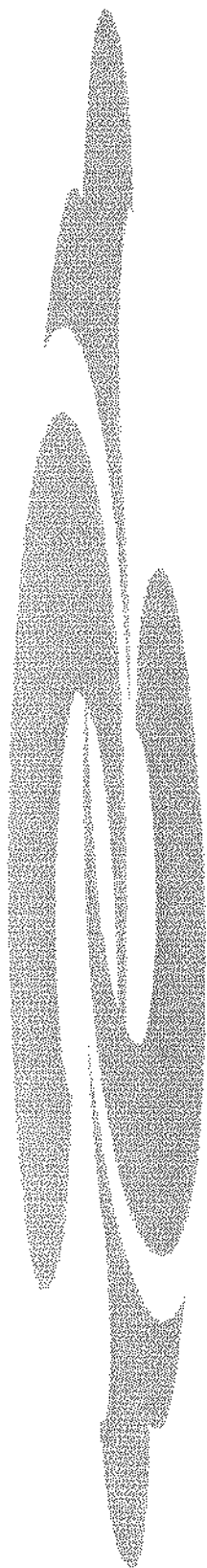
Treatment with highly active anti-retroviral therapy drugs (HAART) has resulted in decrease of the viral load of human immunodeficiency virus (HIV) until its negativation, with concomitant rebuilding of the immune system. Potency and effectiveness of anti-retroviral therapies of high activity increase the life expectation of HIV infected patients. However, results of several studies and case reports suggest that these therapies can also produce metabolic disorders such as hyperlipidemia, hyperglycemia and insulin resistance, as well as body composition abnormalities like enlargement of the abdominal circumference, buffalo hump, total or outlying lipodystrophy, lipomatoses and fat deposition in the breasts of women.

Some modifications of the lipidic and carbohydrate profiles, such as insulin resistance and hyperglycemia, in addition to the central-type obesity constitute risk factors for the development of cardiovascular atherosclerotic diseases that modify the life expectancy of these patients.

In this work we aimed to study the serum lipid, apoprotein and lipoprotein profiles of 257 HIV-positive patients (HIV+) and compare them to 56 healthy individuals, normolipidemic, which constituted the control group, and to classify the dyslipoproteinemias according to phenotypes in the HIV+ individuals. The HIV-positive patients and the control individuals were previously submitted to a general clinical exam and the following serum biochemical analyses were done, after a 12-hour fast: total cholesterol (Tchol), HDL-cholesterol (HDL-chol), triglycerides (TG); LDL-cholesterol (LDL-chol), phospholipids (PL), free fatty acids (FFA), apolipoproteins A1 (Apo A1) and B (Apo B) and lipoprotein "a" (Lp a). In the HIV positive group the eletrophoretic separation of lipoproteins, followed by densitometric scanning of the LP bands, were carried out. The HIV+ patient's immunological evaluation was made through the counting of the lymphocytes CD4 and CD8 and quantification of the viral load.

Significant negative correlations were observed between the time of use of protease inhibitors and the concentrations of HDL-chol and Apo A1. The cholesterolemia was correlated in an inverse way with the viral load. Lipid and apoprotein modifications were observed in HIV+ patients regarding the controls: decrease of HDL-chol and Apo A1 levels with increase of Tchol/HDL-chol ratio; increase of VLDL-chol, TG and FFA

concentrations. These results demonstrate that a great part of the HIV+ patients present lipidic alterations characteristic of dyslipidemia, with a pro-atherogenic profile.



INTRODUÇÃO

CONSIDERAÇÕES GERAIS

No início dos anos 80 foi detectada, nos EUA, a ocorrência de óbitos em adultos jovens provocados por pneumonia por *Pneumocystis carinii*, candidíase e toxoplasmose, doenças que até aquele momento apresentavam caráter benigno (LEWI, D.S., 1999). O Centro de Controle de Doenças (CDC), nos EUA, investigando os casos notificados, verificou várias características comuns entre os indivíduos afetados. Os casos eram geralmente de indivíduos do sexo masculino, homossexuais ou usuários de drogas injetáveis. Os relatos de casos nos Estados Unidos continuaram aumentando, e logo em seguida, a ocorrência de pneumonia por *Pneumocystis carinii*, sarcoma de Kaposi e/ou outras infecções oportunistas sérias em pessoas com disfunção imunológica inexplicável, passou a ser conhecida como Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Retrospectivamente, casos esporádicos podem ter ocorrido nos Estados Unidos, na Europa ou na África até três décadas antes, porém a epidemia mundial só se tornou evidente nos anos 80 (CURRAN, J.W., 1997).

A SIDA é considerada hoje a maior e mais grave pandemia do século. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), existem cerca de 7,7 milhões de doentes e 20 a 30 milhões de portadores assintomáticos do vírus causador da doença, globalmente distribuídos. A própria OMS estima que 40 milhões de seres humanos serão portadores do vírus da Imunodeficiência Humana (HIV-Human Immunodeficiency Vírus) até o final do século (LEWI, D.S., 1997).

No Brasil, a epidemia da SIDA iniciou-se quase que simultaneamente aos EUA, porém em menor magnitude, sendo o primeiro caso diagnosticado em 1980 (BRASIL. Ministério da Saúde, 1997). O Estado de São Paulo é o que apresenta a maior incidência de casos no país, com uma taxa de 265,3/100.000 habitantes de 1980 a 1999. Segundo dados do boletim do Ministério da Saúde (1999) existem 85.452 casos de SIDA notificados no Estado de São Paulo, totalizando 47,59% dos casos registrados no Brasil (BRASIL. Ministério da Saúde, 1999). Na cidade de Campinas, no período de 1980 a 1999, foram notificados 2.525 casos da doença (BRASIL. Ministério da Saúde, 1999).

Em Campinas, as doenças infecto-parasitárias foram responsáveis por 5% do total de mortes ocorridas no ano de 1996, sendo a SIDA responsável por 58% desses óbitos (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 1996).

Nos últimos anos, o Brasil vem apresentando mudanças na dinâmica da transmissão do HIV. Após uma primeira fase de concentração de casos de SIDA entre adultos homossexuais masculinos, tem havido um aumento significativo dos casos associados à transmissão heterossexual. Esse fato se reflete no incremento marcante de casos entre mulheres, tendência que tem sido acompanhada pela incidência crescente de casos entre crianças que adquirem o vírus através da mãe infectada (BRASIL, Ministério da Saúde, 1998).

A SIDA é uma síndrome clínica que envolve deficiência imunológica progressiva causada por infecção pelo HIV com conseqüente desenvolvimento de infecções oportunistas, tumores, doenças neurológicas e estado consuntivo sistêmico (FANNING, M., 1997).

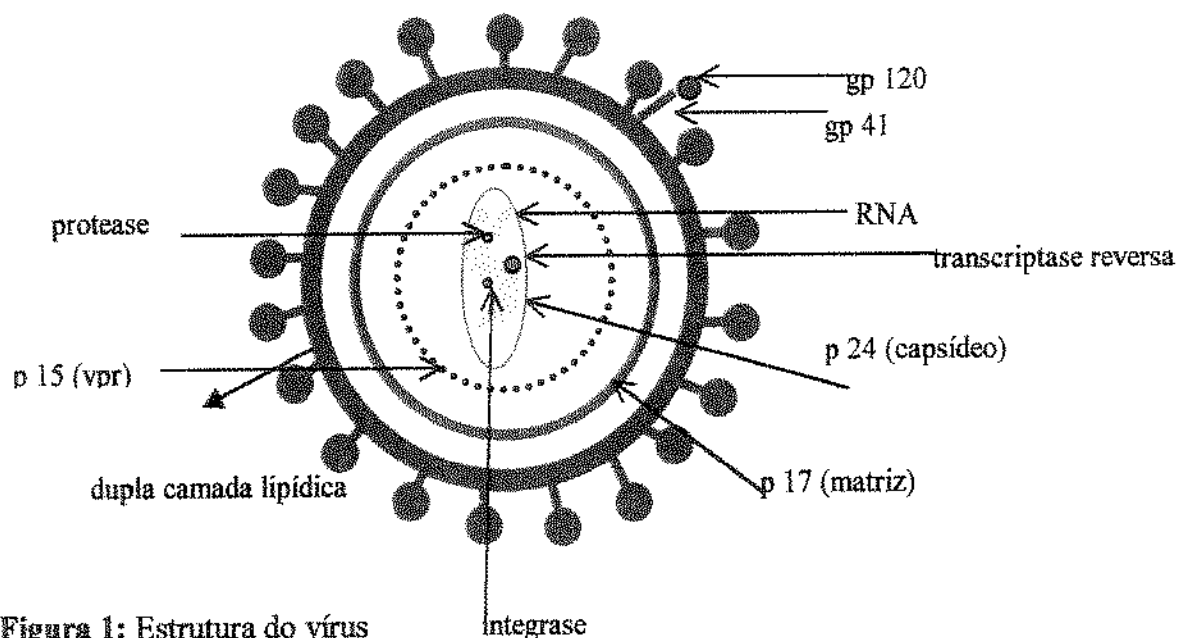
O HIV tem sido reconhecido como um grupo de vírus altamente variáveis, que diferem em suas propriedades biológicas (RÜBSAMEN-WAIGMAN, 1986; von BRIENSEN, 1990), bem como geneticamente (von BRIESEN, 1987). A infecção por HIV é aceita como uma doença crônica, progressiva, evoluindo finalmente para a AIDS (RÜBSAMEN-WAIGGMAN, 1991).

ESTRUTURA DO VÍRION E SEU CICLO REPLICATIVO

MORFOLOGIA DO HIV

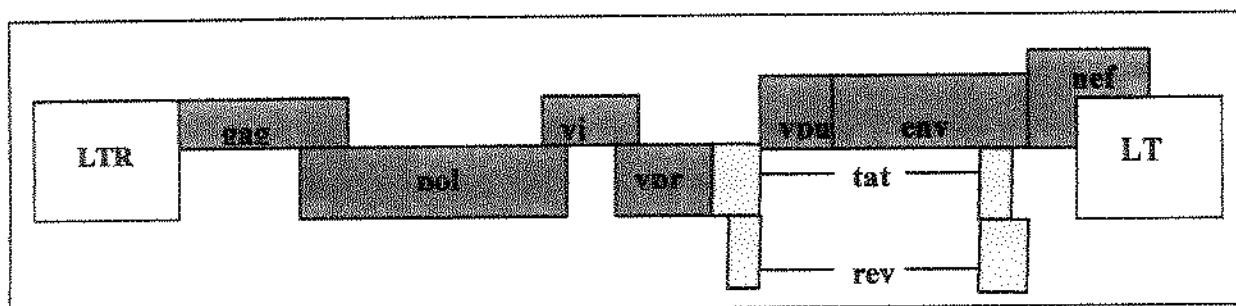
O HIV é um retrovírus composto de um genoma contendo duas fitas idênticas de RNA, possuindo em sua camada mais externa um envelope viral formado por uma membrana fosfolipídica dupla originada da membrana externa da célula hospedeira, onde estão localizadas as glicoproteínas gp 120 e gp 41. A matriz protéica (p17) responsável pela integridade do vírus está circundada pelo envelope viral e envolve o capsídeo viral, onde

encontramos a proteína p 24. No interior do capsídeo viral está localizado o genoma do vírus, as enzimas transcriptase reversa (p 66, p 51), protease (p 10) e integrase (p 32) e o núcleo capsídeo formado pelas proteínas p 7 e p 9 (ABBAS, A.K., 2000) (Fig 1.)



ORGANIZAÇÃO GENÔMICA DO HIV

A estrutura do genoma do HIV é composta dos seguintes elementos: (i) longas repetições terminais (LTRs); (ii) o gene *gag*; (iii) o gene *env* e (iv) o gene *pol*. O HIV incorpora outros genes cujos produtos regulam a reprodução viral: *vpr*, *vif*, *tat*, *rev*, *nef* e *vpu* (ABBAS, A.K., 2000) (Fig. 2).



No segmento LTR são encontradas várias sequências gêmeas ligadas à codificação de proteínas reguladoras do ciclo biológico viral. O gene *gag* ou gene do antígeno de grupo codifica a síntese das proteínas da região central do vírus, ou seja, a proteína (p) 55 que se cinde posteriormente em p 24 e p 17. O gene *pol* codifica enzimas que atuam na replicação viral, ou seja, p 66, p 51 e p 31. O gene *env* codifica a síntese das proteínas do envelope dos vírus, ou seja, a glicoproteína (gp) 160 que se cinde posteriormente, gerando a gp 120 e gp 41. O gene *vif* é conhecido como fator de virulência, por acreditar-se que sua presença esteja associada à maior transmissibilidade da infecção (LEWI, D.S., 1997). O *vpr* é um ativador transcricional fraco (ABBAS, A.K., 2000). O gene *tat* é responsável pela transativação viral, isto é, pela transmissão de sinais recebidos pela célula infectada e passados ao genoma viral. O gene *rev* regula a proporção da produção de proteínas reguladoras em relação às estruturais. O gene *nef* regula negativamente a síntese de proteínas virais (LEWI, D.S., 1997).

CICLO REPLICATIVO DO HIV

O ciclo replicativo do HIV se inicia com a interação da glicoproteína 120 com receptores específicos de membrana presentes na superfície dos linfócitos T CD4. Esta etapa é mediada pela gp 41 e, através desta interação, a gp 120 sofre uma reestruturação que leva a exposição da alça V3, onde ocorre a interação da gp 120 com os receptores das quemoquinas, sem a qual não ocorre a entrada do vírus na célula. Após esta etapa, o material genético do vírus é injetado na célula hospedeira, a enzima transcriptase reversa copia o RNA viral para uma dupla fita de DNA complementar e remove a fita RNA molde. O DNA complementar é integrado, de forma randômica, ao genoma da célula hospedeira através da ação da integrase. A partir do pró-vírus (DNA integrado) são produzidas as proteínas virais e o RNA. A protease cliva a poliproteína, originando as proteínas do envelope e nucleocapsídeo. O vírion é liberado da célula por brotamento, envolvido pela bicamada fosfolipídica e com capacidade de infectar novas células (ABBAS, A.K., 2000, 2000). Figura 3

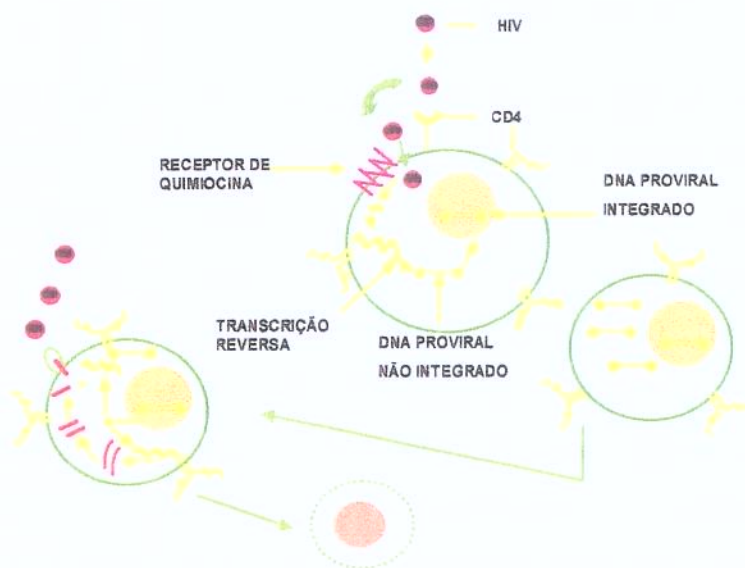


Figura 3: Ciclo replicativo do HIV. Adaptada de ABBAS, A.K., 2000.

Em todo mundo foram isolados 2 sorotipos do HIV: HIV1 e HIV2. No Brasil, predomina o HIV1, sendo pouco freqüentes os registros de infecção pelo HIV2 (BRASIL-Ministério da saúde, 1998). O HIV pode ser contraído através de atividade sexual, transfusão de sangue ou de produtos sanguíneos contaminados, ou transplacentariamente (FANNING, M., 1997).

ALTERAÇÕES NAS FUNÇÕES IMUNES ASSOCIADAS AO HIV

A SIDA foi relacionada a importantes depleções de linfócitos T auxiliares (CD4) no sangue periférico desde sua primeira descrição. Hoje, sabemos que outras células, especialmente macrófagos teciduais, podem ser infectadas pelo HIV e que considerável replicação viral ocorre nos linfonodos desde o início da infecção. Estudos recentes têm descrito outros mecanismos de infecção celular: a fusão célula-célula com a formação de

sincício ou a adesão celular (sem a formação do sincício). Este último mecanismo permitiria, hipoteticamente, a infecção de células epiteliais a partir de adesão com células mononucleares infectadas (LEWI, D.S., 1997).

Grande avanço da fisiopatologia da infecção pelo HIV foi dado a partir da publicação dos estudos de Clerice & Shearer em 1993, mostrando que a liberação de citocinas específicas por subpopulações distintas de células T auxiliaadoras são fundamentais na determinação das respostas imunes celular e humoral: uma subpopulação T auxiliadora (T helper-Th1) produz citocinas que aumentam a resposta imune celular (interleucinas 2 e 12- IL-2 e IL-12 e interferon gama - IFN- γ), enquanto outra Th 2 produz citocinas que aumentam a produção de anticorpos (IL-4 e IL-10). A interação de células tipo Th-1 e Th-2 é competitiva e uma superexpressão de citocinas por um tipo celular pode suprimir a atividade do outro tipo. Com base nesta hipótese, a predominância de citocinas liberadas por células Th-2 e a conseqüente perda da produção de citocinas por células Th-1 poderiam levar à redução da imunidade mediada por células, condição esta necessária para a contínua supressão da replicação do HIV (LEWI, D.S., 1997).

CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA

A definição da SIDA, para que os casos pudessem ser notificados, foi elaborada, inicialmente, antes de ser conhecida sua etiologia, porém em 1993 foi revista pelo CDC (Center for Disease Control), após a elaboração de testes diagnósticos para a infecção por HIV e após o uso da monitoração dos linfócitos CD4 no controle clínico dos indivíduos com doença por HIV. A atual definição proporciona um método coerente que permite monitorar as tendências de morbidez e mortalidade sérias associadas ao HIV (Quadros 1 e 2). Os pacientes infectados pelo HIV exibem um amplo espectro de manifestações, que vão desde a ausência de sintomas até a SIDA (CURRAN, J.W., 1997).

Quadro 1: Sistema de classificação de infecção por HIV revisado em 1993 e definição ampliada dos casos para notificação de HIV para adolescentes e adultos

Categorias Clínicas			
Categorias de CD4	A	B	C
	Infecção assintomática por HIV. LGP	Sintomático, agudo (primário) não (A)	Condições SIDA
500/mm ³	A1	B1	C1
200-499/mm ³	A2	B2	C2
< 200/ mm ³ contagem de células T indicadora de SIDA	A3	B3	C3

Adaptado de CURRAN, J.W., 1997.

*A área sombreada indica as condições incluídas na definição de 1993 para a vigilância dos casos de SIDA para adolescentes e adultos. As condições clínicas em C estão relacionadas no quadro 2.

♣LGP = linfadenopatia generalizada persistente.

Quadro 2: Condições incluídas na definição de 1993 para a notificação dos casos de SIDA

Câncer de colo uterino invasivo✧
Candidíase dos brônquios, da traquéia ou dos pulmões
Candidíase esofagiana
Coccidioidomicose disseminada ou extrapulmonar
Complexo *Mycobacterium avium* ou *Kansasii*, disseminado ou extrapulmonar
Criptococose extrapulmonar
Criptosporidiose intestinal crônica (com duração > 1 mês)
Doença pelo citomegalovírus (com exceção de fígado, baço ou gânglios linfáticos)
Encefalopatia relacionada com o HIV
Herpes simples, úlcera crônica (com duração > 1 mês): ou bronquite, pneumonite ou esofagite
Histoplasmose disseminada ou extrapulmonar
Infecções bacterianas múltiplas ou recidivantes*
Isosporíase intestinal crônica (com duração > 1 mês)
Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Linfoma de Burkitt (ou qualquer termo equivalente)
Linfoma imunoblástico (ou qualquer termo equivalente)
Linfoma primário do cérebro
Mycobacterium tuberculosis, qualquer local (pulmonar✧ ou extrapulmonar)
Mycobacterium, outras espécies ou espécies ainda não identificadas, disseminado ou extrapulmonar
Pneumonia intersticial linfóide e/ou hiperplasia linfóide pulmonar*
Pneumonia por *Pneumocystis carinii*
Pneumonia recidivante✧
Retinite pelo citomegalovírus (com perda da visão)
Sarcoma de Kaposi
Septicemia por *Salmonella*, recidivante
Síndrome de desgaste devido ao HIV
Toxoplasmose cerebral

. Adaptado de CURRAN, J.W., 1997

✧ Acrescentados na definição ampliada de 1993 para a vigilância dos casos de SIDA em adolescentes e adultos.

*Criança < 3 anos de idade

Frente ao aumento da complexidade dos esquemas de tratamento anti-retroviral, a medida da carga viral como método laboratorial auxiliar ao monitoramento terapêutico fez-se necessária, assim como a necessidade de maior suporte ao médico em suas decisões clínicas. Assim, a determinação da carga viral plasmática vem ganhando importância crescente como um importante marcador, tanto para prever a progressão, como para monitorar a resposta ao tratamento anti-retroviral (BRASIL. Ministério da Saúde, 1996).

TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL

Desde a identificação da SIDA como nova doença, em 1981, ocorreram mudanças drásticas na prática terapêutica, assim como na classificação dos distúrbios a ela relacionados. Em 1984, a terapia era inteiramente de suporte ou direcionada às complicações infecciosas e oncológicas. A identificação do HIV como agente causal da SIDA e a elucidação de seu ciclo vital permitiram o desenvolvimento de uma terapia anti-retroviral específica (YARCHOAN, R., 1997).

Atualmente o tratamento da SIDA visa o combate específico ao HIV e a prevenção e o controle das inúmeras infecções oportunistas que acometem os indivíduos (LEWI, D.S., 1999).

Os primeiros fármacos anti-retrovirais desenvolvidos para a terapia da infecção por HIV surgiram em 1987 (LEWI, D.S., 1999) e são membros da classe de compostos denominados didesoxinucleosídeos, análogos especiais de nucleosídeos que possuem um açúcar e uma base purina ou pirimidina e cuja função é inibir a ação da transcriptase reversa (inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa - INTR). O primeiro medicamento testado clinicamente foi a 3'-azido-2',3'-didesoxitimidina, também denominada azidotimidina, zidovudina ou AZT (YARCHOAN, R., 1997). Ao penetrarem nas células humanas, o AZT e outros didesoxinucleosídeos são ativados por fosforilação, formando um 5'-trifosfato. Este processo de ativação, denominado fosforilação anabólica, utiliza uma série de enzimas (quinases) que habitualmente servem para fosforilar os desoxinucleosídeos (YARCHOAN, R., 1997). Na forma de trifosfato, os didesoxinucleosídeos atuam como

inibidores da DNA polimerase (transcriptase reversa) do HIV. Esta enzima viral peculiar catalisa a conversão da informação genética do HIV do RNA para o DNA e, subsequentemente, catalisa a formação de um segundo filamento de DNA viral, isto é, uma cópia complementar do primeiro. Na forma de 5'-trifosfato, acredita-se que os didesoxinucleosídeos tenham a capacidade de inibir a transcriptase reversa de duas maneiras: como elemento de terminação da cadeia de DNA e como inibidores competitivos da ligação de desoxinucleosídeos-5'-trifosfato a locais importantes da transcriptase reversa. A transcriptase reversa, mas não a DNA polimerase alfa dos mamíferos, utiliza preferencialmente didesoxinucleosídeo-5'-trifosfato em lugar dos 5'-trifosfatos fisiológicos respectivos, constituindo esta, provavelmente, a base da atividade anti-retroviral seletiva destas drogas. A DNA polimerase (gama) mitocondrial humana também é relativamente sensível à inibição por alguns desses fármacos e esta característica pode constituir a base de certos efeitos tóxicos clínicos, incluindo casos de esteatose hepática e miopatia (YARCHOAN, R., 1997).

Outros anti-retrovirais análogos nucleosídeos, com mecanismo de ação semelhante ao AZT, foram posteriormente aprovados para uso clínico. São eles: a didanosina (ddI), a zalcitabina (ddC), a stavudina (d4T) e a lamivudina (3TC). Tais substâncias apresentam-se como alternativa à zidovudina, sem o potencial efeito mielotóxico, embora podendo ocasionar outros efeitos colaterais, como a pancreatite aguda ou a neuropatia periférica. Embora estudos iniciais mostrassem grande controvérsia quanto ao uso destes inibidores de transcriptase reversa, em monoterapia ou associados, a publicação de 1995 de dois mega estudos, AIDS Clinical Trials Group 175 (ACTG 17-ameriano) e Euro Australiano Delta (Delta-europeu), definiram a importância do uso associado destes inibidores, confirmando a idéia da terapia convergente (uso de pelo menos dois bloqueadores enzimáticos virais atuando em sinergismo) (LEWI, D.S.,1997). Os estudos Delta e o ACTG 175 mostraram que, em geral, o AZT combinado com o ddI ou ddC é mais eficaz que o AZT usado isoladamente. Estes estudos sugerem ainda, que a combinação AZT e ddI pode ser mais eficaz que a associação AZT e ddC; o estudo americano mostra que a monoterapia utilizando o ddI é mais potente que a monoterapia com AZT (BRASIL, Ministério da Saúde, 1996).

A partir de janeiro de 1996 inúmeros estudos multicêntricos demonstraram que uma nova classe de drogas anti-retrovirais, os inibidores de protease (IP), apresentava importante benefício clínico adicional, principalmente quando era associada à INTR. Encontra-se em uso clínico 4 destas substâncias: saquinavir, ritonavir, nelfinavir e indinavir (LEWI, D.S., 1999).

A protease do HIV é uma enzima necessária para a quebra proteolítica dos precursores da poliproteína viral em proteínas funcionais individuais encontradas no HIV. A clivagem dos precursores poliproteolíticos virais é essencial para a manutenção do vírus infectante. Os inibidores de protease são peptídios sintéticos, semelhantes ao substrato análogo, que se ligam ao sítio da protease e inibem a atividade da enzima, resultando na formação de partículas virais imaturas e, portanto incapazes de iniciar um novo ciclo de infecção celular (DICIONÁRIO de Especialidades Farmacêuticas, 98/99). A grande potência na redução da carga viral que esta nova classe de antivirais apresenta e a ausência de efeitos colateral importante possibilitou, a partir de 1996, a condução de importantes estudos de associação de inibidores de protease com inibidores da transcriptase reversa, com o objetivo de se obter um controle efetivo da replicação viral. A associação de um inibidor de protease e dois inibidores de transcriptase reversa vem apresentando, em grupos seletos de pacientes, detecção negativa da carga viral e a reconstituição, pelo menos parcial, de seu sistema imunológico (LEWI, D.S., 1997).

Um novo grupo de inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTR), com ação no mesmo sítio, foi desenvolvido e liberado recentemente para uso clínico, sempre em associação medicamentosa em razão do seu alto grau de indução de resistência quando em monoterapia. Até o momento encontram-se no mercado 3 INNTR: nevirapina, delavirdina e efavirenz (LEWI, D.S., 1999).

A SIDA é caracterizada por uma constante e progressiva destruição do sistema imunológico. A causa fundamental desta destruição é a enorme taxa de replicação viral no interior das células infectadas. Portanto, na ausência de uma terapia específica e eficaz, capaz de inibir a replicação viral, todos os portadores estarão sujeitos a sofrer deterioração das suas funções imunológicas, que resultará na susceptibilidade a infecções oportunistas, malignidades e doenças neurológicas (YARCHOAN,R, 1997).

ASPECTOS GERAIS DO METABOLISMO LIPÍDICO

Os lípides são moléculas hidrofóbicas insolúveis no meio aquoso plasmático, mas solúveis em solventes orgânicos. Os principais lípides plasmáticos humano são: o colesterol, os ésteres do colesterol, os triglicérides, os fosfolípidos e os ácidos graxos não esterificados (BACHORIK, P.S., 1991). O colesterol pode se apresentar sob a forma livre ou esterificada. Juntamente com os fosfolípidos, possui função estrutural, formando a dupla camada que constitui as membranas celulares e a camada única que reveste as lipoproteínas. O colesterol é também precursor para a biossíntese dos ácidos biliares, hormônios esteróides e vitamina D. Os triglicérides têm função energética, sendo usados de imediato ou armazenados para posterior utilização. Os ácidos graxos têm também função energética e participam da síntese das lipoproteínas e das prostaglandinas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 1996).

As lipoproteínas atuam como veículo, transportando o complexo lipídico plasmático como um complexo hidrossolúvel e distribuem os lípidos para os tecidos (MAHLEY, R.W., 1998). Elas são agregados de moléculas, de forma aproximadamente esférica, que se constituem de componentes altamente hidrofóbicos em seu interior, como colesterol esterificado, triglicérides e vitaminas lipossolúveis, e de componentes periféricos menos hidrofóbicos, como fosfolípidos e colesterol não esterificado. As proteínas denominadas apolipoproteínas formam um mosaico externo com segmentos hidrofóbicos que permitem a solubilidade do macro-agregado em meio aquoso (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 1996)

As apoproteínas atuam no transporte plasmático dos lípidos por ativarem ou inibirem enzimas envolvidas no metabolismo dos lípidos e/ou por mediarem a ligação de lipoproteínas a receptores da superfície celular. As apoproteínas (Apo) são alfabeticamente classificadas em cinco grupos: Apo A (A1 e A2), Apo B (B-100 e B-48), Apo C (C1, C2 e C3), Apo D e a Apo E (BACHORIK, P.S., 1991).

As lipoproteínas podem ser classificadas com base no tamanho das partículas, composição química e fisicoquímica, características de flotação e mobilidade eletroforética (BACHORIK, P.S., 1991). Seis grandes classes de lipoproteínas desempenham diferentes papéis no transporte dos lípidos: quilomícrons, remanescentes de quilomícrons,

lipoproteínas de densidade muito baixa (Very Low Density Lipoprotein-VLDL), lipoproteínas de densidade intermediária (Intermediate Density Lipoprotein-IDL), lipoproteínas de baixa densidade (Low Density Lipoprotein-LDL) e lipoproteínas de alta densidade (High Density Lipoprotein- HDL) (MAHLEY,R.W.,1998).

Os lípides e as lipoproteínas são metabolizados a partir de duas vias metabólicas distintas. Na primeira, os lípides da dieta são hidrolisados no intestino, absorvidos e transportados para vários tecidos. Esta é a chamada via exógena. Na via endógena, o fígado além de ser responsável pela distribuição e síntese de ácidos graxos a partir da acetil CoA sintetiza também o colesterol a partir da acetil CoA (KAPLAN, A., 1995).

Na via exógena, os quilomícrons formados pelo colesterol e triglicérides obtidos a partir da dieta são armazenados nas vesículas secretórias do aparelho de Golgi. Estas partículas são depois transportadas por exocitose para o espaço extracelular e introduzidas na circulação linfática através dos vilos intestinais. Os quilomícrons consistem de triglicérides (90%/massa), ao passo que o componente protéico inclui a Apo B-48 e Apo A1 (2%/massa). Após entrarem na circulação, estas partículas recebem Apo C e Apo E das HDL circulantes. A Apo C-II, agora presente na superfície dos quilomícrons, ativa a lipoproteína lipase (LPL) que está localizada nas membranas celulares do endotélio capilar. A LPL rapidamente hidrolisa os triglicérides que aderem à parede endotelial, liberando ácidos graxos livres (AGL). Os AGL ligam-se à albumina e dessa forma são levados principalmente às células musculares, onde servem de fonte energética ou para as células adiposas onde são estocados. Simultaneamente, parte dos fosfolípidos e da Apo A1 dos quilomícrons são transferidos para as HDL. Uma nova partícula é então formada, os remanescentes de quilomícrons, que contêm 80-90% dos triglicérides do quilomícron original. Devido à presença da apo B-48 e apo E na superfície dos remanescentes de quilomícrons, estes podem ser reconhecidos por receptores do fígado (receptor de LDL ou B-E) e também pelo receptor LRP (proteína relacionada ao receptor de LDL), possibilitando a rápida remoção dessas partículas da circulação (RIFAI, O.N., 1999) (Fig. 3).

Na via endógena, os triglicérides e o colesterol sintetizados pelo fígado são armazenados nas vesículas secretórias do aparelho de Golgi, transportados por exocitose no espaço extracelular e introduzidos na circulação pelo endotélio sinusoidal hepático na forma de VLDL nascentes. Estas partículas ricas em triglicérides (55%/massa) contêm apo B-100, apo E e pequena quantidade de apo C na superfície. As apo C são transferidas, após secreção, para as HDL (RIFAI, O.N., 1999). As HDL se originam de três principais fontes: primeiro, o fígado secreta um composto em forma discoidal formado de apo-A1-fosfolípide chamado HDL nascente; segundo, o intestino sintetiza diretamente uma pequena partícula de HDL que contém apo A1 e terceiro, a HDL é derivada de material de superfície (principalmente apo-A1 e fosfolípide) originado dos quilomícrons e VLDL durante a lipólise (MAHLEY, R.W., 1998). Semelhante ao metabolismo dos quilomícrons, a apo C-II presente na superfície da VLDL ativa a LPL presente nas células endoteliais, esta, por sua vez, leva à hidrólise dos triglicérides e à liberação dos ácidos graxos livres. Vale salientar que a taxa de hidrólise dos triglicérides das VLDL é significativamente mais baixa do que a dos triglicérides dos quilomícrons. Durante a hidrólise dos triglicérides, as apo C são transferidas de volta para as HDL (RIFAI, O.N., 1999). As VLDL são, dessa forma, convertidas em remanescentes de VLDL, chamadas de IDL, uma lipoproteína transitória que contém quantidades de colesterol e triglicérides aproximadamente iguais (KAPLAN, A, 1995). Como as IDL circulantes continuam a interagir com a lipoproteína lipase, mais triglicérides são transferidos para os adipócitos ou para as células musculares. As IDL transferem para as HDL todas as suas apoproteínas, exceto Apo B-100 e uma pequena quantidade de Apo E. A hidrólise dos fosfolípidos dos triglicérides pela lipase hepática e subsequente transferência das apoproteínas converte a IDL em uma partícula pobre em triglicérides, mas rica em colesterol: a LDL. Um pequeno percentual das IDL (que não sofre ação das lipoproteína lipase) é captado pelo fígado e transportado para dentro das células hepáticas por endocitose. Seus lípidos e apoproteínas são hidrolisados em constituintes básicos que entram para o “pool” hepático. A LDL distribui colesterol para os tecidos. As ApoB e ApoE são reconhecidas por receptores específicos, sendo a LDL captada, permitindo o fornecimento de colesterol para os tecidos. Uma vez ligadas ao receptor, as LDL sofrem endocitose e posterior hidrólise lisossomal de seus componentes. As LDL que não se ligam a receptores das células periféricas, eventualmente, ligam-se a

receptores das células hepáticas, sendo então internalizadas e degradadas (KAPLAN, A., 1995) (fig. 4).

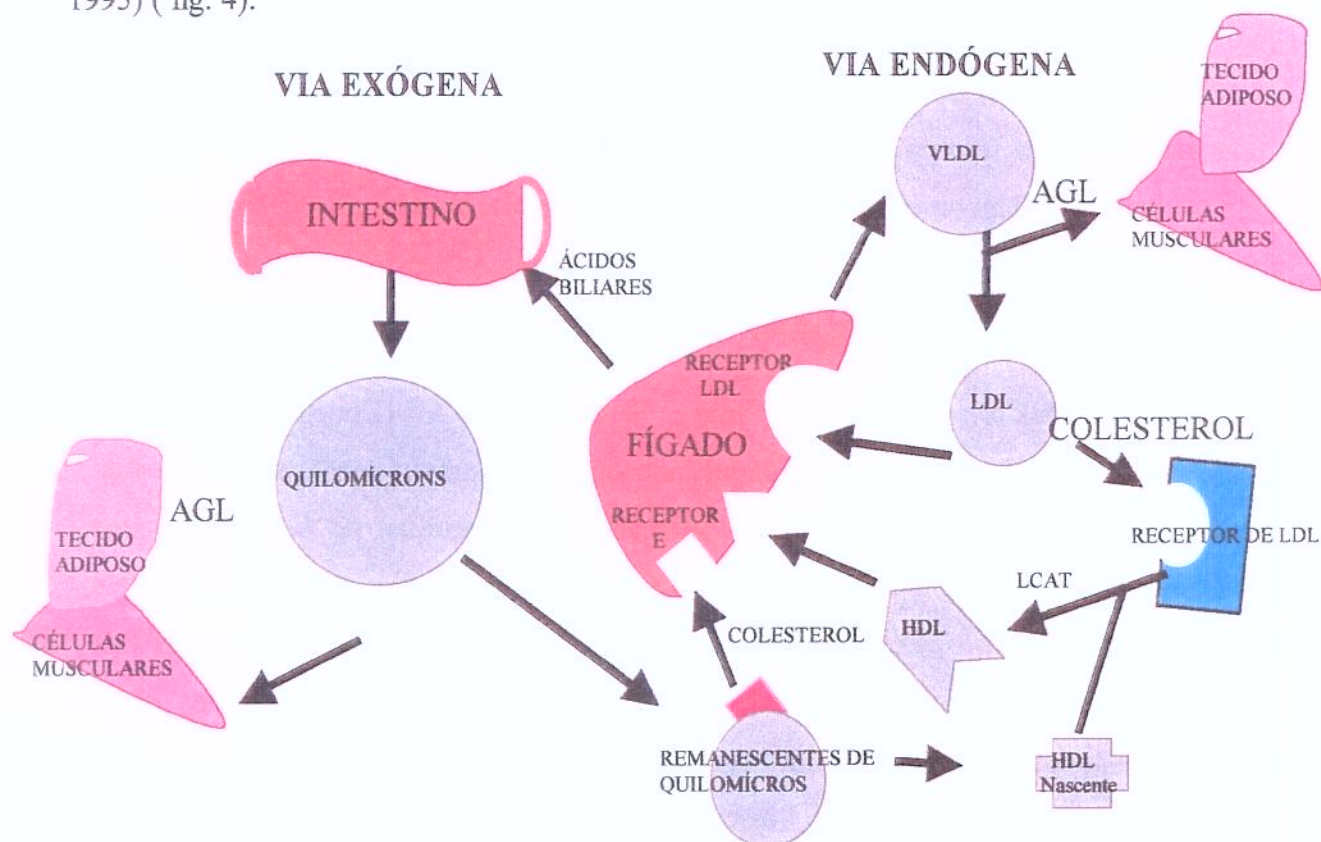


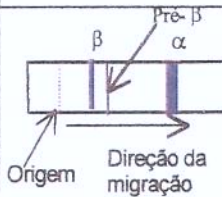
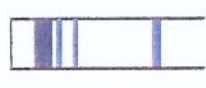
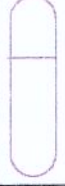
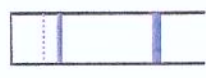
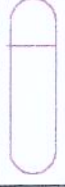
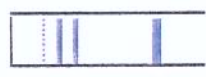
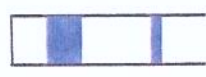
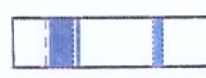
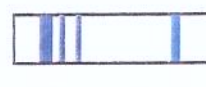
Figura 4: Metabolização das lipoproteínas: via endógena e exógena. Adaptada de (KAPLAN, A., 1995)

DISLIPIDEMIAS

As dislipoproteinemias são alterações clínicas onde há modificações qualitativas e/ou quantitativas das lipoproteínas plasmáticas (BACHORIK, P.S., 1991). Como os lípides são transportados no plasma pelas lipoproteínas, uma dislipoproteinemia pode ser tanto uma hiperlipidemia quanto uma hipolipidemia, ou uma associação que pode ser designada como dislipidemia (KAPLAN, A., 1995). As de maior impacto clínico, devido a sua maior prevalência, são as hiperlipidemias (KAPLAN, A., 1995).

Uma das classificações mais antigas de dislipidemia foi elaborada em 1967 por Fredrickson e Levy. Nesta, os distúrbios relacionados às lipoproteínas são classificados de acordo com o seu padrão eletroforético, concentração plasmática do colesterol e dos triglicérides e no aspecto macroscópico do plasma (quadro 3). Seis fenótipos diferentes foram descritos baseados pelos resultados laboratoriais mais do que pela doença específica ou mecanismo da doença e assim os pacientes podiam ter seus fenótipos modificados com a evolução e o tratamento da doença. Mais recentemente foi descrita outra classificação das dislipoproteinemias com base no mecanismo fisiopatológico da doença além da classificação genética. As duas classificações são mais utilizadas atualmente. As dislipoproteinemias podem ser divididas em primárias e secundárias. Nas dislipoproteinemias primárias, a causa é um defeito genético e a secundária é consequência de uma doença pré-existente, dieta, drogas ou combinação destes fatores (KAPLAN, A., 1995). Podem ocorrer dislipidemias primárias desencadeadas por causas secundárias ou ocorrer conjuntamente.

Quadro3: Classificação de Fredrickson dos fenótipos das dislipidemias baseada na eletroforese das lipoproteínas

Denominação	Aspecto do Plasma Refrigerado	Padrão Eletroforético	Anormalidades nas Lipoproteínas	Anormalidades nos Lípides
Controle Normal	 Claro		Nenhuma	Nenhuma
Tipo I	 Camada superior cremosa Infranadante Claro		Quilomícrons ↑↑↑	Col → Normal TG ↑↑↑↑
Tipo II A	 Claro		LDL ↑↑↑	Col ↑↑ TG → Normal
Tipo II B	 Claro ou levemente turvo		LDL ↑↑ VLDL ↑	Col ↑↑ TG ↑
Tipo III	 Turvo		IDL ↑ LDL Anormal	Col ↑↑ TG ↑↑
Tipo IV	 Claro até turvo leitoso		VLDL ↑↑	Col ↑ ou Normal TG ↑↑
Tipo V	 Camada superior cremosa Infranadante turvo		Quilomícrons ↑↑↑ VLDL ↑↑↑	Col ↑ TG ↑↑↑

Adaptado de KAPLAN, A. 1995

LÍPIDES, LIPOPROTEÍNAS, APOLIPOPROTEÍNAS E SIDA

A infecção por HIV é também caracterizada por alterações metabólicas importantes, entre outras: alterações no perfil sérico lipídico, lipoprotéico e apoproteico. Vários estudos têm sido realizados, objetivando esclarecer por quais mecanismos ocorrem as alterações no perfil lipídico de pacientes infectados pelo vírus HIV e quais as conseqüências dessas alterações. Entretanto, apesar de várias hipóteses terem sido levantadas, não há ainda respostas concretas para essas indagações.

A hipertrigliceridemia foi uma das primeiras alterações lipídicas descritas em pacientes com infecção pelo HIV (GRUNFELD, C., 1989).

GRUNFELD et al., em 1991, sugeriu que a hipertrigliceridemia que ocorria nos pacientes portadores de SIDA estivesse associada somente aos níveis circulantes de interferon- α (IFN- α), não havendo correlação entre esta condição e os níveis circulantes de fator de necrose tumoral (TNF) ou interleucina 1 (IL1). Também demonstrou que esta hipertrigliceridemia e os níveis séricos de IFN- α não estavam relacionados à síndrome consuntiva existente na maioria dos pacientes portadores do HIV.

Em outro trabalho, GRUNFELD e colaboradores (1992) relataram que a diminuição do colesterol sérico total e do colesterol presente nas lipoproteínas de pacientes com SIDA e de pacientes HIV positivos precedia ao aparecimento da hipertrigliceridemia e que essa diminuição do colesterol não teria relação com os níveis séricos de IFN- α ou de triglicérides. Uma possível explicação para a fisiopatologia da hipertrigliceridemia seria a de que, com a progressão da doença, haveria um aumento dos níveis circulantes de IFN- α que contribuiria para a elevação sérica dos triglicérides, devido provavelmente a uma diminuição do seu "clearance".

Em 1993, HELLERSTEIN e colaboradores mostraram que a infecção por HIV estava associada a alterações no metabolismo hepático dos lípides em função do aumento da lipogênese. Esta alteração metabólica (aumento da síntese *de novo* pelo fígado) ocorria em pacientes com reduzida massa corporal e em pacientes HIV positivos assintomáticos com contagem de células T normal.

Níveis séricos significativamente mais baixos de colesterol total e de colesterol da HDL e LDL foram encontrados em homens soropositivos para HIV em relação a controles soronegativos. Por outro lado, não foi detectada diferença estatisticamente significativa na trigliceridemia desses 2 grupos (SHOR-POSNER, G., 1993). O autor sugere que a hipocolesterolemia possa ser um importante marcador para a progressão da doença.

O estudo prospectivo de CONSTANS et al. (1994) mostrou que a hipertrigliceridemia ocorre no estágio final da doença de pacientes infectados pelo vírus HIV. Essa hipertrigliceridemia é comum em pacientes com baixa contagem de células CD4 (<50 células/mm³) e está relacionada à presença de infecções oportunistas ativas e ao aumento do IFN- α . A diminuição do colesterol ocorre bem antes da hipertrigliceridemia, especialmente a diminuição do HDL-colesterol. Os níveis de colesterol sérico, diferentemente dos triglicérides, não estão relacionados com o IFN- α , mas correlacionam-se com o fator de necrose tumoral- α (TNF- α). A diminuição do HDL-colesterol e da Apo A1 e a elevação da Lp(a) são desordens lipídicas importantes em pacientes cuja contagem de linfócitos CD4 esteja acima de 400 células/mm³. Essas alterações lipídicas parecem refletir mais a debilidade do sistema imunológico, a ocorrência de infecções oportunistas e a secreção de citocinas (TNF- α e IFN- α) do que a síndrome consuntiva. Esse estudo reforça a teoria de que o IFN- α promove a elevação da concentração sérica dos triglicérides através de dois mecanismos: diminuição do *clearance* das lipoproteínas séricas ricas em triglicérides (GRUNFELD C, 1992) e/ou aumento da síntese hepática das VLDL (HELLERSTEIN, 1993). O aumento da Lp(a) e a hipertrigliceridemia, bem como a diminuição da HDL-colesterol dá aos pacientes com SIDA um perfil aterogênico que pode explicar alguns dos eventos de trombose descritos por TABIB & CAPROM (1992).

ZANGERLE e co-autores, em 1994, correlacionaram o perfil lipídico de pacientes infectados pelo vírus HIV com alguns marcadores da atividade do sistema imune: neopterina, β_2 -microglobulina, contagem de CD4 e receptor solúvel do fator de necrose tumoral 75 (sTNF-R75). Foi demonstrado, que a ativação do sistema imune na infecção pelo vírus HIV está associada a distúrbios do metabolismo dos lipídeos, que podem influenciar propriedades biológicas do HIV e que a concentração sérica do HDL-colesterol

usada como um marcador da progressão da doença pode refletir o papel da ativação do sistema imune na infecção pelo HIV.

Em 1990, OWENS et al. demonstrou que a apolipoproteína A1, a principal proteína estrutural da HDL, pode inibir a formação do sincício HIV-induzido (formação de células gigantes multinucleadas), um dos maiores efeitos citopáticos da infecção por HIV. O mecanismo exato pelo qual a apo A1 exerce este efeito inibitório ainda não é conhecido. Uma possibilidade proposta por Owens seria que peptídeos anfipáticos da apoproteína A1 poderiam interferir na organização da bicamada lipídica da membrana viral e/ou da membrana plasmática da célula do hospedeiro, alterando as suas propriedades fusogênicas e impedindo a formação do sincício.

CHRISTEFF (1995) e co-autores, estudando a concentração sérica de lípidos em homens infectados por HIV, encontraram maiores concentrações de ácidos graxos poliinsaturados nestes indivíduos (com $CD4 > 400 \text{ células/mm}^3$), quando comparados a indivíduos soro negativos e hipertrigliceridemia somente em pacientes em estágios muito avançados da infecção ($CD4 < 50 \text{ células/mm}^3$). Por outro lado, detectaram diminuição da concentração sérica de ácidos graxos saturados à medida que a doença evoluía, refletindo, provavelmente, sua utilização como substrato energético.

Um aumento da relação cintura-quadril e hiperinsulinemia (características da síndrome plurimetabólica) em pacientes HIV positivos sem estado consuntivo, associado com baixa contagem de células T CD4 foi descrito em 1999 por SHIKUMA e co-autores. Estes achados sugerem que a tendência para estas anormalidades metabólicas pode estar associada à infecção pelo HIV propriamente dita, ao *status* do sistema imunológico e/ou a outros fatores relacionados à SIDA.

PERFIL LIPÍDICO E O TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL

Os efeitos das terapias anti-retrovirais sobre os lípidos séricos dos pacientes infectados pelo vírus HIV têm sido objeto de estudos de muitos investigadores.

Estudos com pacientes infectados pelo HIV em terapia anti-retroviral com inibidores de protease têm mostrado elevação na concentração sérica de colesterol e triglicérides (CARR, A., 1998₁; CARR, A., 1999; BEHRENS, G., 1999).

MILDIVAN et al., em 1992, constatou a necessidade de se encontrar marcadores biológicos sensíveis que pudessem, com precisão, indicar a resposta ao tratamento com as drogas anti-retrovirais. Dois possíveis marcadores foram propostos: o interferon endógeno, que é uma citocina envolvida na fisiopatologia da SIDA, e os triglicérides, que estão elevados nos pacientes com SIDA, provavelmente refletindo o aumento da atividade das citocinas. Neste trabalho foi demonstrado um rápido e significativo declínio dos valores iniciais do interferon endógeno e da concentração sérica dos triglicérides nos pacientes que fizeram uso do AZT, mas não nos pacientes que utilizaram placebo, indicando que a ativação patológica do sistema imunológico era reduzida por este tratamento. Desta forma, esses marcadores biológicos poderiam ser indicadores úteis, não só da severidade da doença, mas também da eficácia da terapia anti-retroviral.

HENRY e colaboradores, em 1998, detectaram desenvolvimento de doença coronariana prematura em dois pacientes portadores de SIDA que faziam uso de inibidor de protease (ritonavir, saquinavir e indinavir). Esses pacientes apresentaram aumento sérico do colesterol após a utilização desta terapia por cinco meses. Após a avaliação de 124 pacientes que faziam uso de inibidor de protease, foi detectado aumento da concentração dos lipídios séricos (colesterol e triglicérides) em 33% dos pacientes.

O uso de inibidores de protease vem sendo também associado a hiperlipidemia e ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* e também à lipodistrofia. WALLI e colaboradores (1998), estudando por 8 meses pacientes submetidos à terapia com inibidores de protease, pacientes virgens de tratamento e indivíduos HIV negativos, constataram aumento do colesterol total e triglicérides, além da diminuição da sensibilidade à insulina nos pacientes tratados, quando comparados aos virgens de tratamento. O aumento dos triglicérides e do colesterol total séricos ocorreu logo após o início do tratamento, sendo a elevação dos triglicérides maior nos pacientes que também apresentavam Teste Oral de Tolerância à Glicose alterado. A duração do tratamento estava correlacionada com o colesterol sérico total, mas não com a trigliceridemia, no entanto a sensibilidade à insulina se correlacionava com os níveis séricos de triglicérides, mas não com o colesterol total.

Em 1998, CARR e colaboradores encontraram alterações metabólicas importantes, tais como: elevação dos níveis séricos de triglicérides, de colesterol e de peptídeo C; aumento da resistência à insulina e lipodistrofia periférica em pacientes portadores da SIDA, após tratamento com inibidores da protease. A lipodistrofia foi clinicamente observada em 64% dos pacientes que faziam uso de inibidores da protease, em média, há 13 meses. *Diabetes mellitus* foi relativamente incomum (CARR, A, 1998₁). Em outro trabalho, CARR, SAMARAS, CHISHOLM, COOPER, ainda em 1998, propuseram um mecanismo molecular para explicar as alterações lipídicas ocasionadas pelo uso dos inibidores de protease, baseado na homologia entre a protease do HIV-1 e certas proteínas humanas. A região catalítica do HIV, na qual o inibidor de protease se liga, tem aproximadamente 60% de homologia com regiões internas de duas proteínas que regulam o metabolismo lipídico: a proteína ligante do ácido retinóico citoplasmático tipo 1 (CRABP-1) e a proteína relacionada ao receptor de LDL (LRP) (CARR, A, 1998₂). O inibidor de protease levaria à inibição dessas proteínas, afetando o metabolismo lipídico. A hiperlipidemia resultante, além de contribuir para o depósito de gordura central, contribui também para a resistência à insulina, e à susceptibilidade individual para o desenvolvimento do *diabetes mellitus* tipo 2 (CARR, A, 1998₂).

Em 1999, SEREGER., BOGNER, WALLI, LOCH, GOEBEL analisaram retrospectivamente dados de pacientes que tinham sido submetidos a uma combinação terapêutica de 2 inibidores de transcriptase reversa e um inibidor de protease ou apenas dois inibidores de transcriptase reversa (grupo controle). Definiram a extensão e a duração dos efeitos da terapia com inibidores da protease sobre os lipídeos séricos. Detectaram significativa elevação sérica do colesterol total e dos triglicérides, que ocorria a partir do terceiro mês de terapia e permanecia durante os doze meses de tratamento, no grupo submetido à terapia com dois inibidores da transcriptase reversa, associado a um inibidor de protease, enquanto que no grupo controle não foi observada modificação significativa dos lipídeos séricos. O uso de um determinado inibidor de protease, como o indinavir, causou maior impacto na elevação do colesterol (elevou em 20% a média da concentração do colesterol total) do que o uso do saquinavir (elevação do colesterol total em torno de 4%). As modificações nos lipídeos foram maiores nos pacientes com menor concentração basal dos lipídeos séricos, portanto a presença de um defeito primário não seria necessária para

que esses efeitos adversos dos inibidores de protease ocorressem. Esse estudo chama a atenção para o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular, devido à elevação do colesterol total. É patente a falta de estudos sobre o uso da terapia anti-retroviral por tempo prolongado na população jovem, assim como a de publicações de estudos longitudinais que documentem a presença de complicações cardiovasculares após o tratamento com inibidores de protease.

Recentemente, CHRISTEFF e colaboradores correlacionaram dislipidemia e alterações séricas de hormônios esteróides em homens HIV-infectados submetidos à potente combinação de terapia anti-retroviral (alta atividade de terapia anti-retroviral-AATAR). A combinação terapêutica incluía inibidores da protease do HIV e inibidores da transcriptase reversa ou somente inibidores da transcriptase reversa. Ficou demonstrado que a alteração dos lípides e dos hormônios esteróides precede à perda de gordura dos tecidos periféricos. Não foi encontrada associação evidente entre um dos inibidores da protease específico ou combinação de anti-retrovirais e o desenvolvimento de lipodistrofia. Este estudo demonstrou que há associação entre a razão sérica cortisol/dehidroepiandrosterona (DHEA), alterações lipídicas e a lipodistrofia. A lipodistrofia é caracterizada por dislipidemia, perda de gordura dos tecidos periféricos e distribuição anormal de gordura e pode ser consequência do desequilíbrio entre a lipólise periférica e a lipogênese, ambas reguladas pelo cortisol e o DHEA (CHRISTEFF, N., 1999).

O aumento de apoptose nos adipócitos periféricos, em pacientes com lipodistrofia associado ao uso de inibidores de protease encontrado por DOMINGO et al. (1999) pode ser o mecanismo pelo qual ocorra da perda de gordura celular subcutânea destes pacientes.

Um trabalho recente, que comparou 75 mulheres HIV-positivas (idades de 25-46 anos) com 30 mulheres saudáveis, encontrou aumento significativo da insulinemia e trigliceridemia entre as pacientes HIV-positivas, entretanto estas anormalidades metabólicas não tinham correlação com o uso de inibidores de protease (HADIGAN, C., 1999).

O estudo longitudinal realizado por MULLIGAN e co-autores demonstrou que houve aumento dos níveis de glicose, insulina, TG, colesterol total e colesterol da LDL em pacientes que começaram terapia com IP, o mesmo não ocorrendo com os pacientes que

começavam a terapia com 3TC ou em regimes estáveis que não incluíram um IP ou 3TC. Estas mudanças aconteceram na ausência de aumentos significantes no peso ou mudanças na distribuição total ou regional da gordura. Embora fosse possível que estas mudanças metabólicas fossem resultantes da melhora do quadro clínico, associada à diminuição da replicação do HIV, elas também podem ser o resultado de um efeito direto do próprio IP. (MULLIGAN, K., 2000).

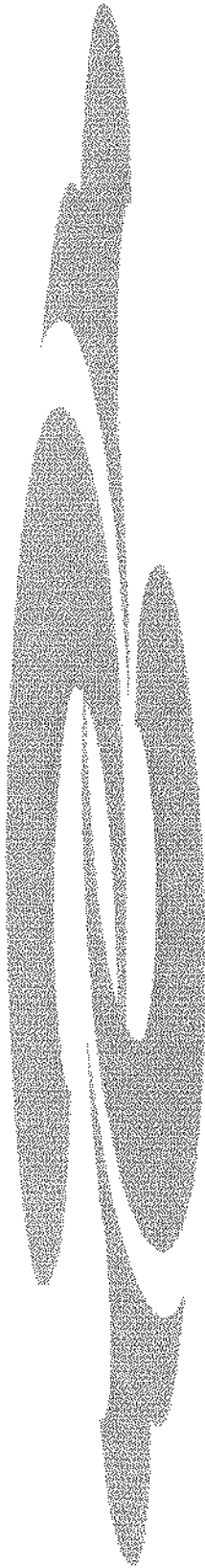
Os resultados preliminares do LIPOCO (grupo de estudo multicêntrico), um estudo de observação contínua, com pacientes infectados pelo HIV sugerem que três grandes tipos de distribuição anormal de gordura podem ocorrer de forma isolada ou associada em pacientes infectada pelo HIV submetidos à terapia anti-retroviral, quais sejam: uma depleção de gordura ou lipoatrofia; uma mista ou redistribuição de gordura e a adiposidade subcutânea (MARC, S.T., 2000).

Para melhor entender as modificações no metabolismo dos lípides ocorridas com os pacientes HIV+ submetidos à terapia anti-retroviral de alta potência, PURNELL e colaboradores estudaram, em indivíduos saudáveis, o efeito do ritonavir sobre os lípides e a lipase pós-heparina. O tratamento com ritonavir, na ausência da infecção pelo HIV ou nas mudanças na composição corporal, resultou em aumento dos triglicérides, colesterol, apo B e Lp (a) e diminuição da HDL-colesterol, entretanto a atividade da lipoproteína lipase pós-heparina não foi afetada pelo tratamento. Os triglicérides estavam aumentados em todas as frações de lipoproteínas, ocorrendo um grande aumento nas partículas VLDL. A elevação do colesterol total ocorreu devido ao aumento do colesterol das VLDL e IDL. O HDL-colesterol estava diminuído devido à redução do HDL₃-colesterol. Nestes pacientes, a elevação dos triglicérides parece não ser mediada pela inibição da atividade da lipoproteína lipase ou pela diminuição da remoção das lipoproteína remanescentes, mas pode ser decorrente de um aumento da produção de VLDL (PURNELL, J.Q., 2000).

Até recentemente, o prognóstico para o paciente com SIDA era tão limitado que o interesse sobre outros problemas de saúde mais em longo prazo era irrelevante. A elevação da sobrevivência destes pacientes pela utilização de tratamento com drogas anti-retrovirais, com monoterapia ou associação de drogas, fez com que observações a respeito de modificações metabólicas, como, por exemplo, as dislipidemias, passassem a ter importância clínica efetiva.

Estes efeitos colaterais provocados pelo uso da terapia por inibidores de protease são um real desafio para os clínicos. Se por um lado estes anti-retrovirais modificaram a qualidade de vida e o prognóstico do paciente com SIDA, por outro lado apareceram as complicações cardiovasculares e as modificações corporais que podem refletir de maneira muito negativa no plano psicológico para os pacientes, colocando em risco o progresso terapêutico. Há urgência então para se entender os mecanismos destas complicações, a fim de se achar meios terapêuticos eficientes, sob pena de perda do benefício dado pelas novas terapias anti-HIV, em função do crescimento de doenças vasculares ou devido ao aumento dos índices de SIDA, em decorrência da parada prematura da terapia tríplice (DUCOBU, J., 2000).

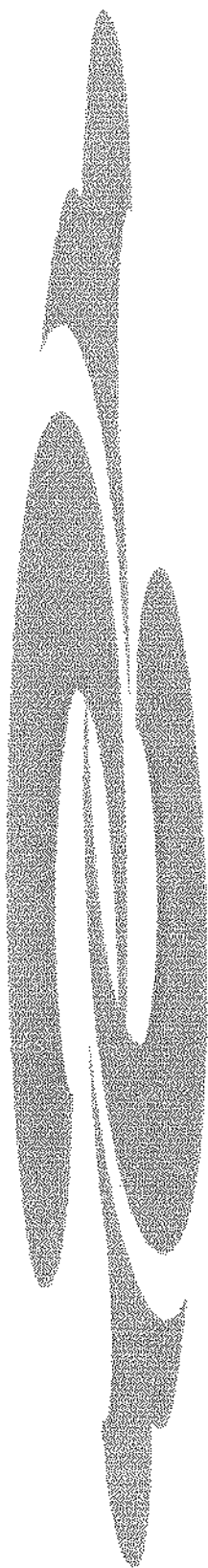
No presente trabalho, estudamos as dislipidemias que acometem os pacientes portadores do vírus HIV, por serem estas um dos mais importantes fatores de risco para a doença cardiovascular aterosclerótica (NCEP, 1994) e por serem capazes de modificar a expectativa de vida destes pacientes na era da terapia anti-retroviral de alta potência.



OBJETIVOS

Nesse trabalho, avaliamos 254 pacientes portadores do vírus da imunodeficiência adquirida com os seguintes objetivos:

1. estudar o perfil sérico lipídico e apoproteico do grupo HIV positivo em função das variáveis: contagem global de CD4, carga viral, tipo de medicamento em uso e tempo de uso de inibidor de protease;
2. comparar o perfil lipídico sérico e apoproteico entre os grupos HIV positivo e controle;
3. classificar fenotipicamente as dislipidemias na população HIV positiva.



MATERIAIS E MÉTODOS

CASUÍSTICA

Foram estudados 257 pacientes HIV positivos (HIV+), sendo 62,3% do sexo masculino e 37,7% do sexo feminino, com média de idade de 35,18 ($\pm$ desvio padrão de 8,37) anos. Duzentos e trinta e oito estavam sendo submetidos à terapia anti-retroviral (224 tomavam uma combinação de inibidores de protease e inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa e 14 tomavam apenas uma combinação de inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa), 12 eram virgens de tratamento e em 7 não se conhecia a medicação prescrita. O tempo médio de tratamento, destes pacientes, com inibidores de protease é de 19,7 meses (tempo mínimo: 2 meses; tempo máximo: 47 meses).

Os pacientes foram acompanhados pelo Ambulatório de Moléstias Infecciosas do Departamento de Clínica Médica da FCM/UNICAMP. Todos os participantes foram informados quanto aos objetivos e riscos do procedimento e deram seu livre consentimento para serem incluídos no estudo. Este tipo de estudo é considerado de risco mínimo para os pacientes, conforme definição da resolução 01/88 do Conselho Nacional de Saúde e recebeu parecer favorável da Comissão de Ética Médica da FCM/UNICAMP (processo nº 388/96).

Cinquenta e seis indivíduos saudáveis, normocolesterolêmicos (colesterol < 200 mg/dL), sendo 39,29% do sexo masculino, 60,71% do sexo feminino, com média de idade de 26,79 anos (desvio padrão de 9,52) constituíram o grupo controle. Desses, 10 foram triados pelo Serviço de Bioquímica Clínica do Departamento de Patologia Clínica/Hospital das Clínicas da UNICAMP e 46 eram estudantes da Universidade de Campinas que foram avaliados clinicamente e responderam a um questionário contendo informações sobre a presença de dislipidemia, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, história de doença arterial coronariana precoce e sobre o seu estilo de vida.

MÉTODOS

Os indivíduos foram submetidos a exame clínico que constou de: medidas de peso e altura e análises bioquímicas séricas após 12 horas de jejum: colesterol total (Col T), HDL-colesterol (HDL-col), triglicérides (TG), LDL-colesterol (LDL-col), fosfolípides (FL), ácidos graxos livres (AGL), apolipoproteínas A1 (Apo A1), B (Apo B) e lipoproteína "a" (Lp a).

A avaliação imunológica dos pacientes HIV+ foi feita através da contagem dos linfócitos CD4 e CD8 e da quantificação da carga viral.

As medidas de colesterol total (Col-T), HDL-colesterol (HDL-col) e triglicérides (TG) séricos foram feitas por métodos enzimático-colorimétricos em sistema de automação Mega-Bayer. O LDL-colesterol (LDL-col) e o VLDL-colesterol (VLDL-col) foram estimados pela equação de Friedewald. As apolipoproteínas A1 e B-100 (apo A1 e apoB) e lipoproteína "a" (Lp a) foram medidas por nefelometria em sistema de semi-automatização Beckman Array-360 (GILLERY, P., 1193). As determinações dos ácidos graxos livres (AGL) e fosfolípides (FL) também foram feitas por métodos enzimático-colorimétricos-WAKO (TAKAIAMA, M., 1977).

Foi realizada separação eletroforética das lipoproteínas dos pacientes HIV+ seguida de leitura densitométrica das bandas. Para confirmar a existência de hiperlipidemia tipo III foi realizada nova coleta de sangue, para repetição de eletroforese e reavaliação do perfil lipídico (pela dosagem de Col T e TG) e para o estudo do genótipo da apo E destes pacientes.

A separação eletroforética das lipoproteínas dos pacientes HIV positivos foi realizada em gel de agarose em sistema Paragon-Beckman e a densitometria no sistema Beckman Appraise.

Para que se fizesse a determinação do genótipo da apo E foi feita extração do DNA da camada de leucócitos do sangue total. A determinação do genótipo da Apo E foi realizada por amplificação pela reação da polimerase em cadeia (PCR) e digestão utilizando as enzimas Hae II e AFL III.

A contagem global de linfócitos CD4 e CD8 foi feita por citometria de fluxo e a determinação da carga viral pela PCR.

ANÁLISES ESTATÍSTICAS

A caracterização dos grupos estudados (HIV positivo e controle) foi feita através de análise descritiva, tabelas de frequência e medida de posição e dispersão (FONSECA, J.S., 1994).

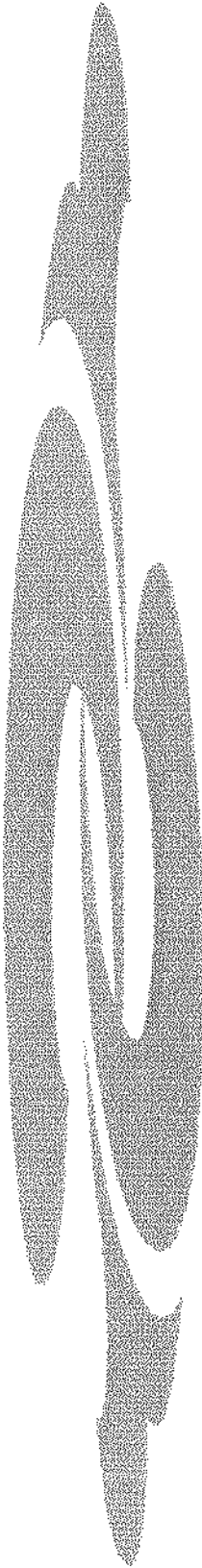
O estudo do perfil lipídico do grupo HIV+ definido por Col-T, HDL-col, LDL-col, VLDL-col, TG, Apo A1, Apo B, Lp(a), AGL, FL e ColT/HDL-col foi feito através da Análise de Covariância (ANCOVA), em função das variáveis: contagem global de linfócitos CD4; carga viral; tratamento (inibidor de protease + inibidor nucleosídico da transcriptase reversa, apenas inibidor nucleosídico da transcriptase reversa ou virgem de tratamento); tempo de uso de inibidor de protease (em meses) e usando-se como covariáveis: a idade, o sexo e o IMC (MONTGOMERY, D.C., 1991; STEVENS, J., 1992). As variáveis TG, Lp(a), FL e VLDL-col foram transformadas pela função logarítmica e a variável AGL foi transformada pela raiz quadrada para reduzir a variabilidade. O Coeficiente de Correlação de Pearson foi aplicado para as variáveis que apresentaram significância estatística na ANCOVA para verificarmos os sentidos dessas correlações. Fez-se análise descritiva das variáveis que eram significativamente influenciadas pelo sexo: HDL-col, VLDL-col, TG, Apo A1, AGL, FL e a relação Col T/HDL-col.

O Teste “t” de Student foi utilizado para testar a homogeneidade dos grupos HIV+ e HIV- em relação à idade e ao IMC (Índice de Massa Corpórea). O qui-quadrado (FLEISS, J.L., 1981) foi utilizado para testar a homogeneidade em relação ao sexo. Os testes “t” de Student e qui-quadrado demonstraram que os grupos não são homogêneos quanto à idade ou sexo e tendem a ter IMC diferentes. Para que essas diferenças não fossem fator de interferência nas análises comparativas entre os grupos, utilizou-se a ANCOVA para comparar o perfil lipídico dos grupos HIV+ e controle, tendo idade, sexo e IMC como co-variáveis.

Para que pudéssemos realizar teste com maior poder estatístico foi retirada, de forma aleatória, uma amostra do grupo HIV+ com “n” igual ao do grupo controle. As variáveis TG, Lp(a), FL e VLDL-col foram transformadas, como descrito anteriormente, para que a variabilidade diminuísse.

Para os parâmetros do perfil lipídico cuja co-variável sexo demonstrou ser um fator de interferência na análise estatística e para as dosagens de apo A1 e apo B foi utilizada a dicotomização.

A significância estatística foi assumida para um $p < 0,05$ e os p valores entre 0,05-0,10 foram indicados como tendência.



RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E PERFIL LIPÍDICO DO GRUPO HIV+

Conforme a análise descritiva, o grupo HIV positivo apresenta-se distribuído, de acordo com a classificação do CDC de 1993 (CURRAN, J.W., 1997), quanto ao estágio clínico da doença na categoria clínica C (45,6%), sendo que 44 % do total do grupo pertencem à categoria Clínica C3, portanto são pacientes com SIDA e com contagem de CD4 $<200 \text{ cél/mm}^3$ (Tabela 1). Sete pacientes não tiveram classificação clínica definida, correspondendo a 2,7% do grupo.

As medidas antropométricas e o perfil imunológico dos pacientes HIV positivos são mostrados nas tabelas 2 e 3, respectivamente. O índice de massa corpórea (IMC) inferior a 20 kg/m^2 é encontrado em 11,3% dos pacientes; 22,57% apresentam sobrepeso (IMC de 25 a $29,9 \text{ kg/m}^2$); 10,12% classificados como obesos [(IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$); sendo que 7% classe I (IMC de 30 a $34,9 \text{ kg/m}^2$) e 3,1% classe II (IMC de 35 a 40 kg/m^2)]. Há uma inversão na contagem de CD4 e CD8 explicada pelo fato de que, como foi citado anteriormente, 44% dos pacientes pertenciam à categoria C3. Setenta e cinco pacientes apresentam carga viral negativa (<400 cópias/mL), 50 pacientes entre 400-10.000 cópias/mL, 45 pacientes >10.000 cópias/mL e 87 não tiveram sua carga viral determinada.

Na avaliação dos perfis lipídico, lipoprotéico e apoproteico utilizou-se os valores de referência baseado nas recomendações do “National Cholesterol Education Program” (NCEP, 1994) que divide a concentração plasmática dos lipídes e lipoproteínas em desejável para prevenção de Doença Arterial Coronariana (DAC), de risco limítrofe e elevado para o desenvolvimento de DAC (quadro 3), e pelos valores de referência fornecidos pelos fabricantes dos testes bioquímicos (Apo A1 94-178 mg/dL e 101-199 mg/dL; Apo B 52-109 mg/dL e 40-103 mg/dL para homens e mulheres, respectivamente); LP(a) inferior a 30 mg/dL (RIFAI, O.N., 1999) e adotados pelo Serviço de Bioquímica Clínica do Departamento de Patologia da UNICAMP; fosfolípides 150-250 mg/dL; ácidos graxos livres 0,1-0,6 mEq/L, e Col T/HDL-col abaixo de 3,5 (CASTELLI, W.P., 1986).

Quadro 4. Valores de referência para os lípides séricos segundo NCEP, 1994

	DESEJÁVEL	LIMÍTROFE	ALTO RISCO
COLESTEROL TOTAL	< 200 mg/dL	200 - 239 mg/dL	≥ 240 mg/dL
TRIGLICÉRIDES	< 200 mg/dL	200 - 400 mg/dL	> 400 mg/dL
HDL-COLESTEROL	≥ 60 mg/dL		< 35 mg/dL
LDL-COLESTEROL	< 130 mg/dL	130 - 159 mg/dL	≥ 160 mg/dL

A tabela 4 mostra os perfis lipídico, lipoprotéico e apoproteico dos pacientes HIV positivos. Os valores mínimos e máximos e os desvios-padrões demonstram que há uma elevada amplitude de variação e grande dispersão nas concentrações séricas das variáveis TG, VLDL, AGL, FL e Lp(a).

A média do colesterol encontra-se dentro do limite de referência considerado desejável, porém 32,3 % dos pacientes apresentam colesterolemia superior a 200 mg/dL.

A concentração sérica média de TG está dentro do valor de referência considerado desejável, entretanto 30,7% dos pacientes são hipertrigliceridêmicos, sendo que 24,5% têm trigliceridemia entre 200-400 mg/dL e 6,2% possuem TG superior a 400 mg/dL, e, portanto esses pacientes não tiveram os valores de LDL-col e VLDL-col calculados.

Em média, os pacientes possuem HDL-col próximo ao valor limítrofe inferior, sendo que 47,1% dos pacientes têm HDL-col inferior a 35 mg/dL, 45,9% possuem HDL-col entre 35-60 mg/dL e somente 4,7% possuem HDL-col superior a 60mg/dL.

Os pacientes HIV positivos têm, em média, a relação Col T/HDL-col 1,6 vezes maior do que a recomendada pelo estudo de CASTELLI de 1986 e 86,4% dos pacientes têm esta relação superior a 3,5.

O grupo HIV-positivo apresenta uma concentração sérica média de LDL-col dentro dos valores considerados desejáveis, 63,8% dos pacientes têm LDL-col inferior a 130 mg/dL, 19,1% possuem valores limítrofes e 9,0% de alto risco. Aproximadamente 8% (8,2%) do grupo não tiveram o LDL-col calculado, devido a trigliceridemia ser superior a 400 mg/dL.

Observou-se também que os valores médios de VLDL-col estimados são inferiores a 40 mg/dL, entretanto valores séricos de VLDL-col igual ou superior a 40 mg/dL são encontrados em 25,3% do grupo e em 8,2% dos pacientes o VLDL-col não foi calculado.

As médias das concentrações séricas dos fosfolípides e Lp(a) encontram-se dentro dos limites de referência, mas, como descrito inicialmente, encontramos uma grande amplitude de variação e dispersão nestes parâmetros. Aproximadamente 22% dos pacientes têm Lp(a) superior a 30 mg/dL.

A concentração média dos AGL é superior ao valor de referência e 78,8% dos pacientes possuem valores superiores a 0,6 mEq/L.

Separando-se os indivíduos HIV+ por sexo, detecta-se que a concentração média de Apo A1 (117 mg/dL e 128 mg/dL, respectivamente para homens e mulheres), assim como a de Apo B (90,6 mg/dL e 82,6 mg/dL, respectivamente para homens e mulheres) encontram-se dentro dos limites de referência. Cerca de 12% dos pacientes HIV+ do sexo masculino e do sexo feminino têm Apo A1 inferiores ao limite de referência e apenas 1,9% dos homens e 1,0% das mulheres possuem valores superiores ao limite de referência. Entretanto, com relação a Apo B ocorre uma inversão, 20,6% dos homens e 15,5% das mulheres têm Apo B superiores ao limite de referência e apenas 4,4% e 1,0% dos homens e das mulheres, respectivamente, têm Apo B inferiores ao limite de referência.

Analisando-se ainda o grupo HIV positivo separadamente pelo sexo, observamos que as mulheres HIV positivas têm níveis séricos de Apo A1 e do colesterol da HDL mais elevados do que os homens, entretanto a concentração plasmática dos triglicérides, fosfolípides , AGL e VLDL-col está mais alta nos homens. A razão Col T/HDL-col também se apresenta maior nos homens.

A tabela 5 apresenta a Análise de Covariância dos parâmetros que compõem o perfil lipídico, lipoprotéico e apolipoproteico do grupo HIV+ em relação as variáveis: contagem de CD4, carga viral, tratamento e tempo de uso dos inibidores de protease.

Há uma tendência de correlação entre o Col T e o tempo de uso dos inibidores de protease e uma correlação significativa com a carga viral (tabela 5). A análise descritiva demonstra que a colesterolemia é tanto menor quanto maior for a carga viral.

A Análise de Covariância (tabela 5) e o Coeficiente de Correlação de Pearson demonstram uma correlação negativa entre o tempo de uso do inibidor de protease e as concentrações do colesterol da HDL e Apo A1.

Os demais parâmetros do perfil lipídico como as concentrações séricas de TG, VLDL-col, LDL-col, Lp(a), Apo B, AGL, FL e a razão Col T/HDL-col (tabela 5) não sofreram influências das variáveis estudadas.

Classificamos fenotipicamente as dislipidemias usando o critério de classificação de Fredrickson. Constatamos inicialmente, que nos 111 pacientes dislipidêmicos 28 (25,2%) possuem hiperlipoproteinemia tipo IIa; 26 (23,4%) são possuidores de dislipoproteinemia tipo IIb; 4 pacientes (3,6%) têm hiperlipoproteinemia tipo III; 38 (34,2%) são tipo IV e 1 (0,9%) tem hiperlipidemia tipo V. Dois pacientes (1,8%) não foram classificados porque suas eletroforeses deixam dúvidas quanto à classificação e 12 (10,8%) não tiveram seu perfil eletroforético determinado.

A genotipagem realizada para confirmar o diagnóstico da hiperlipidemia tipo III demonstra que 2 indivíduos têm genótipos E3/4, 1 E3/3 e 1 E3/2. Através da repetição das dosagens do colesterol total, dos triglicérides e das eletroforeses das lipoproteínas em conjunto com os exames clínicos e histórico dos pacientes verifica-se que somente um (0,38%) com genótipo E3/3 confirma o diagnóstico de hiperlipidemia tipo III, dois foram reclassificados como tipo IV (somando agora um total de 40 pacientes: 36%) e um paciente teve seu perfil lipídico dentro dos padrões normais.

PERFIS LIPÍDICO, APOPROTEICO E LIPOPROTEICO DO GRUPO HIV POSITIVO COMPARADO AO GRUPO CONTROLE

Diferenças lipídicas significativas foram observadas nos pacientes HIV positivos, quando comparados ao grupo controle (tabela 6): aumento da concentração plasmática de TG (fig.5), colesterol da VLDL (fig.7) e AGL (fig.8); diminuição do colesterol da HDL (fig.6) e Apo A1 (fig.10) com aumento da razão COL T/HDL-col (fig.9) que é um índice para avaliar o risco de cardiopatia isquêmica (CASTELLI, W.P., 1986).

Ao compararmos a concentração sérica do colesterol da VLDL entre os grupos controle e HIV positivo separadamente pelo sexo, observamos que as mulheres HIV positivas possuem maior concentração de colesterol nesta lipoproteína do que as mulheres do grupo controle, porém essa diferença não é estatisticamente significativa ($p=0,0775$). Os homens HIV positivos têm concentração plasmática do colesterol da VLDL 1,25 vezes maior do que os indivíduos do sexo masculino do grupo controle e essa diferença é estatisticamente significativa ($p=0,0001$).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os demais componentes dos perfis lipídico, protéico e apolipoproteico.

Tabela 1: Distribuição dos pacientes HIV positivos de acordo com a classificação do CDC de 1993 (CURRAN, J.W., 1997).

Categorias Clínicas	Número de Pacientes	Valor Percentual (%)
A1	11	4,3
A2	47	18,3
A3	43	16,7
B1	-	-
B2	9	3,5
B3	23	8,9
C1	-	-
C2	4	1,6
C3	113	44,0

A : assintomático para células T HIV ou LGP (linfadenopatia generalizada persistente);

B: sintomático, agudo (primário) não (A) nem (C);

C:SIDA Categorias de CD4: 1 ($\geq 500/\text{mm}^3$); 2 ($200-499/\text{mm}^3$); 3 ($< 200/\text{mm}^3$).

Tabela 2: Dados antropométricos dos pacientes HIV positivos

Variáveis	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
PESO (Kg)	247	66,87	13,53	39,00	125,00
ALTURA (m)	247	1,68	0,09	1,44	1,89
IMC (kg/m ²)	247	23,84	4,11	16,00	37,00

Tabela 3: Perfil imunológico dos pacientes HIV positivos

Variáveis	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
CD4	176	336,82	188,88	8,00	900,00
CD8	158	947,09	781,17	134,00	8730,00

*Dados expressos como cel/mm³.

Tabela 4: Frequência de pacientes HIV+ com modificações séricas lipídicas, protéicas e apoproteicas

Variáveis	n	Média	Porcentagens
Col-T (mg/dL)	254	185,26	32,3% (Col-T>200 mg/dL)
TG (mg/dL)	254	192,13	30,7% (TG>200 mg/dL)
HDL-col (mg/dL)	251	36,50	47,1% (HDL-col<35 mg/dL)
ColT/HDL-col	251	5,58	86,4% (ColT/HDL-col>3,5)
LDL-col (mg/dL)	236	111,88	9,0% (LDL-col≥160 mg/dL)
VLDL-col (mg/dL)	236	31,41	25,3%.(VLDL-col>40 mg/dL)
FL (mg/dL)	186	191,8	8,5% (FL>250 mg/dL)
AGL (mEq/L)	184	1,20	78,8% (AGL>0,6 mEq/L)
Apo A1 (mg/dL)	240	^M 117,0	12,5%.(Apo A1<94 mg/dL)
		^F 128,0	12,4% (Apo A1<101 mg/dL)
Apo B (mg/dL)	243	^M 90,6	20,6% (Apo B>109 mg/dL)
		^F 82,6	15,5% (Apo B>103 mg/dL)
Lp(a) (mg/dL)	239	21,02	22,0% (Lp(a)>30 mg/dL)

Abreviações não descritas previamente: ^M – sexo masculino; ^F – sexo feminino

Tabela 5: Análise de Covariância (ANCOVA): perfil lipídico vs. infecção e parâmetros de tratamento do grupo HIV positivo (n=257)

Parâmetros do perfil lipídico	CD4 (p valor)	RNA V (p valor)	TRATAMENTO (p valor)	USO- INI (p valor)
COL T	0,1940	**0,0258	0,5543	*0,0941
TG	0,5749	0,9021	0,6394	0,3715
HDL-col	0,7238	0,4827	0,7080	**0,0140
COL T/HDLcol	0,6136	0,6769	0,4274	0,2175
LDL-col	0,1267	0,1142	0,7483	0,2204
VLDL-col	0,2839	0,9892	0,8327	0,9797
FL	0,1514	0,7024	0,2308	0,1383
AGL	0,4533	0,4499	0,3738	0,3273
APO A1	0,8312	0,3185	0,5860	**0,0222
APO B	0,1005	0,2586	0,7507	0,5084
Lp(a)	0,5629	0,4300	0,5567	0,1207

Abreviações não descritas previamente: RNA V-carga viral; USO-INI-tempo de uso de inibidor de protease.

Tratamento: categorizado em inibidores de protease + inibidores da transcriptase reversa (n=224); inibidores da transcriptase reversa (n=14) e virgem de tratamento.(n=12)

Tempo de uso de inibidor de protease em meses.

Co-variáveis idade, sexo e IMC.

As variáveis TG, L(a) e FL estão transformadas por função logarítmica e a AGL pela raiz quadrada.

**p<0,05; *0,05<p<0,1

Tabela 6: Comparação estatística do perfil lipídico do grupo HIV positivo e HIV negativo (controle)

	HIV POSITIVO n = 60	HIV NEGATIVO n = 56	P VALOR
COL T	178,88 ± 43,51	164,75 ± 27,09	ns
TG	185,73 ± 207,53	79,50 ± 40,18	0,0001
HDL-col	35,07 ± 11,46	50,73 ± 12,81	0,0001
COL T/HDL-col	5,55 ± 2,50	3,43 ± 0,96	0,0004
LDL-col	107,47 ± 34,04	98,14 ± 23,48	ns
VLDL-col	30,36 ± 16,63	15,93 ± 7,94	0,0001
FL	196,34 ± 88,44	173,49 ± 45,27	ns
AGL	1,25 ± 0,94	0,43 ± 0,27	0,0001
APO AI	117,88 ± 25,26	128,64 ± 19,82	0,0159
APO B	82,71 ± 21,74	65,58 ± 18,55	ns
Lp (a)	22,02 ± 25,64	19,23 ± 23,60	ns

Dados são médias ± desvio padrão.

Abreviações não definidas previamente: ns, não significante. Os dados são expressos em mg/dL e o AGL em mEq/L. As variáveis TG, VLDL, Lp(a) e FL estão transformadas por função logarítmica e a AGL pela raiz quadrada.

Diferença estatisticamente significativa $p < 0,05$

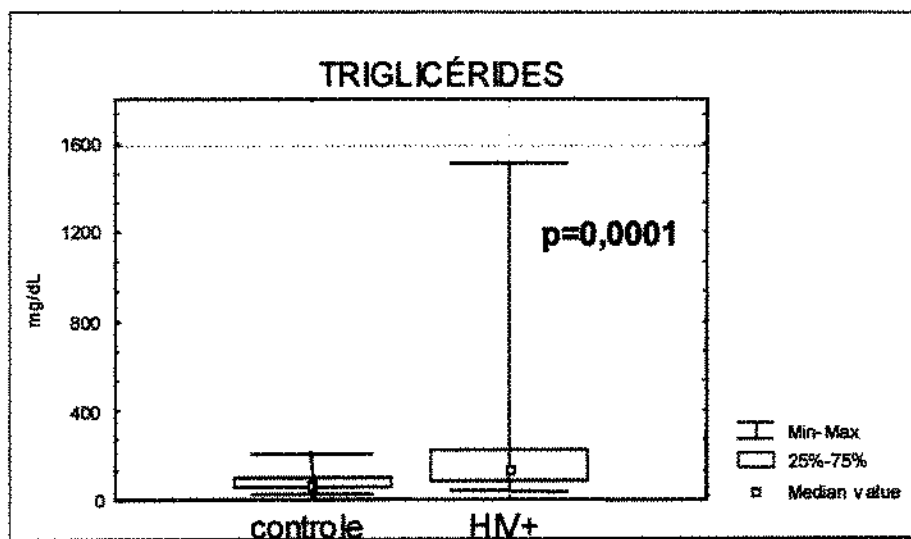


FIGURA 5

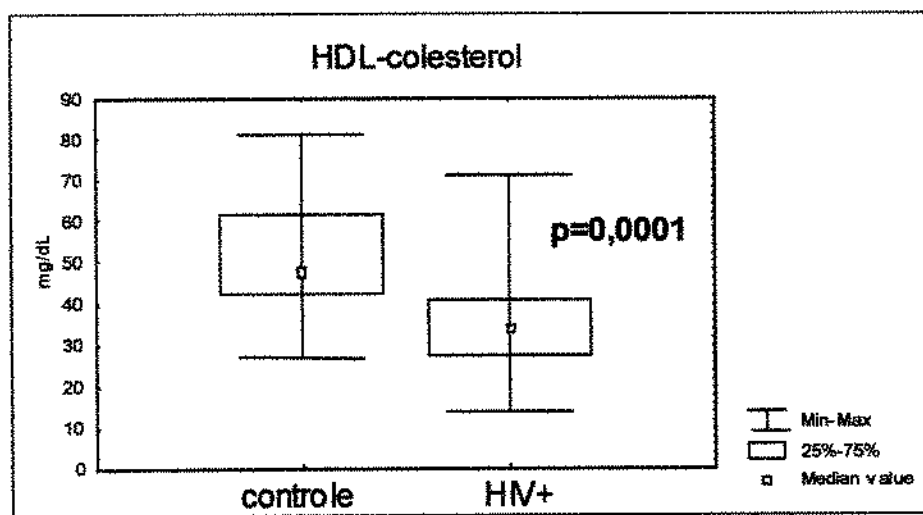


FIGURA 6

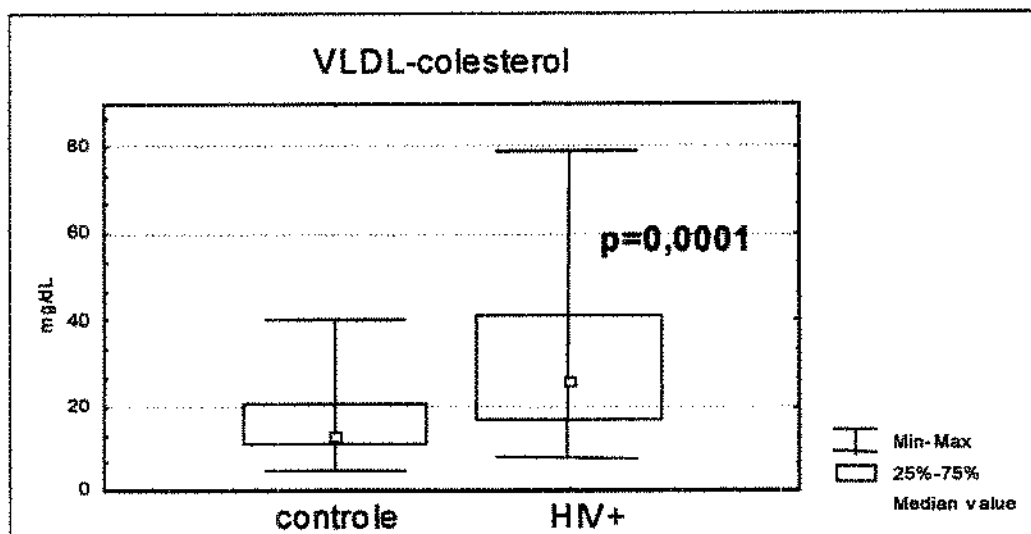


FIGURA 7

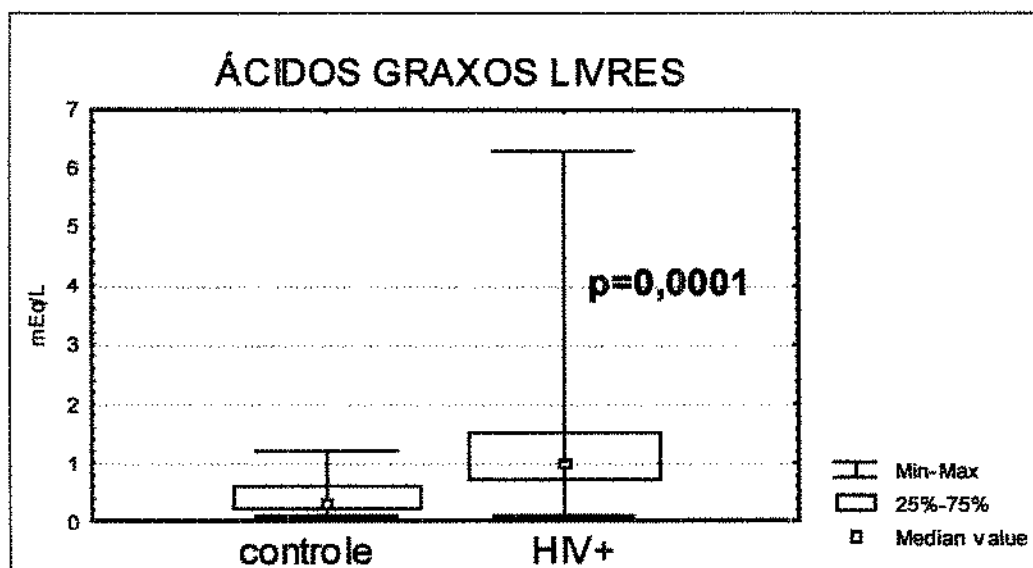


FIGURA 8

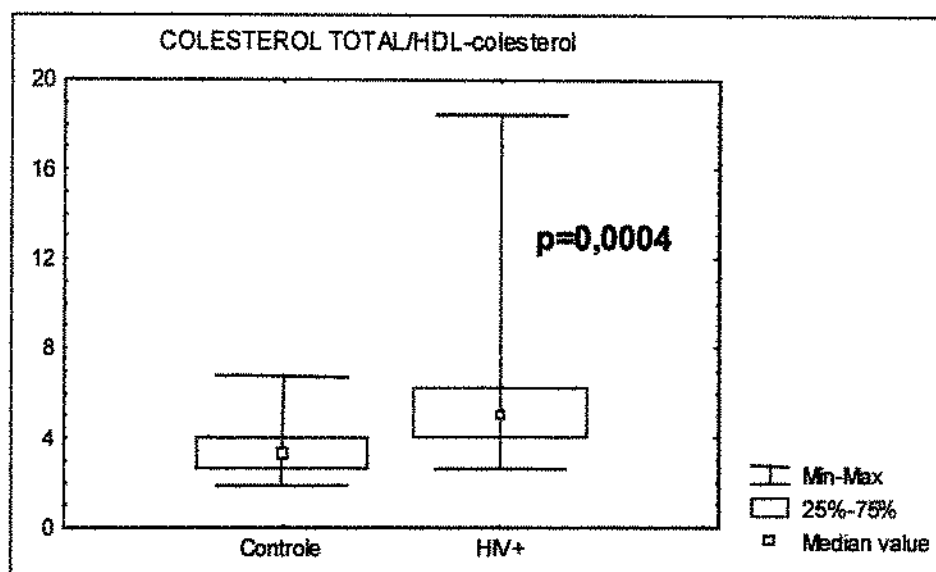


FIGURA 9

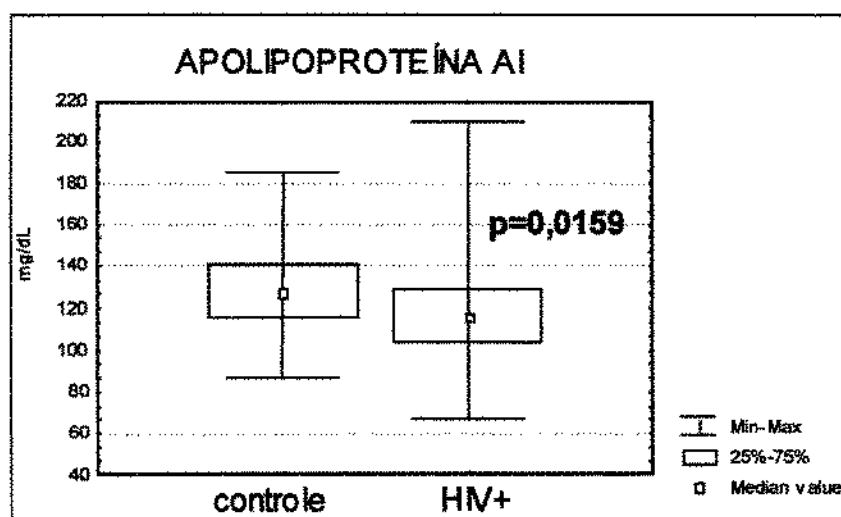
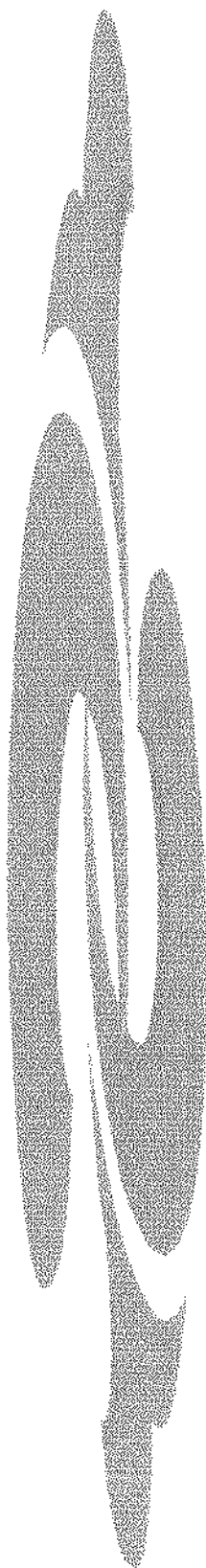


FIGURA 10

Figuras 5 a 10: Concentração sérica dos lipídes, lipoproteínas e apoproteínas dos grupos controle e HIV+



DISCUSSÃO

Complicações cardiovasculares em pacientes infectados pelo HIV têm sido descritas com frequência (BEHRENS, G., 1998; ERIKSSON, U., 1998; GALLET, B., 1998; VITTECOQ, D., 1998, KARMOCHKINE, M., 1998). LAURENCE propõe que a ocorrência de doenças cardíaca seja levadas em consideração, com mais frequência, no cenário HIV-1/SIDA (LAURENCE, J., 1998). Modificações na concentração sérica dos lipídes, ocasionada pela presença da infecção crônica, são apontadas como um dos possíveis mecanismos para o desenvolvimento da doença arterial coronariana (DANESH, J., 1997). A infecção pelo HIV é considerada, atualmente, uma doença crônica (RÜBSAMEN-WAIGMANN, 1991) podendo associar-se a modificações do metabolismo lipídico, presença de diabetes *mellitus* e lipodistrofia (CARR, A., 1999), fazendo com que esses pacientes apresentem fatores de risco para desenvolvimento de aterosclerose.

A aterosclerose é a principal causa de morbidade e mortalidade em muitos países e era considerada doença degenerativa e consequência inevitável do envelhecimento. Atualmente, a aterogênese é considerada um processo multifatorial resultante da interação de múltiplos processos envolvendo a lesão endotelial, com sua respectiva resposta inflamatória modulada por influências genéticas, condições hemodinâmicas locais e resposta reparativa da parede arterial, associada à hiperlipidemia (FUKUJIMA, M.M., 1999). A aterosclerose é uma doença imuno-inflamatória crônica que é caracterizada pelo acúmulo de lipídes e de lipoproteínas oxidadas em macrófagos ancorados nas camadas subendotelial e íntima da parede das artérias (WAHLE, K.W.J., 2000). É uma doença que causa redução do fluxo sanguíneo e distribuição insuficiente de oxigênio e nutrientes para os órgãos afetados, podendo resultar em isquemia ou infarto. No músculo cardíaco pode levar à angina ou ao infarto agudo do miocárdio (MAHLEY, R.W., 1998). São considerados fatores de risco para a doença aterosclerótica: hipercolesterolemia, diabetes *mellitus*, HDL-colesterol <35 mg/dL, história familiar de doença coronariana em mulher com idade inferior a 55 anos e em homens com menos de 65 anos.

Exames imunohistoquímicos realizados em aortas de 2 pacientes com AIDS demonstraram a presença do vírus HIV em lesões ateroscleróticas. O HIV-1 foi encontrado nas células dendríticas da parede dos vasos (BOBRYSHV, Y.V., 2000). Em várias condições patológicas, as células dendríticas são responsáveis pelo início e modulação das

respostas do sistema imune. Estudos têm demonstrado um quadro paradoxal no qual as células dendríticas, em vez de induzir resistência do hospedeiro, atuam como depósito para vários vírus. Para o HIV-1, a consequência da infecção das células dendríticas é mais evidente, pois estas células sustentam a produção de muitos HIV-1, especialmente ao interagirem com células T memória e células T ativadas (BANCHEREAU, J., 1998). A presença de células dendríticas na íntima de grandes artérias e o aumento de seu número nas lesões ateroscleróticas, bem como o seu envolvimento na ativação de células T na aterogênese já foi demonstrado (BOBRY SHEV, Y.V., 1998). Portanto, o acúmulo do HIV-1 nas células dendríticas da parede arterial pode ser o responsável pela progressão da aterosclerose em pacientes com SIDA (BOBRY SHEV, Y.V., 2000).

A hipertrigliceridemia é o distúrbio do metabolismo lipídico mais freqüente nos pacientes portadores do HIV (GRUNFELD, C., 1989; SEIDLIN, M., 1992; GRUNFELD, C., 1992; HELLERSTEIN, M.K., 1993; CONSTANS, J., 1994; ZANGERLE, R., 1994; CHRISTEFF, N., 1995; MIRANDA, C.F., 1998; WALLI, R., 1998; BEHRENS, G., 1999, THIÉBAUT, R., 2000). No presente trabalho, um terço dos indivíduos do grupo HIV positivo é hipertrigliceridêmico, assim distribuídos: 24,5% apresentam hipertrigliceridemia entre leve e moderada e 6,2% severa. Ao compará-la com o grupo controle (tabela 8; figura 5), a trigliceridemia é, em média, 2,5 vezes mais elevada nos pacientes HIV+. Por outro lado, nossos resultados não mostram correlação entre a hipertrigliceridemia e a carga viral descrita por Hadigam em 1999, com a contagem de linfócitos T CD4 (CONSTANS, J., 1994; CHRISTEFF, N., 1995), com o tipo de terapia anti-retroviral à que os pacientes estavam sendo submetidos (CARR, A., 1998₁; BEHRENS, G., 1999) ou com relação ao tempo de uso de inibidores de protease (tabela 5) A hipertrigliceridemia encontrada nos pacientes HIV+ está associada, provavelmente, à presença da infecção crônica.

É possível que mudanças na concentração sérica dos lipídes possam ser produzidas pelo aumento da necessidade energética que é iniciada pela própria infecção viral ou pela associação com infecções bacterianas (CHRISTEFF, N., 1995). ALVAREZ e colaboradores (1986) mostraram alterações no metabolismo dos lipídes em pacientes hospitalizados por várias razões, que desenvolveram septicemia durante a internação. Dislipoproteinemia em pacientes com infecções bacterianas graves foi também descrita por AKERLUND, CARLSON, JARSTRAND em 1986.

A resposta do hospedeiro à infecção, inflamação e trauma induz a grandes modificações no metabolismo dos lipídeos e na taxa das lipoproteínas circulantes. Essas modificações são mediadas por citocinas e podem ser consideradas como parte da resposta da fase aguda na injúria. A hiperlipidemia é, portanto, parte da resposta imune inata, podendo ser benéfica ao hospedeiro (FEINGOLD, K.R., 1998). De acordo com os estudos de GRUNFELD et al. o interferon- α (INF- α) pode ser o responsável pela hipertrigliceridemia encontrada na SIDA, visto que, o INF- α é um modulador do metabolismo lipídico “*in vitro*” e “*in vivo*” (GRUNFELD, C., 1991). O desenvolvimento da SIDA e a subsequente elevação do IFN- α podem contribuir para o aumento plasmático da trigliceridemia que ocorre, em parte, pela diminuição da remoção plasmática das VLDL (GRUNFELD, C., 1992). Por outro lado, o aumento da lipogênese hepática em pacientes HIV positivos pode ser, em parte, também responsável pelo aumento da concentração sérica dos triglicérides e das VLDL (HELLERSTEIN, M.K., 1993).

Neste estudo, um quarto dos indivíduos do grupo HIV positivo apresenta concentração elevada de colesterol na VLDL, e ao compararmos com o grupo controle (tabela 8; figura 7), verificamos que esta concentração é, em média, 1,9 vez mais elevada no grupo HIV+.

Os ácidos graxos livres estão significativamente mais elevados no grupo HIV positivo do que no grupo controle (tabela 8; figura 8), sendo este aumento de 2,9 vezes. Há múltiplos fatores endócrinos e autócrinos produzidos pelo tecido adiposo que podem estar atuando como reguladores potenciais da entrada e saída dos lipídeos nos adipócitos. Um importante fator autócrino lipogênico é a proteína relacionada ao estoque de triglicérides nos adipócitos, a ASP (Acylation stimulating Protein). A ASP é produzida via interação da proteína C3 do complemento, fator B e adpsinas. Todas estas 3 proteínas são sintetizadas e secretadas pelos adipócitos. A ASP estimula a incorporação dos ácidos graxos em triglicérides intracelular e o transporte de glicose nos adipócitos e células musculares. Os ácidos graxos e os lipídeos da dieta estimulam a ASP, que por sua vez estimula a lipogênese nos adipócitos, aumentando o estoque dos triglicérides. Assim, esse fator demonstra uma regulação positiva/negativa nos adipócitos através dos substratos que ele influencia (SALEH, J., 1999). Os pacientes HIV positivos talvez tenham diminuição funcional desta

proteína que levaria ao comprometimento da regulação lipólise/lipogênese. Estudos recentes demonstraram que a diminuição funcional da ASP leva a uma diminuição do clearance dos triglicérides e que a ASP desempenha importante papel na fisiopatologia da obesidade, na hiperlipidemia e em outros distúrbios relacionados aos lipídeos (SALEH, J., 1999).

Mais de dois terços dos pacientes HIV+ têm a relação Col T/HDL-col superior a 3,5, além disso, esta razão é significativamente maior no grupo HIV+ estando, em média, 1,6 vezes mais elevada do que no grupo controle (tabela 8; figura 9).

A obesidade é definida como excesso de gordura corporal e o termo sobrepeso tem servido para se referir ao peso acima de algum peso ideal. O fato de o peso ideal variar ao longo do tempo e entre diferentes culturas, dificultando sua determinação, fez com que o índice de massa corporal (IMC) passasse a ser usado como uma medida do sobrepeso. A Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue definem como sobrepeso um IMC de 25,0 a 29,0 kg/m² e como obesidade $\geq 30,0$ kg/m² (ANDERSON, D.A., 2000). No grupo HIV positivo, 32,69% dos pacientes têm IMC $\geq 25,0$ kg/m². Há uma crescente evidência unindo a elevação do IMC com uma maior incidência de doença arterial coronariana e com uma prevalência mais alta de fatores de risco para doenças cardiovasculares, tais como: elevação da pressão arterial e diabetes (GALE, C.R., 1999).

IMC menor do que 20 kg/m² é encontrado em 11,3% dos pacientes HIV positivos. Há grande variedade de possíveis etiologias para a perda de peso nos pacientes infectados pelo vírus HIV, que levam a síndrome consuntiva: alterações metabólicas (como por exemplo, hipermetabolismo), diminuição da ingestão oral, má absorção e disfunções endócrinas (COODLEY, G.O., 1994). A queda do IMC para <20 kg/m² aumenta o risco de efeitos adversos para a saúde e para o bem-estar de um modo geral. Estudos fisiológicos têm demonstrado que as pessoas com um baixo IMC tendem a ter uma massa muscular menor do que aquelas que são melhores nutridas e que a capacidade de trabalho física delas está reduzida. Também há evidências de que a desnutrição possa ter efeitos adversos no funcionamento do sistema imune, prejudicando a imunidade mediada por células, a

fagocitose e a resposta de anticorpos. Estas mudanças na resistência do hospedeiro aumentam a susceptibilidade à infecção (GALE, C.R., 1999). A má nutrição nos pacientes infectados pelo HIV pode levar além da disfunção em órgãos específicos (pulmão, coração, fígado, pâncreas), afetar a absorção de drogas, a farmacocinética e o volume de distribuição das drogas. Isto pode levar à diminuição da eficácia da droga ou aumentar a sua toxicidade (CODLEY, G.O., 1994).

O marco da progressão da doença induzida pelo HIV é a diminuição do número de células T CD4⁺ no sangue periférico que, de uma contagem normal de 1.000 células/mm³, cai para menos de 100 células/mm³ na SIDA completamente desenvolvida (ABBAS, A.K., 2000). A perda das células CD4⁺ leva a uma inversão da proporção CD4 para CD8 no sangue periférico (COTRAN, R.S., 1994), situação observada no presente trabalho. A proporção normal de CD4 para CD8 é próxima de 2, enquanto que em pacientes com SIDA uma proporção de 0,5 não é incomum (COTRAN, R.S., 1994).

O objetivo da terapia anti-retroviral é manter as funções do sistema imunológico em níveis tão próximos do efetivo quanto possível, prevenindo a progressão da doença, prolongando a sobrevida e preservando a qualidade de vida, através da máxima supressão da replicação viral. Entretanto, o aparecimento de dislipidemia como um dos efeitos colaterais, que muitas vezes só têm início após o uso prolongado da terapia, já foi descrita por diversos autores (SULLIVAN, A.K., 1997; WALLI, R., 1998; CARR, A., 1998_{1,2}; CARR, A., 1999; BEHRENS, G., 1999; SEREGER, S., 1999; MURILLAS, J., 1999).

Segundo hipótese proposta por MARTINEZ & GATELL, a protease do HIV-1 não apresenta especificidade, pois a insulina humana pode servir como substrato para a ação da protease do HIV-1. A importância biológica deste fato ainda é desconhecida e os efeitos podem ser insignificantes “in vivo”, visto que, a protease do HIV-1 e a insulina são transportadas em compartimentos diferentes (intracelular e plasmático, respectivamente) e agem em células diferentes. Por outro lado, se as enzimas que são responsáveis pela metabolização da insulina e a protease do HIV-1 possuem a mesma capacidade para degradar a insulina, talvez os inibidores da protease do HIV-1 possam também inibir algumas dessas enzimas que atuam sobre a degradação da insulina. A redução do

catabolismo hepático da insulina, no início da terapia com inibidores de protease, pode produzir uma hiperinsulinemia primária. A hiperinsulinemia levará a um aumento dos efeitos fisiológicos da insulina, desde que a resistência à insulina ainda não tenha se desenvolvido. A insulina estimulará a lipogênese hepática com aumento da síntese de triglicérides que serão transportados pelas VLDL para serem armazenados no tecido adiposo (MARTINEZ, E., 1998). Caso a hiperinsulinemia seja mantida, o indivíduo poderá desenvolver resistência à insulina. Os efeitos, neste estágio, levarão à inibição da lipogênese e à estimulação da lipólise, resultando em um aumento dos ácidos graxos livres plasmáticos. A elevação dos ácidos graxos livres levará a um aumento da síntese hepática dos triglicérides (MARTINEZ, E. 1998), aumento este detectado em nosso estudo no grupo HIV+ (Figuras 8 e 5). Por outro lado, STRICKER & GOLDBERG propõem que as enzimas responsáveis pela degradação da insulina, provavelmente, não sejam afetadas pelos inibidores de protease e acreditam que estes interajam com enzimas celulares, especificamente as proteases aspárticas. Entre estas proteases aspárticas existem as catepsinas, que são responsáveis pela degradação do glucagon, da insulina, “insulin-like growth factors” e das proteínas ligantes. Esses autores postulam que há interação entre os inibidores de protease e as catepsinas celulares, que levariam a um aumento da concentração destes metabólitos hormonais e seus sítios de ligação, com conseqüente acúmulo de gordura (STRICKER R.B., 1998).

A hipótese levantada por CARR e colaboradores, sobre a relação entre a utilização da terapia com anti-retrovirais e a hiperlipidemia, baseia-se na homologia existente entre a região catalítica, onde o inibidor de protease se liga no vírus, e duas proteínas do metabolismo lipídico (CRABP-1 e LRP). O inibidor de protease levaria à inibição da CRABP1; esta é uma proteína que expõe o ácido retinóico ao citocromo P450 3A, que por sua vez é mediador da síntese do ácido retinóico 9-cis, um ativador chave do receptor retinóide X (retinoid X receptor-RXR). No núcleo do adipócito, o RXR funciona como um heterodímero com o receptor de ativação e proliferação dos peroxissomos tipo gama (peroxisome-proliferator-activated receptor type gama-PPAR- γ), que desta forma, regula a diferenciação dos adipócitos e a apoptose (CARR A., 1998₂). O PPAR- γ é um receptor nuclear que regula o desenvolvimento de células gordurosas e a homeostase da

glicose. O PPAR- γ é altamente expressado em macrófagos e células espumosas de lesões ateroscleróticas. Foi demonstrado em cultura de macrófagos que ele regula positivamente e negativamente os genes implicados no desenvolvimento da aterosclerose (LI, A.C., 2000). O LRP liga remanescentes de quilomícrons ricos em apo E e remanescentes de VLDL e internaliza estas partículas. O LRP também interage com a LPL e a lipase hepática. Esta interação pode mediar a ligação hepática e a captação de remanescentes de lipoproteínas que possuem estas enzimas na sua superfície (MAHLEY, R.W., 1998). A inibição do LRP prejudicaria a captação hepática dos quilomícrons e o “clearance” dos triglicérides pelo complexo LRP-lipoproteína lipase (CARR, A., 1998₂). Assim, de acordo com esta hipótese, a associação do deficiente armazenamento de gordura associado à liberação de lípidos poderia ser o resultado da redução da diferenciação e/ou aumento da apoptose dos adipócitos periféricos. Secundariamente, a hiperlipidemia seria exacerbada pela inibição do LRP, resultando na obesidade central, depósito de gordura nas mamas e resistência à insulina (CARR, A., 1998₂).

Em oposição à hipótese acima descrita, o estudo realizado “*in vitro*” por GAGNON e co-autores demonstrou que os inibidores de protease são potentes indutores da diferenciação dos adipócitos. A explicação sugerida pelos autores seria de que, na verdade, os inibidores de protease poderiam ter um efeito positivo, ou seja, de ativação, sobre o receptor do ácido retinóico. Outra possibilidade levantada seria a de que poderia haver proteases, que suprimem a adipogênese, sensíveis aos inibidores de protease (GAGNON, A.M., 1998).

Em nosso estudo, a diminuição do colesterol da HDL e da apoproteína Apo A1 no grupo de pacientes HIV positivos (Tabela 8; figuras 6 e 10) são alterações lipídicas que, pelo menos em parte, podem ser consequência do uso contínuo das drogas anti-retrovirais inibidoras de protease (tabela 5). A hipertrigliceridemia dos pacientes HIV+ também pode ser um dos fatores que contribuem para a diminuição da concentração do colesterol da HDL da seguinte forma: a grande quantidade de VLDL rica em triglicérides e o aumento de sua permanência na circulação favorecem a troca (mediada pela proteína de transferência do colesterol-éster-CETP) do colesterol esterificado das HDL para as VLDL e dos triglicérides para as HDL. O resultado é uma HDL rica em triglicérides que tem uma taxa catabólica

maior do que a normal, levando assim a uma diminuição da concentração plasmática da HDL (SYVÄNNE, M., 1997). Estudo realizado em pacientes com hipertrigliceridemia primária e baixa concentração sérica de HDL-colesterol demonstrou que a hipertrigliceridemia induz alterações quantitativa e qualitativa na lipoproteína HDL e nas suas subclasses e, conseqüentemente, em alguma etapa do transporte reverso do colesterol. Neste grupo de pacientes a atividade da CETP estava aumentada (BRITES, F.D., 2000).

A diminuição da concentração sérica da Apo A1 nos pacientes HIV positivos pode levar a um aumento da capacidade de infecção do vírus, mecanismo este proposto por OWENS e seus colaboradores (1990), onde a Apo A1 teria o poder de inibir a formação do sincício, um dos maiores efeitos citopáticos do HIV.

Estudos que comparam a concentração sérica do colesterol de pacientes HIV+ e HIV- são controversos. Inicialmente, GRUNFELD e colaboradores, em 1991, não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, entretanto o estudo realizado em 1992 pelo mesmo autor mostrou diminuição da concentração sérica do colesterol de pacientes HIV positivos e com SIDA, estatisticamente significativa, quando comparados à HIV negativos (GRUNFELD, C., 1992). SHOR-POSNER et al., em 1993, observou hipocolesterolemia (colesterol inferior a 150 mg/dL) em 41% dos HIV positivos, quando comparados a 17% dos HIV negativos ($p < 0,04$). CHRISTEFF e colaboradores dividiram o grupo HIV+ de acordo com a contagem de CD4 (>400 , 400-150, 150-50, e <50 células/mm³) e observaram diminuição na concentração sérica do colesterol e dos fosfolípidos nos pacientes HIV positivos, exceto no grupo de pacientes com contagem de CD4 de 400-150 células/mm³ (CHRISTEFF, N., 1995).

No presente trabalho, não encontramos diferenças estatisticamente significantes entre os grupo HIV positivo e controle, quando analisamos a concentração sérica dos fosfolípidos e do colesterol total (tabela 8). O colesterol correlacionou-se de forma negativa com a carga viral (tabela 6), fazendo-nos crer que os pacientes com carga viral elevada apresentem níveis de colesterol séricos mais baixos. Provavelmente, a hipocolesterolemia esteja associada a alterações específicas das funções imunes e possa ser usada como um marcador da progressão da doença (SHOR-POSNER, G., 1993; CHRISTEFF, N., 1995).

Segundo o estudo de CASTELLI (1986), a elevação dos triglicérides é um fator de risco independente, altamente significativo para a doença arterial coronariana (DAC) em mulheres e parece ser importante para homens com baixo nível sérico de HDL-colesterol (<40 mg/dL). Níveis elevados de triglicérides estão associados com a relação Col T/HDL-col elevada, que é um indicador de risco para a DAC em ambos os sexos. Indivíduos com triglicérides elevados devem ser considerados de risco para a DAC, a menos que a relação Col T/HDL-col esteja abaixo de 3,5 (CASTELLI, W.P., 1986). Observamos no nosso estudo que 43,2% (111 pacientes) dos pacientes HIV positivos são dislipidêmicos (aumento sérico do colesterol total e/ou triglicérides), possuem baixa concentração de colesterol da HDL, possuem a relação Col T/HDL-col superior a 3,5 e, além disso, têm o IMC elevado, estão, portanto, dentro da categoria de indivíduos com alto risco para desenvolvimento de doença arterial coronariana.

Nos pacientes com dislipidemia, a eletroforese das lipoproteínas com presença de β -VLDL larga mostraram que 4 pacientes possuíam características de hiperlipoproteinemia tipo III.

A hiperlipoproteinemia tipo III (HLP III), ou disbetalipoproteinemia, é uma desordem genética do metabolismo lipídico. Clinicamente a HLP III é caracterizada pela presença de depósitos de gordura nas pregas palmares e por xantomas tuberosos e/ou eruptivos. Porém, nenhum destes sinais cutâneos está sempre presente. Bioquimicamente, a HLP III é caracterizada pela presença de uma faixa β -VLDL larga na eletroforese de lipoproteínas séricas, devido à presença de um excesso de IDL e de remanescentes de quilomícrons; algumas vezes os quilomícrons também estão presentes (MARSHALL, W.J., 1995) e pela elevada concentração plasmática de colesterol e triglicérides. A hiperlipidemia é causada pelo acúmulo de remanescentes de quilomícrons derivados das lipoproteínas intestinais e de remanescentes de VLDL derivados de lipoproteínas hepáticas (MAHLEY, R.W., 1999). O defeito genético é decorrente de formas mutantes de apo E que não se ligam normalmente aos receptores das lipoproteínas (RALL JR., S.C., 1989) ou por deficiência de apo E (MAHLEY, R.W., 1999).

A Apo E é polimórfica. O polimorfismo da apo E é devido à existência de múltiplos alelos num único locus gênico. Os três principais alelos codificadores para as isoformas de apo E (E4, E3 e E2) dão origem a seis fenótipos de apo E: três homozigotos (E4/4, E3/3 e E2/2) e 3 heterozigotos (E4/3, E3/2 e E4/2) (RALL JR., S.C., 1989). As 3 isoformas de Apo E diferem entre si por um único aminoácido envolvido na troca cisteína-arginina (ZANNIS, V.I., 1982).

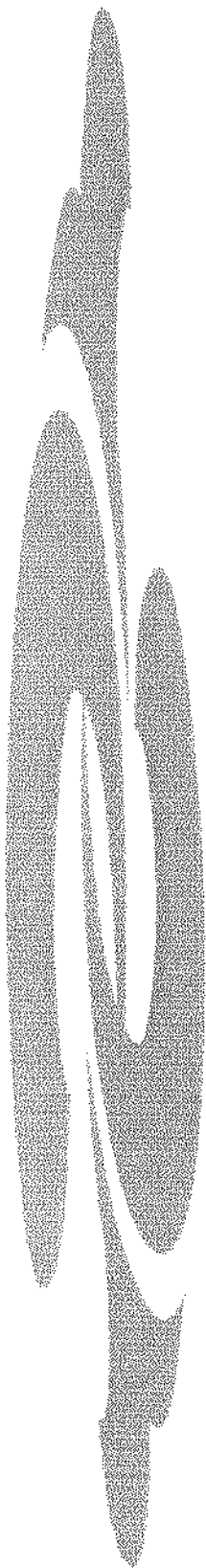
O alelo mais freqüente na população é o E3. A HLP III familiar está associada ao fenótipo E2/2, mas este fenótipo está presente em 1 entre 100 da população normal, enquanto que a prevalência da HLP III é de 1 entre 10.000, implicando na existência de outros fatores para a sua expressão e neste contexto vale salientar que, embora a forma variante da apoproteína esteja presente desde o nascimento, a manifestação clínica só aparece na vida adulta. Tais fatores incluem obesidade, álcool, hipotireoidismo e diabetes (MARSHALL, W.J., 1995). A disbetalipoproteinemia é raramente associada aos fenótipos E3E2 ou E4E2 (MULDER, M., 1994). Resultados do estudo realizado por GREGG et al. indicam que a Apo E4 é uma isoforma da Apo E metabolicamente anormal e que está associada com mudanças significativas no metabolismo das lipoproteínas (GREGG, R.E., 1986).

Pacientes com HLP III têm um maior risco de desenvolver, além de doença arterial coronariana, doença vascular periférica e cerebral (MARSHALL, W.J., 1995).

O estudo realizado por KNIJFF reforça o conceito de que a disbetalipoproteinemia familiar seja uma doença geneticamente heterogênea com um modo recessivo de herança no caso da variante de E2 comum e com uma forma dominante de herança no caso de mutantes de Apo E. Esse estudo recomenda que se faça a análise do fenótipo e/ou genótipo da Apo E em todo paciente com elevada concentração plasmática de colesterol e de triglicérides com aumento concomitante da razão Colesterol total/triglicérides da VLDL. Nos casos de homozigose para E2E2, só essa análise sustentará o diagnóstico para HLP III. Porém, quando os pacientes suspeitos de HLP III não exibirem a homozigose E2E2 são indicados estudos familiares, pois esses pacientes poderiam possuir um alelo de Apo E raro (KANIJFF, P., 1991).

Em nosso trabalho, verificou-se, através da genotipagem, que dos quatro indivíduos que tinham características de HLP III, 2 possuíam genótipos E3/4, 1 E3/3 e 1 E3/2. Apesar de não termos encontrado nenhum paciente com genótipo característico da HLP III (E2/2), não descartamos a possibilidade de que esses pacientes pudessem ter HLP III, visto que havia casos previamente descritos de pacientes com fenótipos E3/3 e E3/2, que devido à presença de uma anomalia desencadeadora, desenvolveram HLP III (HAVEL, R.J., 1983; RALL Jr., S.C, 1983; RALL Jr., S.C, 1989; MULDER, M., 1994). A repetição das dosagens do colesterol total e dos triglicérides, das eletroforeses das lipoproteínas em conjunto com os exames clínicos e históricos dos pacientes demonstraram que destes quatro pacientes, um (0,38% do grupo HIV positivo) com genótipo E3/3 confirmava o diagnóstico de HLP tipo III. O colesterol total e os triglicérides séricos desse paciente continuam elevados e a eletroforese apresenta a β -VLDL larga com presença de quilomícrons. O exame clínico deste paciente demonstrou a presença de xantoma tuberoso no cotovelo e joelho, eruptivo palmar e angina instável. O histórico demonstra a existência de xantelasma nas pregas da região palmar, cotovelo e face posterior do braço em janeiro de 1999 e infarto agudo do miocárdio (IAM) há aproximadamente dois meses (agosto de 2000). O paciente apresenta história familiar de óbito por IAM dos pais e irmãos.

Muita pesquisa ainda é necessária para que se possa entender as mudanças metabólicas que estão ocorrendo nos indivíduos infectados pelo vírus HIV na era da terapia anti-retroviral de alta potência, que tem propiciado grande redução na mortalidade e nas complicações decorrentes da infecção. A infecção pelo HIV é agora considerada como uma doença crônica e a direção para novas mudanças leva em consideração os parâmetros: tipo de terapias utilizadas e o tempo de curso dos eventos (SAFRIN, S., 1999).



CONCLUSÕES

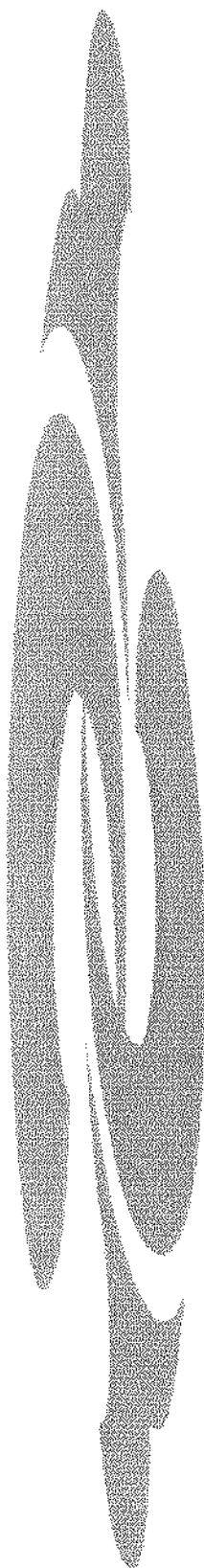
O estudo do perfil sérico lipídico e apoproteico dos pacientes HIV positivos em função das variáveis (contagem global de CD4, carga viral, tipo de tratamento e tempo de uso de inibidor de protease) mostrou que:

- a colesterolemia é tanto menor quanto maior for a carga viral;
- a concentração do colesterol da HDL e da Apo A1 diminuem com o tempo de uso de inibidores de protease.

Os perfis lipídico, apoproteico e lipoprotéico dos pacientes HIV positivos, quando comparados ao grupo controle apresentam:

- aumento da concentração plasmática dos triglicérides, do colesterol da VLDL e dos ácidos graxos livres;
- diminuição da concentração do colesterol da HDL e da Apo A1;
- aumento da razão Col T/ HDL-col. Este estudo mostrou que provavelmente tanto a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida por si só, quanto o uso de drogas anti-retrovirais no seu tratamento, provocam as seguintes anormalidades metabólicas: aumento de TG, AGL, Col T/HDL-col e diminuição de HDL-col e Apo A1, que levam os pacientes a desenvolverem um perfil sérico pró-aterogênico. A hipertrigliceridemia não se associou ao tratamento com drogas anti-retrovirais, mas a hipoalfalipoproteinemia sim.

Com base em nossos resultados, sugerimos que o perfil lipídico de todos os pacientes HIV positivos seja sistematicamente monitorado como medida preventiva na avaliação do desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; POBER, J.S. – Imunodeficiências congênitas e adquiridas. In: _____ - **Imunologia celular & molecular**. 3.ed. Rio de Janeiro, Livraria e Editora Revinter LTDA, 2000. p460-471.
- AKERLUND, B.; CARLSON, L.A; JARSTRAND, C. – Dyslipoproteinemia in patients with severe bacterial infections. **Scand. J. Infect. Dis.**, **18**: 539-545, 1986.
- ALVAREZ, C. & RAMOS, A.- Lipids, lipoprotein, and apoproteins in serum during infection. **Clin. Chem.**, **32** (1): 142-145, 1986.
- ANDERSON, D.A. & WADDEN, T.A. – Tratando o paciente obeso: sugestões para a prática de atendimento primário. **JAMA Brasil**, **4(5)**: 3172-3188, 2000.
- BACHORIK, P. S.; LEVY, R. I.; RIFKIND, B. M. – Lipids and dyslipoproteinemia In: HENRY, J. B. - **Clinical diagnoses management by laboratory methods**. 18.ed. USA, W. B. Saunders Company, 1991. p.188-211.
- BANCHEREAU, J. & STEINMAN, R.M. – Dendritic cells and the control of immunity. **Nature**, **392**: 245-252, 1998.
- BEHRENS, G; SCHMIDT, H; MEYER, D.; STOLL, M.; SCHMIDT, R.E. – Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. **Lancet**, **351**: 1958, 1998. [Letter]
- BEHRENS, G.; DEJAM, A; SCHMIDT, H.; BALKS, H. J.; BRABANT, G.; KÖRNER, T.; STOLL, M.; SCJMIDT, R.E.- Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. **AIDS**, **13**: F63-F70, 1999.
- BOBRYSHEV, Y.V. & LORD, R.S.A. – Mapping of vascular dendritic cells in atherosclerotic arteries, suggests their involvement in local immune-inflammatory reaction. **Cardiovas. Res.**, **37**: 799-810, 1998.
- BOBRYSHEV, Y.V. – Identification of HIV-1 in aortic wall of AIDS patients. **Atherosclerosis**, **152**: 529-530, 2000. [Letter]

- BRASIL. Ministério da Saúde – Secretaria de Assistência à Saúde – Programa Nacional de DST/AIDS – Documento de consenso sobre terapia anti-retroviral em adultos, 1996.
- BRASIL. Ministério da Saúde – AIDS – Boletim Epidemiológico, AIDS. Brasília: nº5, 1997.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília, Fundação Nacional de Brasília, 1998. 4ª ed.
- BRASIL. Ministério da Saúde – AIDS – Boletim Epidemiológico, AIDS. Brasília: nº4, 1999.
- BRITES, F.D.; BONAVIDA, C.D.; GEITERE, C.; CLÖES, M.; DELFLY, B.; YAEL, M.J.; FRUCHART, J.C.; WIKINSKI, R.W.; CASTRO, G.R. – Alterations in the main steps of reverse cholesterol transport in male patients with primary hypertriglyceridemia and low HDL-cholesterol levels. *Atherosclerosis*, 152: 181-192, 2000.
- CAPRON, L.; KIM, Y.U., LAURIN, C; BRUNEVAL, P.; FIESSINGER, J.N. - Atheroembolism in HIV-positive individuals. *Lancet*, 340: 1039-1040, 1992. [Letter]
- CARR, A.; SAMARAS, K.; BURBON, S.; FREUND, J.; CHISHOLM, D.J.; COOPER, D.A.- A Syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*, 12(7): F51-F58, 1998₁.
- CARR, A.; SAMARAS, K.; CHISHOLM, D.J.; COOPER, D.A. - Pathogenesis of HIV- 1 protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet*, 351: 1881-1883, 1998₂.

- CARR, A; SAMARAS, K.; THORISDOTTIR, A; KAUFMANN, G.R.; HISHOLM, D.J.; COOPER, D.A.-Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*, **353**: 2093-2099, 1999
- CASTELLI, W. P. - The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am. Heart J.*, **112** (2): 432-437, 1986.
- CHRISTEFF, N.; LORTHOLARY, O.; CASASSUS, P.; THOBIE, N.; DALLE, M.T.; VEYSSIER, P.; GUILLEVIN, L.; NUNEZ, E.A.- Serum lipid concentration with reference to the clinical and imunological status of HIV infected men. *Ann. Med.Interne* , **146** (7): 490 – 495, 1995.
- CHRISTEFF, N.; MELCHIOR, J.C.;TRUCHIS, P.; PERRONNE, C.; NUNEZ, E.A.; GOUGEON, M.L.- Lipodystrophy defined by a clinical score in HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy: correlation between dyslipidaemia and steroid hormone alterations. *AIDS*, **13**: 2251-2260, 1999.
- CLERICI, M. & SHEARER, G.M. -A Th1→Th2 Switch is a critical step in the etiology of HIV infection. *Immunol. Today*, **14** (3): 107-111, 1993.
- COODLEY, G.O.; LOVELESS, M.O.; MERRILL, T.M. – The HIV wasting syndrome: a review. *JAIDS*, **7**(7): 681-694, 1994.
- CONSTANS, J.; PELEGRIN, J.L.; PEUCHAT, E.; DUMON, M.F.; PELLEGRIN, I.; SERGEANT, C; SIMONOFF, M.; BROSSARD, G.; BARBEAU, P.; FLEURY, H.; CLERC, M.; LENG, B.; CONRI, C. -Plasma lipids in HIV- infected patients: a prospective study in 95 patients. *Eur J. Clin. Invest.*, **24**: 416 – 420,1994.
- COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S.L. - Diseases of immunity. In _____ - **Pathologic basis of disease**. 5.ed. EUA. W.B. Sauders Company, 1994. P171-240
- CURRAN, J.W. – HIV e a síndrome da imunodeficiência adquirida: Epidemiologia da Infecção por HIV e AIDS/SIDA. In: BENNETT & PLUM. – **Cecil tratado de medicina interna**. 20.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1997. p.2037-2042. v.2.

DANESH, J.; COLLINS, R.; PETO, R.-Chronic infections and coronary heart disease: is there a link?. **Lancet**, **350**: 430-436, 1997.

DICIONÁRIO de Especialidade Farmacêutica-DEF. 27ª ed. Produção: Jornal Brasileiro de Medicina-JBM, 98/99. p.341-343; p552-556; p.708-710.

DOMINGO, P.; GUIU- MATIAS, X.; PUJOL, R.M.; FRANCA, E.; LAGARDA, E.; SAMBEAT, M.A.; VÁZQUEZ, G. – Subcutaneous adipocyte apoptosis in HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy. **AIDS**, **13**: 2261-2267, 1999.

DUCOBU, J. & PAYEN, M.C. – Lipides et SIDA. **Rev. Med. Brux.**, **21** (1): 11-17, 2000.

ERIKSSON, U.; OPRAVIL, M.; AMANN, F.W.; SCHAFFNER, A.- Is treatment with ritonavir a risk factor for myocardial infarction in HIV-infected patients?. **AIDS**, **12**: 2079-2080, 1998. [Letter]

FANNING, M. - Introduction to HIV. In: _____ - **HIV Infection: a clinical approach**. 2.ed. EUA. W. B. Saunders Company, 1997. p.1-2.

FEINGOLD, K.R.; HARDARDÓTTIR, I.; GRUNFELD, C.-Beneficial effects of cytokine induced hyperlipidemia. **Z Ernährungswiss**, **37**(suppl 1): 66-74, 1998.

FLEISS, J.L. - Statistical Methods for Rates and Experiments. 3.ed. New York, John Wiley & Sons, 1981. 321p.

FONSECA, J.S. & MARTINS, G.A. - Curso de Estatística. 5.ed. São Paulo, Editora Atlas, 1994. 317p.

FUKUJIMA, M.M. & MARTINEZ, T.L.R. – Dislipidemia e acidente vascular cerebral isquêmico. **Ver. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, **9**(4): 529-536, 1999.

GAGNON, A.M.; ANGEL, J.B.; SORISKY, A. – Protease inhibitors and adipocyte differentiation in cell culture. **Lancet**, **352**: 1032, 1998. [Letter]

GALE, C.R. & MARTYN, C.N. – The use of health care resources by undernourished patients. **Nutrition**, **15** (10): 792-793, 1999 [Editorial]

- GALLET, B.; PULIK, M.; GENET, P.; CHEDIN, P.; HILTGEN, M. – Vascular complication associated with use of HIV protease inhibitors. **Lancet**, **351**: 1958-1959, 1998. [Letter]
- GILLERY, P.; ARTUIS, P.; CUPERLIER, C.; CIRCAUD, R.-Rate nephelometric assay on serum lipoprotein(a). **Clin. Chem.**, **39**(3): 503-508, 1993.
- GREGG, R.E.; ZECH, L.A.; SCHAEFER, E.J.; STARK, D.; WILSON, D.; BREWER, B.JR. – Abnormal in vivo metabolism of apolipoprotein E4 in humans. **J. Clin. Invest.**, **78**: 815-821, 1986.
- GRUNFELD, C.; KOTLER, D.P.; HAMADEH, R.; TIERNEY, A.; WANG, J.; PIERSON, R.N.- Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. **Am. J. Med.**, **86**: 27-31, 1989.
- GRUNFELD, C.; KOTLER, D.P.; SHINEGAGA, J.K.; DOERRLER, W.; TIERNEY, A.; PIERSON, R.N.; FEINGOLD, K.R.-Circulating interferon- α levels and hypertriglyceridemia in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. **The Am. J. Med.**, **90**: 154-162, 1991.
- GRUNFELD, C.; PANG, M.; DOERRLER, W.; SHIGENAGA, J.K.; JENSEN, P.; FEIGOLD, K.R.-Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in Human Immunodeficiency Virus Infection and the Acquired Immunodeficiency Syndrome. **J. Clin.Endocrinol. Metab.**, **74**: 1045- 1052, 1992.
- HADIGAN, C.; MILLER, K.; CORCORAN, C.; ANDERSON, E.; BASGOZ, N.; GRINSPOON, S. - Fasting hyperinsulinemia and changes in regional body composition in human immunodeficiency virus-infected women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **84**: 1932-1937, 1999.
- HAVEL, R.J.; KOTITE, L.; KANE, J.P.; TUN, P.; BERSOT, T. – Atypical familial dysbetalipoproteinemia associated with apolipoprotein phenotype E3/3. **J. Clin. Invest.**, **72**: 379-387, 1983.

- HELLERSTEIN, M.K.; GRUNFELD, C.; WU, K.; CHRISTIANSEN, M.; KAEMPFFER, S.; KLETKE, C.; SHACKLETON, C.H.L.- Increased de novo hepatic lipogenesis in human immunodeficiency virus infection. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 76: 559-565, 1993.
- HENRY, K.; MELROE, H.; HUEBSCH, J.; HERMUDSON, J.; LEVINE, C.; SWENSEN, L.; DALEY, J.-Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. **Lancet**, 351: 1328, 1998. [Letter]
- KAPLAN, A.; JACK, R.; OPHEIM, K.E.; TOIVOLA, B.; LYON, A.W. – Lipid Metabolism. In: _____ - **Clinical Chemistry – Interpretation and Technique**. 4.ed. USA. Williams&Wilkins, 1995. p.219-250.
- KARMOCHKINE, M. & RAGUIN, G.- Severe coronary artery disease in a Young HIV-infected man with no cardiovascular risk factor who was treated with Indinavir. **AIDS**, 12: 2499, 1998. [Letter]
- KNIJFF, P.; van den MAAGDENBERG, A.M.J.M.; STALENHOF, A.F.H.; LEUVEN, J.A.G.; DEMACKER, P.N.M.; KUYT, L.P.; FRANTS, R.R.; HAVEKES, L.M. – Familial dysbetalipoproteinemia associated with apolipoprotein E3-leiden in an extended multigeneration pedigree. **J. Clin. Invest.**, 88: 643-655, 1991.
- LAURENCE, J.- Vascular complication associated with use of HIV protease inhibitors. **Lancet**, 351: 1960, 1998. [Letter]
- LEWI, D.S.; CASTELO FILHO, A.; ACCETURI, C.A.; GRANATO, C.F.H. –Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). In: PRADO, F.C.; RAMOS, J.; VALLE, D.O., J.R. - **Atualização terapêutica – Manual prático de diagnóstico e tratamento**. 18. ed. São Paulo (SP), Livraria Editora Artes Médicas LTDA, 1997. p. 54-63.
- LEWI, D.S.; CASTELO FILHO, A.; ACCETURI, C.A.; GRANATO, C.F.H. –Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). In: PRADO, F.C.; RAMOS, J.; VALLE, D.O., J.R.- **Atualização terapêutica – Manual prático de diagnóstico e tratamento**. 19.ed. São Paulo (SP), Livraria Editora Artes Médicas LTDA, 1999. p. 63-68.

- LI, A.C.; BROWN, K.K.; SILVESTRE, M.J.; WILSON, T.M.; PALINSKI, W.; GLASS, C.K. – Peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. **J. Clin. Invest.**, **106(4)**: 523-531, 2000.
- MAHAN, L.K. & ARLIN, M.T. – Lipídios. In: _____ - **Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia**. 8.ed. São Paulo, Editora Roca LTDA, 1995. p.45-56.
- MAHLEY, R.W.; WEISGRABER, K.H.; FARESE, R.V. JR. – Disorders of lipid metabolism. In: WILSON, J.D.; FOSTER, D.W.; KRONENBERG, H.M.; LARSEN, P.R. – **Williams textbook of endocrinology**. 9.ed. USA. W.B. Saunders Company, 1998. p.1099-1153.
- MAHLEY, R.W.; HUANG, Y.; RALL JR., S.C. – Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): questions, quandaries, and paradoxes. **Journal of Lipid Research**, **40**: 1933-1949, 1999.
- MARC, S.T.; PARTISANI, M.; MARTIN, I.P.; ROUVIERE, O.; BRUNO, F.; AVELLANEDA, R.; LANG, J.M.; GASTAUD, J.A.; TOURAINE, J.L. – Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. **AIDS**, **14**: 37-49, 2000.
- MARSHALL, W.J. – Lipids and lipoproteins. In: _____ - **Clinical chemistry**. 3.ed. Londres, Butler & Tanner LTD, 1995. p.213- 228
- MARTINEZ, E. & GATELL, J. – Metabolic abnormalities and use of HIV-1 protease inhibitors. **Lancet**, **352**: 821-822, 1998. [Letter]
- MELROE, N.H.; KOPACZEWSKI, J.; HENRY, K.- Lipid abnormalities associated with protease inhibitors. **Journal of the Association of Nurses in AIDS Care** **10(2)**: 22-30, 1999.

- MILDEVAN, D.; MACHADO, S.G.; WILETS, I.; GROSSBERG, S.E.- Endogenous interferon and triglyceride concentrations to assess response to zidovudine in AIDS and advanced AIDS-related complex. *Lancet*, **339**: 453-456, 1992.
- MIRANDA-FERNÁNDEZ, C.; PULIDO, F.; CARRILO, J.L.; LARUMBE, S.; IZQUIERDO, T.G.; ORTUÑO, B.; RUBIO, R.; PALACIO, A. - Lipoprotein alterations in patients with HIV infection: relation with cellular and humoral immune markers. *Clin Chim. Acta*, **274**: 63-70, 1998.
- MONTGOMERY, D.C. - Design and Analysis of Experiments. 3.ed. New York, John Wiley & Sons, 1991. 649p.
- MULDER, M.; van der BOOM, H.; KNIJFF, P.; BRAAM, C.; van der MAAGDENBERG, A.; LEUVEN, J.A.G.; HAVEKES, L.M. - Triglyceride-rich lipoproteins of subjects heterozygous for apolipoprotein E2 (Lys146→Gln) are inefficiently converted to cholesterol-rich lipoproteins. *Atherosclerosis*, **108**: 183-192, 1994.
- MULLIGAN, K.; GRUNFELD, C.; TAI, V.W.; ALGREN, H.; PANG, M.; CHERNOFF, D.N.; LO, J.C.; SCHAMBELAN, M. - Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J. AIDS*, **23**: 35-43, 2000.
- MURILLAS, J.; MARTÍN, T.; RAMOS, A.; PORTERO, J.L. - Atovarstatin for protease inhibitor-related hyperlipidaemia. *AIDS*, **13** (11): 1424-1425, 1999. [Letter]
- NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM - Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel II). *Circulation*, **89** (3): 1329-1445, 1994.
- OWENS, R.J.; ANANTHARAMAIAH, G.M.; KAHN, J.B.; SRINIVAS, R.V.; COMPANS, R.W.; SEGREST, J.P. - Apolipoprotein A-1 and its amphipathic helix peptide analogues inhibit human immunodeficiency virus-induced syncytium formation. *J. Clin. Invest.*, **86**: 1142-1150, 1990.

- PURNELL, J.Q.; ZAMBON, A.; KNOPP, R.H.; PIZZUTI, D.J.; ACHARI, R.; LEONARD, J.M.; LOCKE, C.; BRUNZELL, J.D. – Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS*, **14**: 51-57, 2000.
- RALL JR., S.C.; WEISGRABER, K.H.; INNERARITY, T.L.; BERSOT, T.P.; MAHLEY, R.W.; BLUM, C.B. – Identification of a new structural variant of human apolipoprotein E, E2 (Lys₁₄₆→Gln), in a type III hyperlipoproteinemic subject with the E3/2 phenotype. *J. Clin. Invest.*, **72**: 1288-1297, 1983.
- RALL JR., S.C.; NEWHOUSE, Y.M.; CLARKE, H.R.G.; WEISGRABER, K.H.; MCCARTHY, B.J.; MAHLEY, R.W.; BERSOT, T.P. – Type III hyperlipoproteinemia associated with apolipoprotein E phenotype E3/3: struture and genetics of an apolipoprotein E3 variant. *J. Clin. Invest.*, **83**: 1095-1101, 1989.
- RIFAI, O.N.; BADRAIX, P.S.; ALBERS, J.J. – Lipids, lipoprotein and apolipoprotein. In: BURTES, C.A. & ASHWOOD, E.R. – *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3 ed. USA. W. Saunders Company, 1999. p.809-861.
- RÜBSAMEN-WAIGMANN H, BECKER, W.B.; HELM, E.B.; BRODT, R.; FISCHER, H.; HENCO, K.; BREDE, H.D. Isolation of variants of lymphocytopathic retroviruses from the peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with ARC or AIDS. *J. Med. Virol.*, **19**: 335-344, 1986.
- RÜBSAMEN-WAIGMANN, H.; SCHRODER, B.; BIESERT, L.; BAUERMEISTER, C.D.; VON BRIESEN, H.; SUHARTONO, H.- Markers for HIV –disease progression in untreated patients and patients receiving AZT: evaluation of viral activity, azt resistance, serum cholesterol, beta 2-microglobulin, CD4+ cell counts, and HIV antigen. *Infection*, **19**(Suppl.2): S77-S82, 1991.
- SAFRIN, S. & GRUNFELD, C. – Fat distribution metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS*, **13**: 2493-2505, 1999.
- SALEH, J.; SNIDERMAN, A.D.; CIANFLONE, K. – Regulation of plasma fatty acid metabolism. *Clin. Chim. Acta*, **286**: 163-180, 1999.

SANFORD, P.; SANDE, M.A.; GILBERT, D.N. – Guia para o tratamento da AIDS-HIV. 5.ed., 1997. 122p.

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE. Prefeitura Municipal de Campinas. Laboratório de Aplicação em Epidemiologia. DMP/FCM/UNICAMP. **Mortalidade em Campinas: informe trimestral do Projeto de Monitorização dos Óbitos no Município de Campinas. Mortalidade por Doenças Infecto-parasitárias.** Boletim nº 20, jul a dez de 1996.

SEIDLIN, M.; LAMBERT, J.S.; DOLIN, R.; VALENTINE, F.T. – Pancreatitis and pancreatic dysfunction in patients taking dideoxyinosine. **AIDS**, 6: 831-835, 1992.

SEREGGER, S.; BOGNER, J.R.; WALLI, R.; LOCH, O.; GOEBEL, F.D.- Hyperlipidemia under treatment with proteinase inhibitors. **Infection**, 27(2): 77-81, 1999.

SHIKUMA, C.M.; WASLIEN, C.; McKEAGUE, j.; BAKER, N.; ARAKAKI, M.; CUI, X.W.; SOUZA, S.; IMRIE, A.; ARAKAKI, R. – Fasting hyperinsulinemia and increased waist-to-hip ratios in no-wasting individuals with AIDS. **AIDS**, 13: 1359-1365, 1999.

SHOR-POSNER, G.; BASIT, A.; LU, Y.; CABREJOS, C.; CHANG, J.; FLETCHER, M.; MANTERO-ATIENZA, E.; BAUM, M.K. Hypocholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus -1 infection. **Am. J. Med.** 94: 515-519, 1993.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. – Consenso brasileiro sobre dislipidemias: detecção – avaliação – tratamento. **Arq. Bras. Cardiol.**, 67: 113-128, 1996.

STEVENS, J. – Análise de Covariância. In: _____ - **Applied Multivariate Statistics for the Social Sciences**. 2.ed. New Jersey, Lawrence Erlbaum Associates, 1992. p325-362.

- STRICKER R.B. & GOLDBERG, B. - Fat accumulation and HIV-1 protease inhibitors. **Lancet**, **352**: 1392, 1998. [Letter]
- SULLIVAN, A.K. & NELSON M.R. – Marked hyperlipidaemia on ritonavir therapy. **AIDS**, **11**: 938-939, 1997. [Letter]
- SYVÄNNE, M.; TASKINEN, M. R. - Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Lancet**, **350** (suppl.1): 20-23, 1997.
- TABIB, A.; GREENLAND, T.; MERCIER, I.; LOIRE, R.; MORNEX, J.F.- Coronary lesions in young HIV-positive at necropsy. **Lancet**, **340**: 730, 1992. [Letter]
- TAKAIAMA, M.; ITOH, T.; NAGASAKI, T.; TANIMIZU, I. - A new Enzymatic method for determination of serum choline-containing phospholipids. **Clin. Chim. Acta.**, **79**: 93-98, 1977.
- THIÉBAUT, R.; DABIS, F.; MALVY, D.; GADDA, H.J.; MERCIÉ, P.; DAUCOURT, V. – Serum triglycerides, HIV infection, and highly active antiretroviral therapy, Aquitaine cohort, France, 1996 to 1998. **J. AIDS**, **23**: 261-265, 2000.
- VITTECOQ, D.; ESACAUT, L.; MONSUEZ, J.J.- Vascular complication associated with use of HIV protease inhibitors. **Lancet**, **351**: 1959, 1998. [Letter]
- von BRIESEN, H.; BECKER, W.B.; HENCO, K.; HELM, E.B.; GELDERBLOM, H.R.; BREDE, H.D.; RÜBSAMEN-WAIGMANN, H.-Isolation frequency and growth properties of HIV – variants: multiple simultaneous variants in a patient demonstrated by molecular cloning. **J. Med. Virol.** **23**: 51-66, 1987.
- von BRIESEN, H.; ANDREESSEN, R.; RÜBSAMEN-WAIGMANN, H.- Systematic classification of HIV biological subtypes on lymphocytes and monocytes /macrophages. **Virology** **178**: 597-602, 1990.
- WAHLE, K.W.J. – Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins. **Curr. Opin. Lipid.**, **11**: 219-221, 2000. [Editorial]

- WALLI, R.; HERFORT, O.; MICHL, G.M.; DEMANT, T.; JÄGER, H.; DIETERLE, C.; BOGNER, J.R.; LANDGRAF, R.; GOEBEL, F.D. - Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1 infected patients. *AIDS*, 12: F167-F173, 1998.
- YARCHOAN, R. & BRODER, S. - HIV e a síndrome da imunodeficiência adquirida: Tratamento da infecção por HIV e da AIDS/SIDA. In: BENNETT & PLUM. - *Cecil tratado de medicina interna*. 20.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1997. p.2074-2083. v.2.
- ZANGERLE, R.; SARCLETTI, M.; GALLATI, H.; REIBNEGGER, G.; WACHTER, H.; FUCHS, D.- Decreased plasma concentration of HDL - cholesterol in HIV - infected individuals are associated with immune activation. *J. AIDS*, 7: 1149- 1156, 1994.
- ZANNIS, V.I.; BRESLOW, J.L.; UTERMANN, G.; MAHLEY, R.W.; WEISGRABER, K.H.; HAVEL, R.J.; GOLDSTEIN, J.L.; BROWN, M.S.; SCHONFELD, G.; HAZZARD, W.R.; BLUM, C. - Proposed nomenclature of apoE isoproteins, apoE genotypes, and phenotypes. *J. L. R.*, 23: 911-914, 1982.