

ENÉAS MARTINS DE OLIVEIRA LIMA

Efeito do tratamento clínico sobre os índices de risco cardiovascular em indivíduos infectados pelo HIV

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Bruno Caramelli

**São Paulo
2008**

ENÉAS MARTINS DE OLIVEIRA LIMA

Efeito do tratamento clínico sobre os índices de risco cardiovascular em indivíduos infectados pelo HIV

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Bruno Caramelli

**São Paulo
2008**

Dedicatória

A **Deus**, porque ele é a razão de eu estar vivo e poder executar todo e qualquer ato da minha existência.

Ao meu grande pai, **Mauro de Oliveira Lima**, foi minha inspiração como homem e me ajudou a ter coragem de sempre seguir em frente, ter princípios.

A minha brilhante mãe, **Lilian Martins**, meu porto seguro responsável pelo homem que hoje sou.

Às minhas filhas: **Beatriz Petratti Martins Lima** e **Giuliana Lucas Martins de Oliveira Lima**, que são simplesmente TUDO na minha vida, as melhores coisas do mundo, as minhas principais obras, são tudo o que eu fiz de mais perfeito! As luzes da minha vida, minhas fontes de inspiração meus tesouros, minhas princesas e são a razão da execução e conclusão deste e de todo trabalho que eu faço ou que possa fazer. Espero que algum dia vocês possam ter orgulho do seu pai.

À minha mulher **Tais Viviane Luca Bezerra**, meu amor, minha companheira, quem me entende, aconselha, me respeita e me admira. Você nem imagina o bem que você me faz.

Agradecimientos

Professore Dr Bruno Caramelli

Le parole non sarebbero sufficienti per di più che io provi a scrivere per cercare un'ispirazione o una frase che mostri la mia immensa gratitudine e ammirazione alla Sua persona. Così mi piacerebbe che Lei sapesse come ho iniziato la mia ammirazione per Lei.

Nel giorno in cui Lei è andato a fare una lezione su Edema Acuto dei Polmoni a Taubaté, io sono andato a prender La a casa Sua, e quando sono arrivato, ho visto un giovane medico, con il figlio alle braccia, un bel bambino, venire fino al cancello dove con un tenero bacio sulla fronte gli ha dato alla madre.

Questo semplice gesto è stato molto bello, e ha dimostrato, allo stesso tempo, la tenerezza per la famiglia e per la professione, diventando evidente le Sue qualità come padre e come professionista.

Qualità, le quali ho potuto confermare durante il tempo che sto lavorando con Sua sposa, imparando con la sua esperienze e i suoi principi etici, responsabilità e competenza professionale, oltre alla tenerezza che dimostra con i suoi pazienti e con i membri del suo gruppo, caratteristiche che servono come esempio a tutti i suoi allievi, sia della facoltà sia della post laurea.

Oltre ad essere il mio orientatore, Lei è stato un fratello, un amico, si è fidato di uno che non conosceva, ha rischiato il Suo nome, porgendomi la Sua mano. Spero che io possa retribuire questa fiducia e, anche un giorno essere motivo di allegria e orgoglio a Lei. Grazie mille!

"L'arte è lunga, la vita breve, l'occasione fuggevole, l'esperienza fallace, il giudizio difficile. Non basta che il medico faccia da parte sua il quanto deve fare, se dall'altra parte non coincidono allo stesso obiettivo, gli assistenti, le circostanze esterne rimanenti." IPPOCRATE.

Dr Abílio Augusto Fragata Filho

Meu caro e prezado Doutor Abílio, inicio o meu agradecimento com uma frase de Victor Marie Hugo “O homem semeia hoje a causa, Deus amanhã amadurece o efeito.”; então o tempo passou e a semente plantada “amadureceu”.

A sua dedicação, sua honra, nobreza de espírito, sua honestidade, “milhares de quilômetros” (São Paulo à Taubaté), enfim todos os seus atos são exemplos que fazem de você o alvo (espelho) para os seus alunos.

Aprendi admirá-lo, respeitá-lo, tu foste para mim o exemplo da minha formação médica, respeito pela vida e carinho para como os pacientes.

Prezado professor, consegui seguir o seu caminho, não com o mesmo brilhantismo e dignidade, mas com o esforço e a perseverança que aprendi com você durante todos os anos que o conheci, como profissional e como amigo.

Acredito que conquistei sua amizade e espero também conseguir, algum dia, conquistar a admiração e o orgulho que o senhor possa ter comigo de ter sido o meu professor.

Muito obrigado!

"A amizade só podia ter lugar através do desenvolvimento do respeito mútuo e dentro de um espírito de sinceridade." Dalai Lama

Aos meus queridos **pacientes**, que tiveram a paciência, a compreensão e a confiança e o carinho, durante todas as consultas nestes anos que passamos juntos.

Aos meus avós, **Manoel** (*in memorium*), **Aláide** (*in memorium*), **Enéas** (*in memorium*) e **Anatalgisa Martins**, que além do amor, carinho, histórias, passeios entre outras tantas maravilhosas e incontáveis coisas, se não fossem por eles eu certamente também não estaria aqui.

À minha irmã **Alessandra Martins de Oliveira Lima**, que sempre teve admiração pelo seu irmão, minha amiga que sempre me transmitiu a confiança necessária para minhas ações.

À minha tia **Vera Lúcia Martins**, que sempre me tratou como o filho, dando muito amor, tendo um carinho especial nos momentos de tristeza e uma explosão de alegria nas vitórias.

Aos meus afilhados: **Julia, Gustavo, João Pedro e Cesar Augusto**, pelos momentos dos quais fiquei ausente e apesar da pouca idade possam compreender essa situação.

À **TODOS** os **funcionários da Casa da AIDS**, pelo acolhimento, respeito, atenção e carinho voltados à minha pessoa, sem conhecer quem pudesse ser. Nunca vou esquecer de vocês!

Aos **funcionários do InCor**, marcação de consultas, ambulatório, laboratório, seguranças, enfim todos os setores que me auxiliaram e acolheram com paciência e carinho nos momentos iniciais e atuais do ambulatório.

Aos colegas do **Laboratório de Metabolismo de Lípides do InCor**, que ajudaram na execução do projeto inicial antes da mudança para o projeto atual.

Ao **Prof. Dr. Raul Dias dos Santos, Dr. Fábio Fernandes e Dra. Luciana S Fornari**, pelos comentários brilhantes na minha qualificação que edificaram com segurança a execução deste trabalho.

Ao Sr. **Eduardo J Tepassé**, pelo levantamento das planilhas dos pacientes de todos os pacientes encaminhados ao InCor.

A Sra. **Adriana F. Pastana**, pelos conselhos, orientações e auxílio, inquestionáveis em todos os momentos da tese, além de muita paciência comigo.

A Srta. **Aline Oliveira**, pelo carinho e auxílio durante o meu período no InCor.

A Sra. **Juliana Latari Sobrinho** pela amizade, consolo nos momentos difíceis da minha vida particular e auxílio na execução de muitas partes deste trabalho.

As **Senhoras Eva Malheiros G. de Oliveira, Neusa Rodrigues Dini, as meninas da pós-graduação** pelo carinho e amizade desenvolvida, junto com os conselhos necessários para execução desta obra.

A **Dra Daniela Calderaro**, além do auxílio no ambulatório, dos conselhos é uma profissional impar, competente, ética e maravilhosa pessoa.

Aos amigos da Unidade Clínica de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia: **Dra. Pai Ching Yu, Dr. André Coelho, Dr. Dimas T. Ikeoka, Dr. Renato Scotti Bagnatori, Dra. Danielle Gualandro, Dra. Isabela Giuliano, Dra. Carolina Zilli**, pela paciência, carinho provas de amizade, por pertencerem a um grupo integro e cheio de harmonia durante os anos que passamos juntos.

Ao **Dr. Mauricio Leonel**, meu pediatra que cuidou de mim, excelente profissional e que também me inspirou na sua ética e competência para exercer a profissão.

A Srta **Rosemeire Rizzi**, que na sua simplicidade, ensinou-me vários pontos da vida com uma sabedoria impar.

Ao TODOS os meus amigos em especial aos **Dr. Helio Fabio Vannucci, Dr. Jorge Hideki Hayashi, Dr. Renato Gomes Stermam, Dra. Cláudia Y S M Bernoche, Dr. Ronaldo Honorato, Dr. Jorge Morocho, Sr. Walter Mamede, Dra. Karen Martins Sola, Sra. Cleonice Vieira, Sra. Patrícia, Dr Agnaldo, Dr René, Dr Elias, Dr. Sergio Brandão, Ari Oswaldo, Miguel Basta, Marcos, Dra. Maria do Carmo, Joyce, Dr. Marcio Rogério A. Gomes, Dra. Maria Cristina A. Santos, Dr. Luiz Antônio C. Bodon, Sandra Lúcia** que através dos conselhos importantes, da amizade sempre presente, do carinho, do respeito de diversas formas, particular de cada um, me ajudaram a superar minhas dificuldades e assim também me auxiliaram na execução deste.

A TODOS os meus professores desde a minha mais tenra formação inicial até a graduação. Porque se não fosse por eles, nem escrever para agradecer eu poderia fazê-lo.

Aos meus colegas do **Hospital Nove de Julho** que entenderam muitas vezes a minha pressa e sempre estiveram ao meu lado.

Aos meus colegas do **Hospital Municipal Central de Osasco** que pelo pouco tempo já fazem parte da minha amizade, sempre me tratando com carinho.

Aos meus colegas do **Centro Hospitalar Municipal de Santo André** pelos momentos de dificuldades e compreensão, paciência a mim sempre dispensados.

E a todos que por ventura e sem intenção de serem foram esquecidos, os meus mais sinceros agradecimentos e deixo uma mensagem, a seguir.

“Uma noite eu tive um sonho... Sonhei que estava andando na praia com Jesus e através do céu, passavam cenas da minha vida. Para cada cena que passava, percebi que eram deixados dois pares de pegadas na areia: um era meu e o outro de Jesus. Quando a última cena passou diante de nós, olhei para trás, para as pegadas na areia e notei que muitas vezes, no caminho da minha vida, havia apenas um par de pegadas na areia. Notei também que isso aconteceu nos momentos mais difíceis e angustiosos do meu viver. Isso me aborreceu deveras e perguntei então a Jesus:- Jesus, Tu me disseste que, uma vez que resolvi te seguir, Tu andarias sempre comigo, em todo o caminho. Contudo, notei que durante as maiores atribulações do meu viver, havia apenas um par de pegadas na areia. Não compreendo porque nas horas em que eu mais necessitava de Ti, Tu me deixaste sozinho. Jesus me respondeu:- Meu querido irmão. Jamais eu te deixaria nas horas de provas e de sofrimento. Quando viste, na areia, apenas um par de pegadas, eram as minhas. Foi exatamente aí que eu te carreguei nos braços.”

Adaptado do livro "Pegadas na areia" - Margareth Fishback Powers - Ed.Fundamento

Epígrafe

**“Ainda que eu falasse a língua do homens.
E falasse a língua do anjos, sem amor eu nada seria.**

É só o amor, é isso o amor.
Que conhece o que é verdade.
O amor é bom, não quer o mal.
Não sente inveja ou se envaidece.

O amor é o fogo que arde sem se ver.
É ferida que dói e não se sente.
É um contentamento descontente.
É dor que desatina sem doer.

**Ainda que eu falasse a língua dos homens.
E falasse a língua dos anjos, sem amor eu nada seria.**

É um não querer mais que bem querer.
É solitário andar por entre a gente.
É um não contentar-se de contente.
É cuidar que se ganha em se perder.

É um estar-se preso por vontade.
É servir a quem vence, o vencedor;
É um ter com quem nos mata a lealdade.
Tão contrario a si é o mesmo amor.

Estou acordado e todos dormem todos dormem todos dormem.
Agora vejo em parte. Mas então veremos face a face.

É só o amor, é só o amor.
Que conhece o que é verdade.

**Ainda que eu falasse a língua dos homens.
E falasse a língua do anjos, sem amor eu nada seria.”**

Letra: Renato Russo (*in memorium*)

Música: “MONTE CASTELO” - Renato Russo

Inc. Adapt. "I Coríntios 13" e "Soneto 11" de Luís Vaz de Camões(*in memorium*)

SUMÁRIO

Lista de Abreviações

Lista de Figuras

Lista de Símbolos

Resumo

Symmary

1. Introdução.....	01
1.1. Alterações das Concentrações dos Lípides.....	02
1.2. Teoria da Modificação do Metabolismo Lipídico.....	02
1.3. Aumento do Risco Aterosclerótico.....	03
1.4. Propostas Terapêuticas.....	04
1.5. Índice de Risco Cardiovascular.....	04
1.5.1. Índice de Framingham.....	05
1.5.2. Índice ATP III do NCEP.....	05
1.5.3. Índice PROCAM.....	06
2. Hipótese.....	07
3. Objetivos.....	09
4. Casuística e Métodos.....	11
4.1. População.....	12
4.2. Critérios de Inclusão.....	12
4.3. Critérios de Não Inclusão.....	13
4.4. Metodologia.....	14
4.4.1. Adoção do Estilo de Vida Saudável (AEVS).....	15
4.4.2. Tratamento Farmacológico.....	16
4.4.3. Determinação do Perfil Lipídico.....	18
4.4.4. Análise Estatística.....	19
4.4.5. Cálculo dos índices de risco cardiovascular:Framingham, ATP III e PROCAM.....	19
5. Resultados	23
5.1. Resultados das Variáveis Clínicas e Laboratoriais.....	24
5.2. Avaliação Inicial.....	24
5.2.1. Características Clínicas.....	24
5.3. Avaliação Após Intervenção Relacionada a Recomendações Dietéticas e Adoção de Estilo de Vida Saudável (AEVS).....	26
5.3.1. Características Clínicas.....	26
5.4. Avaliação Após Três Meses, Relacionada à AEVS com Intervenção Farmacológica.....	26
5.4.1. Características Clínicas.....	26

5.5. Avaliação Após Seis Meses, Relacionada à AEVS com Intervenção Farmacológica. (6 meses).....	27
5.5.1. Características Clínicas.....	27
5.6. Resultados do Cálculo dos Índices de Risco Cardiovascular de Framingham, ATP III e PROCAM.....	27
5.6.1. Avaliação Inicial.....	27
5.6.2. Avaliação Após Intervenção Relacionada a Recomendações Dietéticas e Adoção de Estilo de Vida Saudável (AEVS)	28
5.6.3. Avaliação Após Três Meses, AEVS com Intervenção Farmacológica.....	29
5.6.4. Avaliação Após Seis Meses, AEVS com Intervenção Farmacológica.....	29
6. Discussão.....	32
7. Conclusões.....	39
8. Anexos	41
Anexo A – Anexo do Termo de Consentimento Livre Esclarecido.....	42
Anexo B – Dieta utilizada pelos pacientes.....	45
9. Referências Bibliográficas.....	48

Lista de Figuras

Figura 1 – Programa de prevenção cardiovascular utilizado no estudo	18
Figura 2 – Cálculo do índice de Framingham	20
Figura 3 – Cálculo do índice ATP III	21
Figura 4 – Cálculo do índice PROCAM	22
Gráfico 1. Distribuição Fenotípica da Dislipidemia da População do Estudo	25
Tabela 1 Variáveis do Risco Cardiovascular.....	25
Gráfico 2. Índice de Risco cardiovascular de Framingham.....	30
Gráfico 3. Índice de Risco cardiovascular ATP III.....	31
Gráfico 4. Índice de Risco cardiovascular PROCAM.....	31

LISTA DE ABREVIACOES

HIV	Human Immunodeficiency Virus
HDL	High Density Lipoprotein
LPL	Lípase Lipoprotéica Plasmática
SREBP1	Sterol-Regulatory-Element-Binding-Protein-1
InCor-HCFMUSP	Instituto do Coração dos Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
ATP III	Adult Treatment Panel III
NCEP	National Cholesterol Education Program
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster Study
TG	Triglicérides
AEVS	Adoção de Estilo de Vida Saudável
LDL	Low Density Lipoprotein
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
HIV+	Positive Serology for the Human Immunodeficiency Virus
LDL-c	Low Density Lipoprotein cholesterol
HDL-c	High Density Lipoprotein cholesterol
TARV	Terapia Anti-Retroviral
CPK	Creatina Fosfoquinase
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
Col – Total	Colesterol Total
HAART	Highly Active Anti-retroviral Therapy

Lista de Símbolos

mg/dL	Miligramas por decilitro.
mmHg	Milímetro de mercúrio.
>	Maior que
<	Menor que
> =	Maior ou igual a
< =	Menor ou igual a
-x	Número negativo
%	Porcentagem
U/ml	Unidades por mililitro
IV	Quarta
III	Terceira
CD4	Linfócito T auxiliador → Proteína receptora da glicoproteína gp120 do HIV.
CD8	Linfócito T Supressor/citotóxico → Proteína receptora da glicoproteína gp120 do HIV.
=	Igual a
p	coeficiente da significância estatística

Resumo

LIMA EMO. *Efeito do tratamento clínico sobre os índices de risco cardiovascular em indivíduos infectados pelo HIV* [tese]. São Paulo Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2008.

Embora o tratamento anti-retroviral (HAART – highly active antiretroviral therapy) tenha reduzido a morbi-mortalidade da AIDS, ele está associado a distúrbios metabólicos e aumento do perfil de risco cardiovascular. Os escores de risco cardiovascular são freqüentemente usados para direcionar os programas de intervenções na redução do risco cardiovascular. O objetivo deste estudo é analisar o efeito de um programa de prevenção primária sobre o risco cardiovascular estimado por três diferentes escores de risco cardiovascular. Analisamos prospectivamente 87 pacientes HIV+ encaminhados ambulatório de cardiologia, com risco cardiovascular elevado. Foram aplicados três escores de risco cardiovascular: Framingham (FR), PROCAM (PR) e ATP III do NCEP (ATP-III) em 4 etapas: Inicial e trinta dias, três meses e seis meses após intervenção por meio de um programa de prevenção. Adotamos para este estudo o conceito de baixo risco os indivíduos que apresentaram valores dos escores abaixo de 10%, para as complicações cardiovasculares nos próximos 10 anos, e risco elevado se os valores dos escores fossem acima de 10%. Todos os pacientes receberam orientações para adoção de estilo de vida saudável (atividade física, combate ao tabagismo, uso de alimentos saudáveis) e terapêutica farmacológica, quando indicado (hipolipemiantes e anti-hipertensivos). A nossa população teve como média das idades 52 anos, 92% eram do sexo masculino, 39,1% tabagistas, 70,1% com hipertensão arterial sistêmica e 18,4% com *diabetes mellitus*. Todos os pacientes usaram HAART, e 56,3% faziam uso dos inibidores de protease, e nenhum paciente teve sua terapia trocada (switched). O perfil lipídico analisado na fase inicial apresentou os seguintes valores: triglicérides = 298,70 mg/dL \pm 242,30 , colesterol total = 224,6 mg/dL \pm 47,6 , LDL-colesterol = 129,50 mg/dL \pm 44,50 , HDL-colesterol = 43,10 mg/dL \pm 12,60. Seis meses após intervenção o perfil lipídico apresentou as seguintes alterações: triglicérides=206,20 mg/dL \pm 135.3 (p<0,05), colesterol total = 189.8 mg/dL \pm 38.0 (p<0,001), LDL-colesterol = 109.10 mg/dL \pm 30.30 (p<0,001), HDL-colesterol = 45.20 mg/dL \pm 13.30 (p=NS). Observamos uma redução da freqüência de indivíduos com risco cardiovascular elevado segundo o escore de FR, de 92,0% para 27,6% após a intervenção (p<0,0001), com escore ATP-III de 80,5% para 50,6% (p<0,0002) e com o escore PROCAM de 25,3% para 14,9%, (p=NS). O programa de intervenção proposto associou-se a uma redução do risco cardiovascular estimado. Todos os escores, com exceção do PROCAM mostraram-se úteis na prática clínica e para triagem e acompanhamento dos pacientes com risco cardiovascular elevado. Entretanto o escore de Framingham se mostrou como o mais sensível que os outros escores e detectou pequenas variações no risco cardiovascular em curto espaço de tempo, devendo este ser o escore de escolha para esta população.

Descritores: 1.Síndrome de imunodeficiência adquirida 2.HIV 3.Fatores de risco 4.Doenças cardiovasculares/ prevenção & controle 5.Anti-retrovirais/efeitos adversos

Summary

LIMA EMO. *Effect of clinical treatment on cardiovascular score risk indexes in patients with HIV infection* [thesis]. São Paulo Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2008.

Although HAART therapy has reduced AIDS morbid-mortality, it is associated to metabolic disturbances and increased cardiac risk profile. It is well established in clinical cardiology that cardiac risk scores can predict cardiovascular complications with great accuracy and are useful to guide interventions toward risk reduction. We designed this study to analyze the effect of a primary prevention intervention program on the estimated cardiovascular risk and to compare the power of three different risk scores to detect risk reduction in a short time window. Methods: We prospectively evaluated 87 HIV + patients referred for cardiologic consultation for primary prevention and we assessed their cardiac risk applying 3 risk scores: Framingham (FR), PROCAM (PR) and National Cholesterol Education Program (ATP-III) in four steps: before and 30 days, 3 months and 6 months after intervention. For this study cardiovascular risk was classified as low if it was predicted less than 10% risk of cardiac complications for the next 10 years, or elevated, if it was higher than 10%. All patients were included in a cardiovascular prevention program and received non-pharmacological counseling (diet, physical activity prescription, smoking cessation advice) and pharmacological therapy, when appropriate (hypolipidemic and anti-hypertensive medications). Deviations in risk scores were compared using Fisher's exact test at a $p < .05$ significance level. In our population, the mean age was 52 yrs, 92% were male, 39.1% were smokers, 70.1% had hypertension, 18.4% had diabetes. All patients were under HAART therapy, 56.3 % were receiving protease inhibitors, and no patient had his therapy switched. Lipid profile analysis before interventions revealed triglycerides = 298.70 mg/dL \pm 242.30, total-cholesterol = 224.6 mg/dL \pm 47.60, LDL-cholesterol = 129.50 mg/dL \pm 44.50, HDL-cholesterol = 43.10 mg/dL \pm 12.60. Six months after intervention lipid profile change to: triglycerides = 206.20 mg/dL \pm 135.3 ($p < .05$), total-cholesterol = 189.8 mg/dL \pm 38.0 ($p < .001$), LDL-cholesterol = 109.10 mg/dL \pm 30.30 ($p < .001$), HDL-cholesterol = 45.20 mg/dL \pm 13.30 ($p = NS$). According to FR score, elevated cardiac risk before and 6 months after intervention was estimated in 92% x 27.6% of our patients, respectively ($P = .0001$). According to PROCAM score, it was 25.3% x 14.9%, respectively ($P = NS$). As for ATP-III, it was 80.5% x 50.6%, respectively ($P = .0002$). The proposed cardiovascular prevention program was associated with a reduction in the estimated cardiovascular risk in patients with HIV infection. All score risk indexes, except PROCAM are useful to the initial and follow-up evaluation of the cardiac risk in HIV infected patients, but the Framingham Risk score performance showed greater sensitivity than the others to detect small variations in a short time window, so it should be the score of choice.

Descriptors: 1.Acquired immunodeficiency syndrome 2.HIV 3.Risk factors 4.Cardiovascular diseases/prevention & control 5.Anti-retroviral agents /adverse effects

Introdução

1. Introdução

1.1. Alterações das Concentrações dos Lípidos

Alterações importantes nas concentrações dos lípidos plasmáticos foram descritas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida humana (HIV).⁽¹⁻⁵⁾ Inicialmente, foram descritas redução nos níveis de HDL-colesterol e elevação discreta dos triglicérides, provavelmente traduzindo uma resposta inespecífica e secundária ao processo infeccioso⁽¹⁾. Estas modificações se tornaram ainda mais intensas nos indivíduos que estão recebendo o tratamento anti-retroviral com medicamentos do grupo dos inibidores de protease⁽⁶⁻¹⁸⁾. De fato, depois da introdução dos inibidores de protease, foi observada uma notável elevação dos triglicérides, do colesterol total e uma intensificação da redução do HDL-colesterol plasmático^(14,15,18-28).

1.2. Teoria da Modificação do Metabolismo Lipídico

Os mecanismos que explicam estes resultados não estão completamente elucidados, mas, segundo algumas hipóteses, parecem estar relacionadas às modificações no metabolismo lipídico⁽⁹⁻¹¹⁾. Na primeira hipótese, o sítio de ligação dos inibidores de protease à proteína viral teria estrutura molecular similar a algumas proteínas envolvidas no metabolismo lipídico. Desta maneira, a introdução destes medicamentos promoveria uma inibição parcial ou total do metabolismo lipídico, dependendo provavelmente da expressão gênica dos receptores envolvidos.

A segunda hipótese refere-se à inibição da atividade da lipase lipoprotéica plasmática (LPL) secundária à introdução dos inibidores de protease. Com a inibição da atividade lipolítica, ocorreria uma redução na hidrólise dos quilomícrons, provocando

um acentuado aumento dos triglicérides plasmáticos e um pequeno aumento do colesterol total.

Num terceiro mecanismo proposto, os inibidores de protease, por similaridade molecular, competiriam pelo sítio de ligação dos remanescentes de quilomícrons aos receptores hepáticos^(9,10). Este fenômeno explicaria o aumento equilibrado dos níveis de colesterol total e triglicérides descrito como dislipidemia tipo III da classificação de Fredrickson e que está relacionado à permanência dos remanescentes de quilomícrons no plasma^(29,30).

A quarta hipótese fórmula que os inibidores de protease reduzem a função (expressão da diferenciação) da SREBP1 (sterol-regulatory-element-binding-protein-1) que é um importante mediador da diferenciação dos adipócitos periféricos, o que levaria sua apoptose precoce e a alterações metabólicas como resistência insulina e aumento dos triglicérides⁽¹¹⁾.

Em resumo, independentemente do mecanismo envolvido, pela natureza das modificações observadas no perfil lipídico após a introdução dos inibidores de protease, ocorre interferência principalmente sobre a via exógena do metabolismo lipídico.

1.3. Aumento do Risco Aterosclerótico

As alterações nas concentrações dos lípides plasmáticos, em direção a um perfil mais aterogênico, podem estar associadas a um maior risco de complicações cardiovasculares para estes indivíduos. De fato, alguns estudos observaram a ocorrência de complicações cardiovasculares em associação ao uso do tratamento antiretroviral. Alguns fatores de risco cardiovascular foram mais prevalentes como HDL-colesterol baixo, hiperglicemia, elevação do colesterol total e triglicérides e, principalmente,

tabagismo⁽³¹⁻³³⁾. Em virtude das prevalências observadas destes fatores de risco serem mais elevadas do que as encontradas para a população geral, tornou-se necessário estabelecer o perfil de risco aterosclerótico para individualizar as estratégias de prevenção apropriadas para este grupo.

1.4. Propostas Terapêuticas

A exemplo das estratégias dirigidas para a população geral, já foram propostos tratamentos preventivos por meio de modificações do estilo de vida (parar de fumar, dieta e atividade física) e utilização de medicamentos que reduzem os níveis de triglicérides e colesterol^(15,16,31-47). Entretanto, estes tratamentos não têm objetivos nem estratégias uniformes não permitindo uma avaliação precisa de seus efeitos sobre o risco cardiovascular nesta população.

O atendimento multidisciplinar do portador de infecção pelo HIV reflete a complexa característica da doença de base. O infectologista, que atua como médico principal no tratamento desta população, não está familiarizado com as estratégias de prevenção primária e secundária da doença aterosclerótica. Por este motivo é muito importante que sejam estabelecidos métodos eficazes e de fácil utilização tanto para a identificação e estratificação de risco cardiovascular quanto para monitorizar os resultados do tratamento preventivo.

1.5. Índice de Risco Cardiovascular

O risco de desenvolvimento da doença cardiovascular depende de múltiplas variáveis que interagem entre si elevando a probabilidade de desenvolver a doença aterosclerótica. Para avaliação do risco global foram elaborados (e posteriormente

validados) os índices de risco cardiovascular, que têm como principal objetivo subdividir a população conforme o maior ou menor risco de desenvolver a doença aterosclerótica no aparelho circulatório. A cada um dos fatores de risco é atribuído um valor que reflete maior ou menor potencial de impacto sobre o desenvolvimento da doença cardiovascular, objetivando a realização de medidas preventivas, que podem mais precocemente prevenir o aparecimento desta doença.

Existem vários índices de risco cardiovascular que enfatizam uma ou outra variável conferindo-lhe um peso maior ou menor na avaliação de risco.

1.5.1. Índice de Framingham

Este escore analisa o risco cardiovascular com relação à chance de desenvolver acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e morte por causa cardiovascular para os próximos 10 anos. O índice de risco cardiovascular de Framingham ⁽⁴⁸⁾ tem a característica de categorizar as variáveis em um menor número de faixas ou estratos sem grande diferenciação de peso entre eles: idade, sexo, colesterol total, HDL-colesterol, presença ou ausência do tabagismo e do Diabetes Melitus, valores da pressão arterial sistólica e diastólica; sendo uma pontuação mais uniforme. Os fatores de risco e a pontuação (peso) conferida estão representados adiante (Figura 2, página 20).

1.5.2. Índice ATPIII – NCEP

O índice ATPIII – NCEP ^(49,50) representa uma modificação do índice de Framingham. Este escore também procura identificar indivíduos com maior risco de desenvolver acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e morte por causa cardíaca. O ATPIII dá ênfase ao impacto da hipertensão arterial, notadamente da pressão

arterial sistólica, modifica a pontuação do colesterol e do tabagismo com o avanço da idade. Além disto, a fração protetora do HDL-colesterol tem um peso importante. As variáveis para o cálculo do ATPIII estão representadas adiante (Figura 3, página 21). A maior característica que o difere do Escore de Framingham original, é que segundo o índice ATPIII os indivíduos com Diabetes já estão classificados como sendo de alto risco cardiovascular.

1.5.3. Índice PROCAM

O índice PROCAM⁽⁵¹⁾, é um índice de risco cardiovascular que se baseou em um estudo europeu que teve início em 1979 e foi concluído em 1985. Foram avaliados 5159 indivíduos, todos do sexo masculino, com idade de 35 a 65 anos, ao longo de 10 anos. Neste período foram observados 325 eventos cardíacos maiores, como morte súbita em 40 indivíduos e infarto agudo do miocárdio fatal em 64 participantes, infarto agudo do miocárdio não fatal em 221 pacientes, 46 acidente vascular cerebral não fatal. Houve 218 óbitos de causa não cardiovascular e 63 diagnósticos de doença arterial coronariana sem caracterizar evento.

O índice PROCAM identificou as seguintes variáveis: Idade, LDL-colesterol, HDL-colesterol, Triglicérides (este é o único escore que os considera diretamente). Tabagismo, Diabetes Mellitus, Pressão Arterial Sistólica e a história familiar (esta variável é considerada somente por este escore de risco). O índice PROCAM encontra-se representado adiante (Figura 4, página 22).

Hipótese

2. Hipótese

As alterações promovidas pelo tratamento anti-retroviral no perfil lipídico de pacientes infectados pelo HIV estão associadas ao aumento dos índices de risco cardiovascular. A estratificação do risco cardiovascular e o tratamento preventivo da aterosclerose, a exemplo do demonstrado para a população geral, são de fácil aplicação e capazes de promover redução da estimativa do risco cardiovascular nos indivíduos com infecção pelo HIV.

Objetivos

3. Objetivos

- Avaliar o risco cardiovascular em pacientes infectados pelo HIV em uso do tratamento anti-retroviral e sem uso de terapêutica hipolipemiante por meio dos escores mais utilizados na prática clínica.
- Numa população de pacientes infectados pelo HIV, analisar comparativamente os índices de risco cardiovascular mais comumente usados na prática clínica (Índice de Framingham – Índice de Framingham modificado pelo NCEP-ATP III – Índice PROCAM)
- Determinar a influência do tratamento preventivo por meio de adoção de estilo de vida saudável - AEVS (dieta, exercício, interrupção do tabagismo) e, quando necessário, de tratamento farmacológico, sobre os índices de risco cardiovascular em pacientes infectados pelo HIV e em uso do tratamento anti-retroviral, ao longo de 6 meses.

Casuística e Métodos

4. Casuística e Métodos

4.1. População

A população deste estudo originou-se do grupo de pacientes encaminhados da Casa da AIDS da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para o Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP), por suspeita de risco cardiovascular elevado. Os pacientes acompanhados no InCor-HCFMUSP, mantiveram o atendimento paralelo com o médico infectologista que realizou o encaminhamento e que permaneceu informado sobre todas as condutas estabelecidas pelo programa de prevenção cardiovascular. Aos pacientes e aos médicos infectologistas foi fornecida uma linha de comunicação direta com o pesquisador do presente estudo para eventuais esclarecimentos e dirimir as dúvidas relativas ao atendimento multidisciplinar.

4.2. Critérios de Inclusão (todos eram necessários)

- Infecção pelo HIV (definida pela presença de sorologia positiva para o vírus da imunodeficiência humana → HIV+) e em uso de HAART (Highly Active Anti-retroviral Therapy).
- Idade superior a 30 anos
- Índice de Framingham moderado ou elevado (> 10%) ou ATP III nas categorias Doença coronária ou equivalente ou Presença de múltiplos (>2) fatores de risco cardiovascular.

4.3. Critérios de Não Inclusão (a presença de pelo menos um critério impossibilitava a inclusão)

- Pacientes já com o diagnóstico e em programa de prevenção secundária para doença aterosclerótica
- Pacientes com história de infarto do miocárdio (IAM) pregresso
- Pacientes submetidos à Angioplastia Transluminal Coronariana no passado
- Pacientes submetidos à cirurgia de Revascularização Miocárdica no passado
- Pacientes com história de Acidente Vascular Cerebral prévio
- Doença renal (creatinina >2,0 mg/dL)
- Doença intestinal grave que impossibilite tratamento farmacológico com hipolipemiante e com dieta
- Doença inflamatória crônica
- Hipotireoidismo (TSH >6,0 U/ml)
- Insuficiência hepática (definida por história clínica prévia e exame físico)
- Neoplasia maligna
- Infecção oportunista ativa no momento
- Dislipidemia familiar ^(29,30)
- Uso de medicações hipolipemiantes nos últimos 30 dias
- Alcoolismo crônico ^(52,53)

4.4. Metodologia

Após a aplicação dos critérios de inclusão na entrevista cardiológica, os pacientes, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo A) e foram avaliados do ponto de vista cardiovascular clínico e laboratorial quanto ao perfil lipídico e foram aplicados os índices de risco cardiovascular (Framingham – ATP III – PROCAM). Esta avaliação ocorreu em quatro momentos: inicial, adoção de estilo de vida saudável – AEVS, 3 meses e 6 meses, assim descritos:

- Inicial: Introdução das estratégias relacionadas ao estilo de vida saudável (AEVS), cálculo dos escores e definição dos objetivos e metas (incluindo retorno em 20-30 dias com novos exames laboratoriais).
- AEVS: Manutenção dieta, exercícios e abandono tabagismo, novo cálculo dos escores e revisão dos objetivos e metas alcançados ou não, determinação de novos objetivos e metas introdução do tratamento farmacológico quando necessário e retorno em 3 meses com novos exames laboratoriais.
- 3 meses: Novo cálculo dos escores, revisão das metas e objetivos alcançados, nova solicitação de exames para mais 3 meses, manutenção da AEVS e do tratamento farmacológico quando indicado.
- 6 meses: Cálculo dos escores de risco cardiovascular, e manutenção da AEVS e do tratamento farmacológico, conclusão do estudo.

Todo o programa de prevenção foi aplicado somente por um profissional (no caso o mesmo médico pesquisador cardiologista) dentro do princípio de reprodutibilidade dos resultados para a maior parte dos serviços de atendimento para pacientes infectados pelo HIV. O programa de intervenção utilizado foi desenhado especialmente para este estudo com intuito de torná-lo facilmente compreensível e reprodutível, para aplicação em prevenção primária (Figura 1, página 18). Na primeira avaliação o cálculo do risco cardiovascular era realizado na frente do indivíduo e a ele explicado. Com isto os pontos mais importantes e que requeriam maior atenção e esforço do paciente eram salientados. Cálculos adicionais eram feitos demonstrando ao paciente como seria o risco caso determinado fator fosse inexistente, controlado ou tratado. Um número telefônico para contato com o médico assistente para esclarecimento de dúvidas relativas ao tratamento e à adoção do estilo de vida saudável foi fornecido aos indivíduos. Logo após a primeira avaliação foram introduzidas estratégias de prevenção conforme as Diretrizes do III Consenso de Dislipidemia da Sociedade Brasileira de Cardiologia ⁽³⁶⁾.

4.4.1. Adoção de Estilo de Vida Saudável (AEVS)

- a) Interrupção do tabagismo - por meio de orientação do médico assistente, foram aproveitadas oportunidades para aconselhamento como, por exemplo, vantagens econômicas em parar de fumar, prejuízo e custo futuro de tratamento de doenças relacionadas ao tabaco, conseqüências das doenças relacionadas ao tabaco, fumo passivo, aspectos sociais e de higiene no convívio com os parceiros e na sociedade como um todo.

-
-
- b) Nutrição - adoção da dieta “Step-one” da “American Heart Association”⁽⁵⁴⁾, (vide Anexo B) dieta hipossódica para controle da hipertensão arterial na presença do diagnóstico de hipertensão arterial, por orientação verbal com exemplos práticos (quantidades de sal por dia, alimentos e bebidas naturalmente salgados, orientação para utilizar dois gramas de cloreto de sódio na alimentação diária). Foram fornecidas orientações específicas com relação ao tratamento da hipertrigliceridemia (consumo equilibrado de carboidratos), uma condição muito freqüente neste grupo. Reforçamos a necessidade de reduzir o consumo de bebidas alcoólicas.
- c) Atividade física - aconselhamento para realização de atividade física (caminhar apressadamente pelo menos três vezes por semana) por meio de exercícios bem como mudança de determinados hábitos (preferência por caminhadas, escadas, acordar mais cedo e dormir mais tarde para ganhar tempo, etc.)

4.4.2. Tratamento Farmacológico

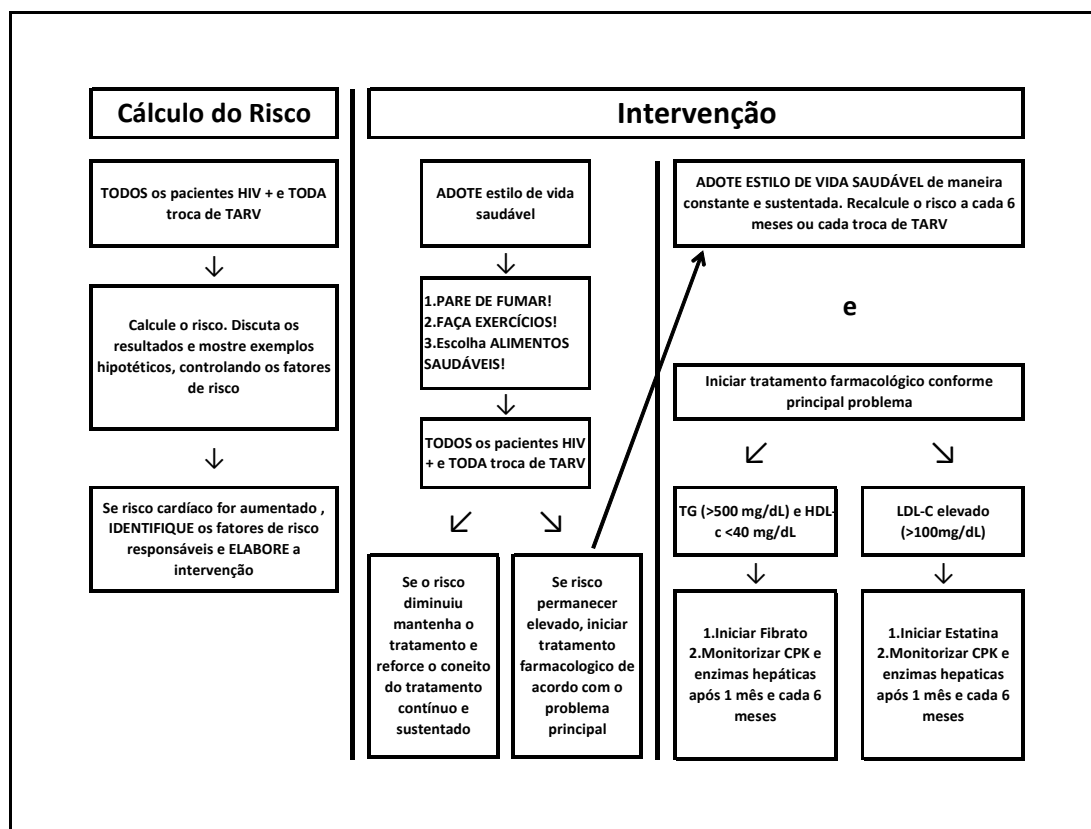
Quando indicado, foram introduzidos, já na primeira avaliação, medicamentos para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica segundo a IV Diretriz Brasileira de Hipertensão⁽⁵⁵⁾. A preferência foi pelo uso dos inibidores de enzima conversora, sendo na sua absoluta maioria utilizado o maleato de enalapril. Quando necessária uma associação, foi utilizado diurético com preferência para os tiazídicos, depois bloqueadores dos canais de cálcio e por último os beta bloqueadores.

Após três semanas em média (após novos exames laboratoriais e uma nova avaliação clínica), o risco cardiovascular era recalculado na presença do indivíduo e caso não fossem atingidos os objetivos (redução do risco cardiovascular, segundo os índices estudados), as recomendações e explicações eram reforçadas e o tratamento farmacológico iniciado com a introdução de medicamentos específicos para o tratamento da dislipidemia. As drogas utilizadas no tratamento da dislipidemia foram as estatinas, representadas pela atorvastatina e rosuvastatina e os fibratos representados pelo bezafibrato e ciprofibrato.

Após três meses de manutenção do tratamento com AEEV e medicamentos foram realizados novos exames laboratoriais e uma nova avaliação clínica incluindo os cálculos dos índices de risco cardiovascular, sendo orientados a continuidade do tratamento hipolipemiante e seguimento, nos casos necessários, das drogas anti-hipertensivas, além do reforço para manutenção do estilo de vida saudável.

Três meses após o período anterior de avaliação do tratamento uma nova coleta de exames e a avaliação clínica foram realizados e calculados os índices de risco cardiovascular.

No início e ao final do estudo, os pacientes foram monitorizados do ponto de vista da infecção pelo HIV, por meio da contagem de células CD4, CD8 e carga viral; que foram solicitados pelo infectologista.

Figura 1 Programa de prevenção cardiovascular utilizado no estudo

Legenda: **HIV+:** positive serology for the human immunodeficiency virus (indivíduo soropositivo para o vírus da imunodeficiência humana), **TARV:** terapia anti-retroviral, **TG:** triglicérides, **HDL-c:** high density lipoprotein cholesterol, **LDL-c:** low density lipoprotein cholesterol, **mg/dL:** miligramas por decilitro, **CPK:** creatinofosfoquinase.

4.4.3. Determinação do Perfil Lipídico

A determinação dos níveis plasmáticos de triglicérides foi realizada através de método enzimático (Merck S.A. Indústrias Químicas, Rio de Janeiro, Brasil). O colesterol total foi determinado por método colorimétrico (Chod-Pad, Merck S.A. Indústrias Químicas, Rio de Janeiro, Brasil). A fração HDL do colesterol foi determinada pelo mesmo método utilizado para colesterol total, após precipitação das lipoproteínas que contêm apolipoproteína B, com solução precipitante composta de cloreto de magnésio e ácido fosfotúngstico. O cálculo das frações LDL e VLDL e do colesterol foram realizadas através da fórmula de FRIEDEWALD⁽⁵⁶⁾, a menos que os triglicérides

plasmáticos estivessem acima de 400 mg/dL. Neste caso foi realizada dosagem plasmática da fração LDL-colesterol com uso do método colorimétrico enzimático homogêneo (Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Alemanha).

4.4.4. Análise Estatística

Para a análise comparativa das variáveis colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, pressão arterial sistólica e diastólica nos quatro momentos de observação (inicial, AEVS, 3 meses e 6 meses) foi utilizado o teste “one way” ANOVA para medidas repetidas com teste de múltipla comparação de Bonferroni. A análise comparativa dos níveis de triglicérides por sua vez foi realizada por meio análise de variância “one way” de Kruskal-Wallis. Para a análise comparativa da variação dos índices de risco cardiovascular de Framingham, PROCAM e ATPIII e comparação das prevalências de tabagismo foi utilizado o Teste Exato de Fischer.

A análise estatística foi realizada através dos programas Prism 4 for Windows versão 4.03 e GraphPad Instat, versão 3.06. Foi adotado o valor de $p < 0,05$ bicaudal, como nível de significância estatística.

4.4.5. Cálculo dos Índices de Risco Cardiovascular: Framingham, ATP III e PROCAM

O cálculo de cada um dos índices foi realizado por meio da soma de determinados valores ou pontos, atribuídos para cada um dos fatores de risco cardiovascular (idade, sexo, colesterol total e suas frações, tabagismo, diabetes e pressão

arterial). Os índices de risco cardiovascular utilizam variáveis, escalas e pontuação previamente publicados e que estão representados nas figuras abaixo ⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾ :

Figura 2 - Índice de Framingham

FRAMINGHAM						
Idade	Homens	Mulheres		Total pontos	Homens	Mulheres
30-34	-1	-9		<=-2		1
35-39	0	-4		-1	2	2
40-44	1	0		0	3	2
45-49	2	3		1	3	2
50-54	3	6		2	4	3
55-59	4	7		3	5	3
60-64	5	8		4	7	4
65-69	6	8		5	8	4
70-74	7	8		6	10	5
Colesterol Total				7	13	6
mg/dL	Homens	Mulheres		8	16	7
<160	-3	-2		9	20	8
160-199	0	0		10	25	10
200-239	1	1		11	31	11
240-279	2	1		12	37	13
>=280	3	3		13	45	15
HDL colesterol				14	>=53	18
mg/dL	Homens	Mulheres		15		20
<35	2	5		16		24
35-44	1	2		>=17		>=27
45-49	0	1		Diabetes	Homens	Mulheres
50-59	0	0		Sim	2	4
>=60	-1	-3		Não	0	0
Pressão Arterial mmHg				Tabagismo	Homens	Mulheres
PAS	PAD	Homens	Mulheres	Sim	2	2
<120	<80	0	-3	Não	0	0
120-129	80-84	0	0			
130-139	85-89	1	0			
140-159	90-99	2	2			
>=160	>=100	3	3			

Legenda: Variáveis: Idade, Sexo, Colesterol total, HDL colesterol, pressão arterial sistólica e diastólica, tabagismo e Diabetes melito. O total de pontos expressa o risco cardiovascular em termos percentuais e quanto mais alto maior o risco de doença cardiovascular (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e óbito cardiovascular) nos próximos 10 anos.

Figura 3 - Índice ATP III

ATPIII																					
Idade anos	Homens		Mulheres		HDL Colesterol mg/dL	Homens		Mulheres		Pontos	Homens		Mulheres		Pontos	Homens		Mulheres			
	20-34	-9	-7										<0	<1		<1	12	10	1		
35-39	-4	-3								0	1	<1	13	12	2						
40-44	0	0			>=60	-1	-1			1	1	<1	14	16	2						
45-49	3	3			50-59	0	0			2	1	<1	15	20	3						
50-54	6	6			40-49	1	1			3	1	<1	16	25	4						
55-59	8	8			<40	2	2			4	1	<1	17	>30	5						
60-64	10	10								5	2	<1	18	>30	6						
65-69	11	12								6	2	<1	19	>30	8						
70-74	12	14								7	3	<1	20	>30	11						
75-79	13	16								8	4	<1	21	>30	14						
PA sistólica mmHg	Homens				Mulheres																
	Tratamento																				
	com	Sem	com	Sem						9	5	1	22	>30	17						
<120	0	0	0	0						10	6	1	23	>30	22						
120-129	0	1	1	3						11	8	1	24	>30	27						
130-139	1	2	2	4																	
140-159	1	2	3	5																	
>=160	2	3	4	6																	
Col. Total mg/dL	Homens - idade anos					Mulheres - idade anos															
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79											
	<160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	160/199	4	3	2	1	0	4	3	2	1	1	4	3	2	1	1	4	3	2	1	1
	200/239	7	5	3	1	0	8	6	4	2	1	8	6	4	2	1	8	6	4	2	1
	240/279	9	6	4	2	1	11	8	5	3	2	11	8	5	3	2	11	8	5	3	2
>=280	11	8	5	3	1	13	10	7	4	2	13	10	7	4	2	13	10	7	4	2	
Tabaco	Homens - idade anos					Mulheres - idade anos															
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79											
Não	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Sim	8	5	3	1	1	9	7	4	2	1	9	7	4	2	1	9	7	4	2	1	

Legenda: Variáveis : Idade, Sexo, HDL colesterol, Colesterol total, pressão arterial sistólica, tabagismo, também variando com a idade e sexo.

O total de pontos expressa o risco de doença cardiovascular (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e óbito cardiovascular) nos próximos 10 anos.

Figura 4 - Índice PROCAM

PROCAM (só para pacientes do sexo masculino)		Soma	Escore	Soma	Escore
Variáveis		<=20	<1	41	7
Idade em anos	LDL colesterol mg/dL	21	1,1	42	7,4
35-39 0	<100 0	22	1,2	43	8
40-44 6	100-129 5	23	1,3	44	8,8
45-49 11	130-159 10	24	1,4	45	10,2
50-54 16	160-189 14	25	1,6	46	10,5
54-59 21	>190 20	26	1,7	47	10,7
60-65 26	Triglicérides mg/dL	27	1,8	48	12,8
HDL colesterol mg/dL	<100 0	28	1,9	49	13,2
<35 11	100-149 2	29	2,3	50	15,5
35-44 8	150-199 3	30	2,4	51	16,8
45-54 5	>=200 4	31	2,8	52	17,5
>=55 0	PA sistólica mmHg	32	2,9	53	19,6
Tabagismo	<120 0	33	3,3	54	21,7
Sim 8	120-129 2	34	3,5	55	22,2
Não 0	130-139 3	35	4	56	23,8
Diabetes melito	140-159 5	36	4,2	57	25,1
Sim 6	>=160 8	37	4,8	58	28
Não 0	IAM familiar	38	5,1	59	29,4
	Sim 4	39	5,7	>=60	>=30
	Não 0	40	6,1		

Legenda: Variáveis: Idade, HDL colesterol, LDL colesterol, Triglicérides, tabagismo, Diabetes melito, pressão arterial sistólica, história familiar de infarto agudo do miocárdio (IAM). O total de pontos expressa o risco de doença cardiovascular (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e óbito cardiovascular) nos próximos 10 anos.

Resultados

5. Resultados

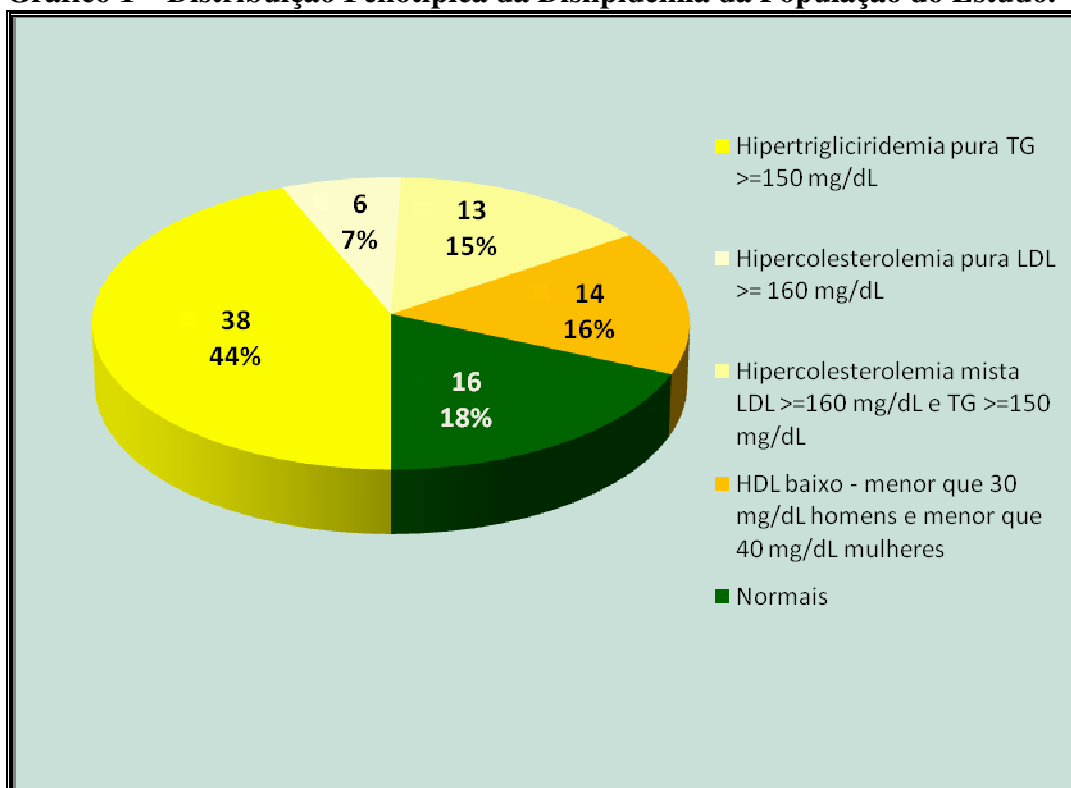
5.1. Resultados das Variáveis Clínicas e Laboratoriais

No período de primeiro de dezembro de 2005 a 11 de outubro de 2007 foram encaminhados da Casa da AIDS da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para o InCor 372 indivíduos (262 do sexo masculino) com sorologia positiva para o HIV e com suspeita de risco cardiovascular elevado. Deste grupo foram selecionados 109 (29,3%) pacientes consecutivos que preenchiam os critérios de inclusão do estudo. Dos 109 indivíduos incluídos, apenas um desistiu do protocolo de pesquisa não retornando em outras consultas de acompanhamento. No momento de fechamento deste manuscrito, 87 indivíduos tinham completado o acompanhamento por 6 meses e constituíram o grupo final para a análise estatística dos resultados.

5.2. Avaliação inicial

5.2.1. Características Clínicas:

Foram avaliados 87 pacientes sendo 80 do sexo masculino (92,0%). A média das idades foi de 52 anos variando de 36 a 76 anos. Quanto à prevalência dos fatores de risco cardiovascular, 39,1% eram tabagistas; 70,1% eram hipertensos; 18,4% eram diabéticos, 100% faziam uso de HAART sendo que 56,3% deles estavam em uso de Inibidores de Protease. Com relação aos lípides sanguíneos, foi encontrada dislipidemia em 82% dos pacientes. Conforme o perfil fenotípico definido pela IV Diretriz Brasileira de Dislipidemias, os pacientes foram classificados ⁽⁵⁷⁾ e os dados foram representados no Gráfico 1. Os valores correspondentes aos lípides sanguíneos e à pressão arterial sistêmica estão representados na Tabela 1.

Gráfico 1 – Distribuição Fenotípica da Dislipidemia da População do Estudo.

* Em verde destaca-se a porcentagem de perfil lipídico normal nos nossos pacientes.

Tabela 1. Variáveis do Risco Cardiovascular - Idade, Colesterol Total, HDL colesterol, LDL colesterol, Triglicérides, Pressão Arterial ao longo do estudo: Inicial - Dieta - 3 meses e 6 meses.

	Iniciais	AEVS	3 meses	6 meses	Varição	P
Colesterol total	224,6 \pm 47,6	217,0 \pm 52,2	194,0 \pm 37,1	189,8 \pm 38,0	15,5%	<0,001
HDL colesterol	43,1 \pm 12,6	45,0 \pm 13,5	48,4 \pm 16,2	45,2 \pm 13,3	-4,9%	NS
LDL colesterol	129,5 \pm 42,4	123,7 \pm 44,5	109,1 \pm 24,4	109,1 \pm 30,3	15,8%	<0,001
Triglicérides	298,7 \pm 242,3	299,3 \pm 264,9	218,2 \pm 162,5	206,2 \pm 135,3	31,0%	<0,05
PA sistólica	133,6 \pm 14,6	122,6 \pm 12,1	119,5 \pm 9,9	117,9 \pm 11,2	11,7%	<0,001
PA diastólica	88,2 \pm 12,2	79,1 \pm 8,2	77,1 \pm 6,7	74,8 \pm 6,3	15,1%	<0,001

Dados expressos em média e desvio padrão e em mg/dL para colesterol total, HDL, LDL colesterol e triglicérides e mmHg para pressão arterial sistólica e diastólica. A coluna % variação expressa a diferença entre Inicial e 6 meses.

5.3. Avaliação Após Intervenção Relacionada a Recomendações Dietéticas e Adoção de Estilo de Vida Saudável (AEVS)

5.3.1. Características Clínicas

A prevalência de tabagismo caiu para 27,6%. Embora tenha ocorrido redução significativa nos valores de pressão arterial, a prevalência de hipertensão permaneceu inalterada. Os valores dos lípides sanguíneos, entretanto, não sofreram alterações significativas neste período e estão representados na Tabela 1.

Vinte e oito por cento dos pacientes permaneceram livres do uso das medicações hipolipemiantes.

A terapêutica com hipolipemiantes a partir deste período foi introduzida para 72,4% (63 pacientes) divididos em:

- 41 pacientes (47,1%) em uso de estatinas,
- 17 pacientes (19,5%) em uso de fibrato,
- 5 pacientes (5,7%) em uso dos dois medicamentos.

5.4. Avaliação Após Três Meses, Relacionada à AEVS com Intervenção Farmacológica.

5.4.1. Características Clínicas

Após três meses a prevalência de tabagismo sofreu modificação adicional pouco significativa (26,4%). Também não ocorreram modificações significativas nas prevalências de hipertensão arterial e diabetes e na taxa de utilização de inibidores de protease. Com relação aos lípides sanguíneos foi notável o aparecimento de um perfil menos aterogênico com valores significativamente mais baixos de LDL - colesterol, triglicérides e elevação do HDL-colesterol. Com relação à pressão arterial não foram

observadas modificações significativas em relação ao período anterior. Tabela 1 (página 25).

Dezesseis por cento dos pacientes permaneceram sem uso de terapia com hipolipemiantes. Neste momento a terapêutica com medicamentos hipolipemiantes foi assim distribuída:

- 48 pacientes (55,2 %) em uso de estatinas,
- 10 pacientes (11,5%) em uso de fibrato,
- 15 pacientes (17,2%) em uso dos dois medicamentos.

5.5. Avaliação Após Seis Meses, Relacionada à AEVS com Intervenção Farmacológica.

5.5.1. Características Clínicas

Após 6 meses observamos a manutenção da prevalência de tabagismo (26,4%) na população estudada, não observando alteração significativa no perfil lipídico em relação aos 3 meses. Tabela 1 (pagina 25).

5.6. Resultados do Cálculo dos Índices de Risco Cardiovascular de Framingham, ATP III e PROCAM

5.6.1. Avaliação inicial

Considerando que os indivíduos com risco cardiovascular moderado ou elevado foram aqueles com índice indicativo de risco maior ou igual a 10% para os próximos 10 anos, a avaliação inicial indicou que:

-
-
- segundo o índice de Framingham, 92% dos indivíduos se encontravam nesta categoria;
 - segundo o índice ATP III , 80,5% dos indivíduos se encontravam nesta categoria;
 - segundo o índice PROCAM , 25,3% dos indivíduos se encontravam nesta categoria.

É importante ressaltar que os índices de Framingham e ATP III identificaram porcentagens maiores do que o índice PROCAM de pacientes com risco maior ou igual a 10% de apresentar eventos cardiovasculares nos próximos 10 anos. Gráficos 2,3 e 4 (páginas 30 e 31).

5.6.2. Avaliação Após Intervenção Relacionada a Recomendações Dietéticas e Adoção de Estilo de Vida Saudável (AEVS)

Após a introdução da adoção de estilo de vida saudável, observamos uma redução significativa da porcentagem de indivíduos com risco cardiovascular maior ou igual a 10% nos próximos 10 anos em todos os índices analisados:

- segundo o índice de Framingham, 51,7% dos indivíduos se encontravam nesta categoria;
- segundo o índice ATP III , 59,8% dos indivíduos se encontravam nesta categoria;
- segundo o índice PROCAM, 19,5% dos indivíduos se encontravam nesta categoria.

A exemplo do que aconteceu na fase Inicial, os índices de Framingham e ATP III identificaram porcentagens maiores do que o escore PROCAM de pacientes com risco

maior ou igual a 10% de apresentar eventos cardiovasculares nos próximos 10 anos. Gráficos 2,3 e 4 (páginas 30 e 31).

5.6.3. Avaliação Após Três Meses, AEVS com Intervenção Farmacológica.

Com relação à porcentagem de indivíduos com risco cardiovascular maior ou igual a 10% nos próximos 10 anos, a adoção da terapêutica farmacológica em complementação à AEVS depois de três meses mostrou os seguintes resultados:

- segundo o índice de Framingham, 33,3% dos indivíduos se encontravam nesta categoria;
- segundo o índice ATP III , 52,9% dos indivíduos se encontravam nesta categoria;
- segundo o índice PROCAM, 12,6% dos indivíduos se encontravam nesta categoria.

Os resultados contendo as porcentagens de indivíduos com risco cardiovascular elevado segundo os índices utilizados e nos quatro períodos estudados encontram-se representados nos Gráficos 2,3 e 4 (páginas 30 e 31).

5.6.4. Avaliação Após Seis Meses, AEVS com Intervenção Farmacológica.

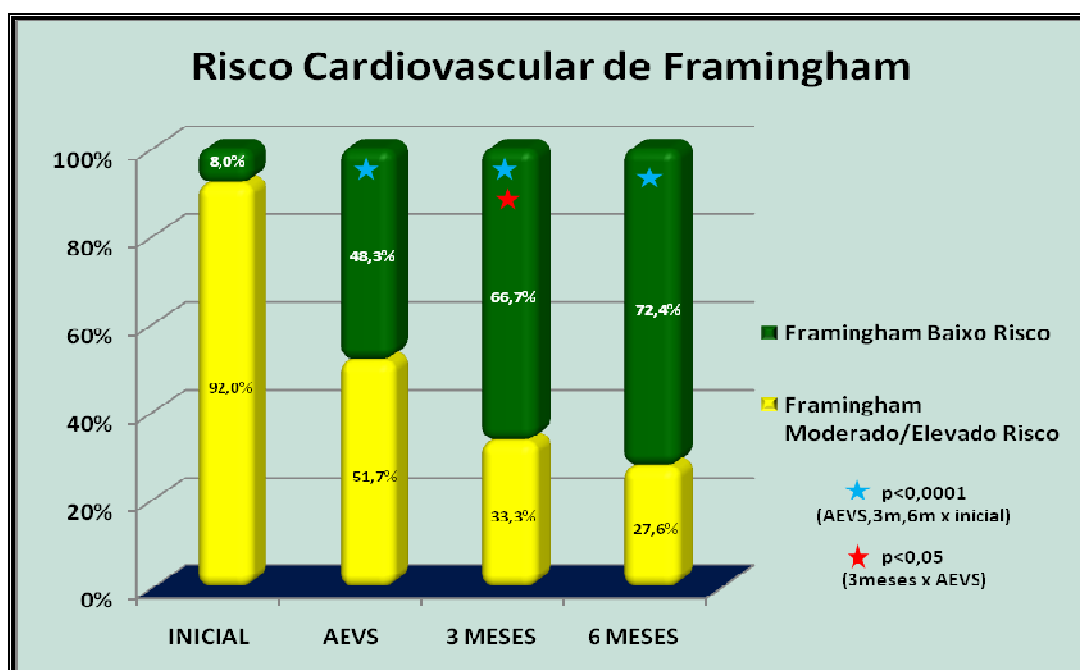
Com relação à porcentagem de indivíduos com risco cardiovascular maior ou igual a 10% nos próximos 10 anos, a análise de 6 meses após a inclusão no estudo mostrou os seguintes resultados:

- segundo o índice de Framingham, 27,6% dos indivíduos se encontravam nesta categoria;
- segundo o índice ATP III , 50,6% dos indivíduos se encontravam nesta categoria;

- segundo o índice PROCAM, 14,9% dos indivíduos se encontravam nesta categoria.

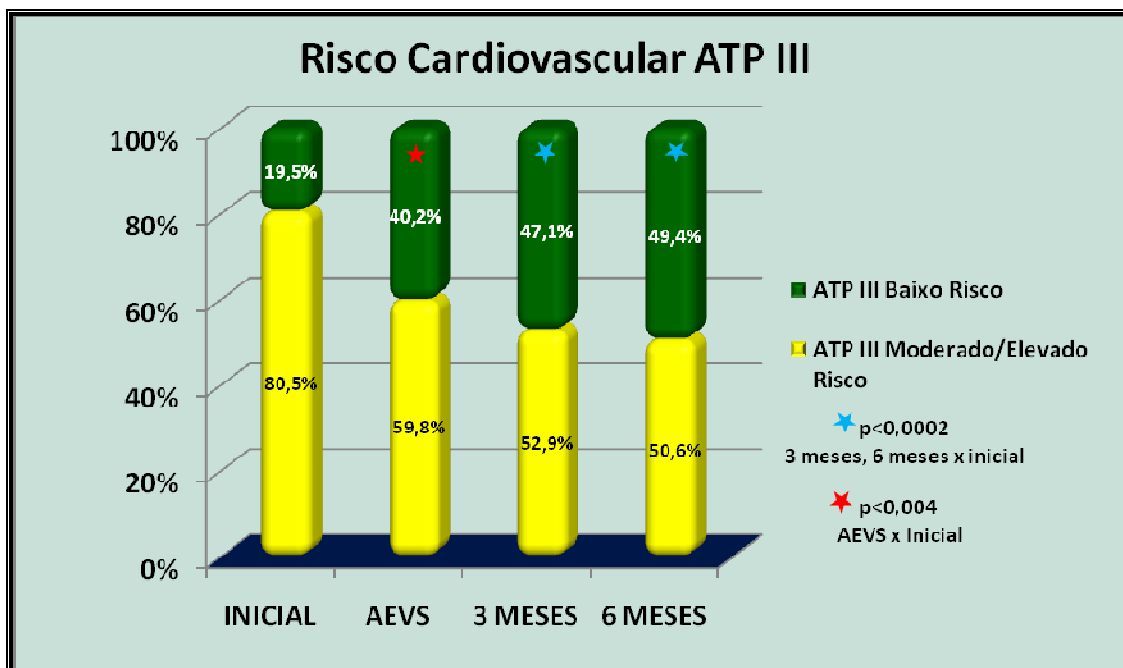
Os resultados expressos em porcentagens de indivíduos com risco cardiovascular elevado segundo os índices utilizados, nos quatros períodos estudados, encontram-se representados nos Gráficos 2, 3 e 4.

Gráfico 2 - Risco Cardiovascular de Framingham



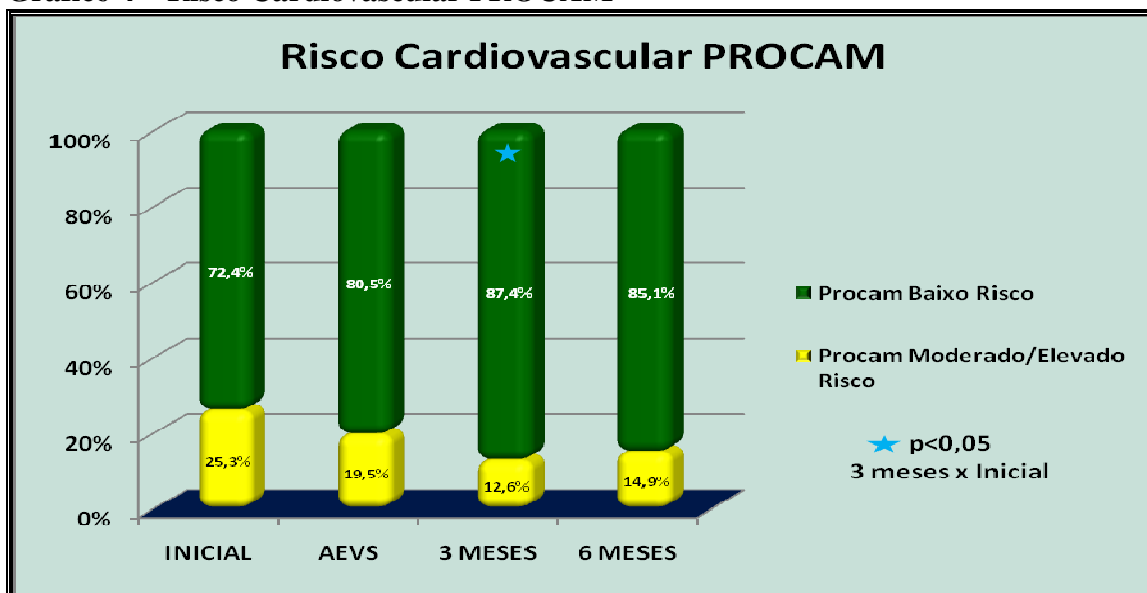
* Os indivíduos com baixo risco em verde e em amarelo os indivíduos com risco acima de 10 %. A estrela azul indica a significância estatística AEVS, 3 meses e 6 meses X Inicial. A estrela vermelha indica a significância estatística entre 3 meses X AEVS.

Gráfico 3 - Risco Cardiovascular ATP III



*Em amarelo os indivíduos com risco cardiovascular acima de 10% de e em verde os indivíduos com risco cardiovascular abaixo de 10% de. A estrela azul indica a significância estatística entre Inicial x 3 meses e Inicial x 6 meses, com a estrela vermelha evidencia a diferença entre inicial x AEVS.

Gráfico 4 – Risco Cardiovascular PROCAM



* Em verde os indivíduos com risco cardiovascular baixo (< 10%) em amarelo os indivíduos com risco cardiovascular acima de 10%. A estrela azul reflete a significância estatística do período inicial ao de três meses.

Discussão

6. Discussão

A sobrevida dos pacientes portadores de infecção pelo HIV vem aumentando com o uso dos modernos esquemas de tratamento anti-retroviral, Highly Active Anti-retroviral Therapy (HAART). Entretanto, essa diminuição da mortalidade, teve o seu preço, associando-se a alterações do perfil lipídico ^(1-28; 31-39; 44-47; 58-64). Estas alterações metabólicas já descritas previamente foram confirmadas em nosso estudo, com as mesmas características fundamentais: HDL-colesterol baixo e aumento dos níveis de triglicérides.

A elevação dos níveis de triglicérides e do colesterol sanguíneo com diminuição do HDL - colesterol são as modificações mais comuns desta população e, por estarem associadas a um aumento do risco cardiovascular representam o motivo principal indicado pelos médicos infectologistas para o encaminhamento ao médico cardiologista ^(1-28; 31-39; 44-47; 58-78).

Uma análise mais detalhada revela, tanto em nossos dados como na literatura, que o risco cardiovascular está aumentado nesta população em virtude das diversas alterações dos fatores de risco cardiovascular, sendo o tabagismo um dos fatores mais importantes e prevalentes ^(56; 65-70). Os dados relativos ao risco cardiovascular calculado para pacientes com infecção pelo HIV não são uniformes. Alguns autores descreveram risco cardiovascular menos elevado, mesmo na presença de tabagismo sendo que outros encontraram prevalências mais baixas de alterações lipídicas e dos demais fatores de risco ⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾. Estes resultados podem ser explicados pela grande variabilidade da prevalência dos fatores de risco dependendo da faixa etária, do estado clínico e do tipo de tratamento da doença de base (infecção pelo HIV).

O presente estudo, ao analisar uma população com suspeita de elevado risco cardiovascular e por isto encaminhada ao programa de prevenção e, portanto previamente selecionada, tem mais poder para identificar um perfil mais uniforme de risco cardiovascular e traçar estratégias de prevenção mais adequadas. Em nosso estudo 100% dos indivíduos utilizava o tratamento HAART, mais associado a alterações do perfil lipídico. Além disto, a faixa etária mais elevada dos indivíduos incluídos em nosso estudo pode explicar a prevalência encontrada de hipertensão arterial (68,5%).

As divergências entre os diversos trabalhos que envolvem os pacientes infectados pelo HIV, já vêm sendo discutidas desde 1998 quando Bergersen e colaboradores⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾ comentaram que, dependendo do tipo de tratamento anti-retroviral utilizado, poderá ocorrer maior ou menor alteração lipídica e interferência na pressão arterial. Já há evidências que as maiores alterações metabólicas ocorreram nos pacientes em uso de Inibidores de Protease^(1-28; 31-39; 44-47; 58-78).

Os estudos de marcadores sub-clínicos de aterosclerose como a espessura da intima mediana da artéria carótida pela ultrassonografia Doppler evidenciam maiores alterações em indivíduos HIV+^(61;78;81-83), demonstrando a característica precoce da doença aterosclerótica nesta nossa população e a necessidade de introdução de tratamento preventivo. Assim, medidas higienodietéticas, como adoção de estilo de vida saudável, prática de atividades físicas, e principalmente redução ou abolição do tabagismo, têm sugerido uma redução da estimativa do risco cardiovascular, que também observamos no presente estudo^(44-47; 76; 83; 84).

O nosso estudo representa uma abordagem exclusiva por um período de seis meses, dos múltiplos fatores com o objetivo de reduzir a estimativa do risco

cardiovascular. Sem o uso de qualquer medicação buscamos combater com firmeza o hábito do tabagismo, aperfeiçoamos o tratamento da hipertensão arterial quando presente e reduzimos o colesterol total bem como as frações lipídicas aterogênicas, por meio de alterações do estilo de vida e tratamento farmacológico.

A maior contribuição do presente trabalho relaciona-se ao sucesso da abordagem multifatorial do risco o que se contrapõe às estratégias comumente adotadas em serviços de atendimento a pacientes soropositivos. De fato, alguns autores e algumas diretrizes de tratamento dão prioridade à terapia de modificação do tratamento anti-retroviral (“switching”). Estas estratégias, entretanto, não são acompanhadas de resultados convincentes do ponto de vista laboratorial nem tão pouco da estimativa de risco cardiovascular. Chega a ser surpreendente que alguns estudos e ensaios clínicos com grande número de pacientes como o estudo DAD⁽⁸⁵⁾ tenham proposto e realizado troca de medicamentos anti-retrovirais com o objetivo de reduzir o risco cardiovascular em uma população onde a prevalência de tabagismo era de 56% sem ter demonstrado nenhuma estratégia para reduzi-la.

Nossa opinião, corroborada pelos resultados do presente estudo é que abordagem multifatorial dos fatores de risco deve ser priorizada neste grupo populacional. Estas constatações foram possíveis em virtude das características mais homogêneas, incluindo somente pacientes com risco cardiovascular moderado/elevado ao contrário dos outros estudos que abordavam isoladamente o aspecto da dislipidemia com ou sem uso da terapêutica anti-retroviral ^(15; 16; 19; 20; 34; 35; 37-47; 62-78; 85; 86).

Outra característica marcante do nosso estudo é a atenção individualizada para cada paciente. O risco cardiovascular e os pontos importantes necessários para a redução

do mesmo foram claramente explicados a cada indivíduo. Uma estratégia semelhante (porém posterior ao início do presente estudo) mostrou-se comprovadamente eficaz em um estudo recentemente publicado por Grover e colaboradores ⁽⁸⁷⁾.

A síndrome metabólica, muito comum nos indivíduos desta população inclui, além da alteração lipídica, a alteração da pressão arterial e aumento de peso dos indivíduos. Para essa população em especial, perder peso e fazer dieta representa um problema adicional frente ao estigma que associa perda de peso com agravamento da doença de base ^(13; 18; 24-26; 28; 36; 45-47; 69; 70; 83; 84). Portanto, a decisão de intervir por meio de uma orientação dietética deve ser embasada em avaliação de risco/benefício para o paciente e com esclarecimento sobre os objetivos e etapas a serem alcançadas. Em outras palavras, é preciso explicar que a adoção do estilo de vida saudável não tem por objetivo o emagrecimento e sim modificações qualitativas na atividade física, hábitos e alimentação.

Entretanto, apesar das dificuldades acima relatadas, o presente trabalho demonstrou que foi possível reduzir e manter em níveis satisfatórios, ao longo de 6 meses, a estimativa do risco cardiovascular dos pacientes soropositivos por meio de um programa de intervenção ^(69; 70; 83; 84).

A predição da redução do risco é ainda maior e mais evidente quando utilizada a terapêutica farmacológica específica e adequada. Com o controle dos níveis de pressão arterial e redução dos níveis lipídicos em associação à interrupção do tabagismo, demonstramos uma adicional e mais significativa redução do risco cardiovascular a exemplo de estudos anteriores ^(34-47; 76).

O presente estudo é o primeiro que realiza uma análise comparativa entre vários índices de risco cardiovascular, e redução dos mesmos com a adoção do estilo de vida saudável e terapia farmacológica. Esta iniciativa foi importante no sentido de definir qual escore é mais apropriado para esta população específica e propor estratégias gerais e uniformes que poderão ser reproduzidas por infectologistas e outros profissionais de saúde menos acostumados com o tratamento cardiovascular preventivo.

Embora o índice PROCAM seja o único que pontua as alterações dos triglicérides, não foi capaz de identificar um maior número de pacientes com risco cardiovascular aumentado, possivelmente pelo fato deste índice privilegiar as alterações no LDL - colesterol que são menos comuns e menos acentuadas neste grupo populacional. Por outro lado, a redução do HDL - colesterol alteração muito comum nesta população, tem pontuação mais significativa nos índices de Framingham e ATP III.

O índice de Framingham inclui Diabetes Mellitus para o cálculo do escore, fato que no ATP III não aplica. No ATP III, por ser diabético, o indivíduo já é considerado de alto risco, ou seja, intervenções para controle da pressão arterial ou dos lípides sanguíneos não terão efeito sobre o cálculo do risco cardiovascular. Por outro lado, o índice ATP III parece ter maior sensibilidade entre os indivíduos mais jovens, abaixo dos quarenta anos, onde a presença de tabagismo confere maior pontuação neste índice. Outro ponto importante na comparação dos dois índices reside no fato de que o índice de Framingham inclui a análise da pressão arterial diastólica (não presente nos outros índices) que é importante na presença de prevalência elevada de hipertensão arterial, como no presente estudo.

No presente estudo, os índices de Framingham e ATP III identificaram uma maior porcentagem de pacientes com risco cardiovascular acima de 10%. Este resultado semelhante pode ter sido decorrente da similaridade entre os dois índices, com pequenos detalhes que deixam o índice de Framingham com uma maior sensibilidade para identificar um risco mais alto, principalmente em pacientes mais velhos como na população do presente estudo. Esta característica, aliada à universalidade, reprodutibilidade e facilidade de aplicação nos levaram a concluir que o índice de Framingham é o escore de risco cardiovascular mais eficaz na triagem e avaliação dos pacientes soropositivos. De Socio e colaboradores analisaram uma grande casuística, porém com diferentes características da observada em nosso estudo e também elegeram o escore de Framingham como o mais preciso na seleção dos pacientes soropositivos⁽⁸⁸⁾.

Conclusões

7. Conclusões

- Os pacientes infectados pelo HIV em uso do tratamento anti-retroviral, encaminhados para avaliação cardiológica apresentam, freqüentemente, risco cardiovascular elevado.
- Para a identificação mais precisa e monitorização mais adequada do tratamento preventivo, o cálculo do risco cardiovascular deve ser realizado por meio do índice de Framingham.
- O índice PROCAM não deve ser utilizado nesta população por não realizar uma criteriosa seleção dos mesmos.
- O índice do ATP III, embora tenha um satisfatório poder de seleção, não é adequado para monitorar o tratamento preventivo, em especial para indivíduos diabéticos.
- O tratamento preventivo, por meio de adoção de estilo de vida saudável (dieta, exercício, interrupção do tabagismo) e tratamento medicamentoso da hipertensão arterial quando indicado, é capaz de reduzir a estimativa do risco cardiovascular. Esta redução associou-se, num primeiro momento, ao controle da pressão arterial.
- A associação do tratamento farmacológico com medicamentos hipolipemiantes produziu redução adicional e mais importante da estimativa do risco cardiovascular em pacientes infectados pelo HIV e em uso do tratamento anti-retroviral.

Anexos

ANEXO A

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no final deste)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO:.....CIDADE
 CEP:.....TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL .

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....).

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: EFEITO DO TRATAMENTO CLÍNICO SOBRE OS ÍNDICES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV

PESQUISADOR : Dr Enéas Martins de Oliveira Lima

CARGO/FUNÇÃO: Médico pós-graduando da Unidade Clínica de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 69.414

UNIDADE DO HCFMUSP: InCor – Instituto do Coração

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO € RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO €
 RISCO BAIXO € RISCO MAIOR €

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 02 anos (24 meses)

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

(1) O(a) Sr.(a) participará de uma pesquisa que tem por objetivo conhecer o grau de risco cardiovascular (a chance de ter um infarto) na população infectada pelo HIV (vírus da AIDS). Pesquisas anteriores indicaram que nestas pessoas o risco parece ser mais alto mas não se sabe se é possível reduzir a chance de ter um infarto com o tratamento preventivo. Com a introdução dos inibidores de protease (medicamento para controlar a AIDS) este risco ficou ainda maior por causa do aumento do colesterol e triglicérides (gorduras do sangue). (2) Nesta pesquisa procuraremos analisar o risco cardiovascular e o que ocorre com ele quando instituímos o tratamento preventivo que inclui dietas, parar de fumar e estímulo a hábitos de vida mais saudáveis. Quando necessário, além destas medidas, serão introduzidos medicamentos para controlar as gorduras no sangue e diminuir o risco cardiovascular.(3) Para isso, serão colhidos exames laboratoriais (como coleta de sangue) no início, após 30 dias, após 3 meses e após 6 meses. (4) A análise do risco cardiovascular será realizada por meio de um questionário, exame médico e resultados dos exames laboratoriais. (5) Com esta pesquisa poderemos conhecer mais a doença que provoca o infarto nos pacientes com HIV, para que possamos evitá-la.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Prof. Dr. Bruno Caramelli InCor - HC.FMUSP – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 Andar : AB Bloco II – 3069.5376.

Dr. Enéas Martins de Oliveira Lima InCor - HC.FMUSP - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 AB – Bloco II – 3069.5376.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador

INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO (Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)

1. Este termo conterá o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa -CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.

ANEXO B - DIETA UTILIZADA PELOS PACIENTES

DIETA ALIMENTAR PARA COLETEROL ALTO

LATICÍNIOS

- PREFIRA** → Leite e iogurte desnatados, queijo branco fresco, ricota, “cottage”, queijos “light”
- MODERE** → Leite tipo C, semi-desnatado
- EVITE** → Leite e iogurte integrais, queijos amarelos (prato, mussarela, provolone, parmesão, outros)

CEREAIS E TUBÉRCULOS

- PREFIRA** → Arroz, batatas, cará, inhame, maçã, pão, bolachas de água e de água e sal
- MODERE** → Bolo simples, pão doce, bolacha maisena, bolacha leite.
- EVITE** → Massas com ovos ou preparações com creme de leite, requeijão, gordura vegetal ou manteiga, croissant, pães recheados com cremes, com cobertura de chocolate ou com coco e biscoitos amanteigados.

CARNES

- PREFIRA** → Peixes, aves sem pele, carnes magras
- MODERE** → Embutidos de peru, frutos do mar.
- EVITE** → Carnes gordas, miúdos (miolo, coração, fígado, moela, rim, língua), embutidos (lingüiça, salsicha, mortadela, salame, presunto).

OVOS

- PREFIRA** → Clara de ovos
- MODERE** → Preparações que contenham gema, inclusive os ovos com reduzido teor de colesterol.
- EVITE** → Alimentos que contenham uma grande quantidade de gema, como quindins e fios de ovos.

FRUTAS E HORTALIÇAS

- PREFIRA** → Frutas e hortaliças frescas
- MODERE** → -----
- EVITE** → Coco, hortaliças preparadas com creme de leite, manteiga, requeijão ou queijos gordurosos.

ÓLEOS E GORDURAS

- PREFIRA** → Canola, Girassol, milho, soja, azeite de oliva, cremes vegetais ou margarinas “light”.
- MODERE** → Nozes e avelãs, amendoim, azeitonas, margarinas cremosas, creme de leite “light” e abacate
- EVITE** → Gordura Hidrogenada, manteiga, bacon, banha de porco, gordura do coco.

DIVERSOS**PREFIRA**

→Picolé de frutas, “frozen” iogurte, doces de frutas.

MODERE

→-----

EVITE

→Sorvete cremosos, chocolates, tortas e bolos confeitados.

LEMBRE-SE

→Consuma no máximo 2 gemas de ovo por **SEMANA**

→Consuma carnes vermelhas, aves e peixes com complementos de outros alimentos e **NÃO** como prato principal

→Dê preferência as carnes brancas magras (aves e peixes), consumindo-as no mínimo 3 a 4 vezes por semana.

→Coma mais feijões, lentilha, ervilha, grão de bico, frutas, verdura, legumes e cereais integrais, pois são importantes fontes de fibras

→Use pouco óleo no preparo de alimentos; prefira grelhados, assados e ensopados ao invés de frituras.

→faça pelo menos 3 refeições por dia, não se esquecendo de ingerir leite desnatado, cereais, frutas, verduras, legumes, carnes magras, feijões e substitutos (lentilha, ervilha, grão de bico).

→Ao comer fora de casa, não deixe de obedecer a sua dieta. Proteja seu coração, tendo uma alimentação saudável.

ANEXO B - DIETA UTILIZADA PELOS PACIENTES

DIETA PARA CONTROLE DA HIPERTRIGLICIRIDEMIA

- Controle da obesidade ou excesso de peso e prática regular de exercícios físicos são as principais mudanças a serem feitas.
- Consumo de alimentos que contêm carboidratos (açúcar, doces, arroz, batata, macarrão, milho, farinhas...) devem ser controlados pois o excesso que não for utilizado para fornecer energia será transformado em triglicérides.
- Alto consumo de gorduras também contribui para o aumento de triglicérides. Para isso, deve-se evitar o consumo de frituras, carnes gordas, leite integral, maionese, creme de leite, manteiga etc. Prefira óleos vegetais (soja, milho, girassol, canola, azeite de oliva) como fontes de gordura.
- O consumo de bebidas alcoólicas colabora para a elevação dos níveis de triglicérides
- Utilizar adoçante artificial e produtos dietéticos, mas não abusar na quantidade. Substitua o açúcar pelo adoçante dietético.
- Alimentos fontes de fibra alimentares como cereais integrais, verduras, legumes e frutas auxiliam no controle de triglicérides.

Exemplos de cardápio saudável

1800 calorias e 200 mg colesterol

Café Manhã : Café com leite desnatado (1 xícara de chá) + Pão Francês com margarina cremosa (1 unidade) + Mamão papaia (1 unidade)

Almoço : Arroz (4 colheres sopa) Feijão (4 colheres sopa) Bife grelhado (bife médio) Vagem refogada (3 colheres de sopa) Kiwi (2 unidades)

Lanche Tarde : Café com leite desnatado (1 xícara de chá) + Pão Francês com margarina cremosa (1 unidade)

Jantar : Arroz (4 colheres sopa) Ervilha na margarina (4 colheres de sopa) Pescada Assada (1 unidade média) Brócolis alho e óleo (2 ramos grandes) Salada de Alface com Tomate (6 folhas e 1 unidade) Laranja (1 unidade)

Lanche da Noite : Café com leite desnatado (1 xícara de chá)

1800 calorias

Café manhã : café com leite desnatado sem açúcar (1 xícara de chá) + Pão francês com margarina cremosa (1 unidade) + Melão (1 fatia)

Almoço: Arroz (4 colheres sopa) + Lentilha (4 colheres sopa) + File de frango acebolado (1 unidade média) + Escarola refogada (4 colheres de sopa) + Salada de cenoura ralada (3 colheres de sopa) + Melancia (1 fatia)

Lanche da Tarde: Café com leite desnatado sem açúcar (1 xícara de chá) + Bolacha de água e sal (4 unidades)

Jantar : Batata *sauté* (3 colheres de sopa) + Peixe assado (1 porção média) + Ervilha na margarina (4 colheres de sopa) + Berinjela refogada (3 colheres de sopa) + Salada de Tomate (1 unidade) + Morangos

Lanche da noite: Leite desnatado sem açúcar.

Referências Bibliográficas

8. Referências Bibliográficas

1. Lipoprotein profile alteration in HIV positive patients. International Symposium on Infection and Atherosclerosis. Sposito A, Caramelli B, Sartori AM, Ramires JAF. *Les Pensières, Veyrier du Lac*, 1998.
2. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989;86:27-31
3. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1045-52.
4. Sorelle R. Vascular and Lipid Syndromes in Selected HIV-Infected Patients *Circulation*. 1998;9:829-30
5. Wanke CA. Epidemiological and clinical aspects of the metabolic complications of HIV infection. The fat redistribution syndrome. *AIDS* 1999,13:1287-93
6. Carr A, Cooper A. Adverse side effects of antiretroviral therapy. *The Lancet*, v. 356, p. 1423-30, 2000.
7. Smith JH, Martin J, Decker CF. Hiperlipidemia Associated with the Use of Protease Inhibitors. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (july) p 207-8
8. Pe'riard D, Telenti A, Sudre P, Cheseaux JJ, Halfon P, Reymond MJ, Marcovina SM, Glauser MP, Nicod P, Darioli R, Mooser V. Atherogenic Dyslipidemia in HIV-Infected Individuals Treated With Protease Inhibitors. *Circulation*. 1999;100:700-05
9. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51-58.
10. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *The Lancet* 1998;351:1881-3.
11. Bastard JP, Caron M, Vidal H, Jan V, Auclair M, Vigouroux C, Lubinski J, Laville M, Maachi M, Girard PM, Rozenbaum W, Levan P, Capeau J. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipotrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *The Lancet* 2002 Mar 23;359(9311):1026-31.

12. Lenhard JM, Croom DK, Weiel JE, Winegar DA. HIV Protease Inhibitors Stimulate Hepatic Triglyceride Synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2625-29
13. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Körner T, Stoll M, Schmidt RE. Impaired glucose tolerance, β cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS.* 1999 13:63–70.
14. Sullivan AK, Feher MD, Nelson MR, Gazzard BG. 1998 Marked hypertriglyceridaemia associated with ritonavir therapy (Letter). *AIDS.* 12:1393–94.
15. Bernoche C, Ikeoka D, Monachini M, Durazzo A, Sartori A, Caramelli B. Dislipidemias associada ao uso de inibidores de protease em pacientes com AIDS: resultados com o uso de fenofibrato. *Rev. Socesp.*, v. 11, p. 26, 2001.
16. Caramelli B, Bernoche C, Sartori A, Sposito A, Santos, R, Monachini M, Strabeli T, UIP D. Hyperlipidemia related to the use of HIV protease inhibitors: natural history and results from treatment with fenofibrate. *Braz J Infect Dis.* 2001 Dec;5(6):332-8.
17. Riddle TM, Kuhel DG, Woollett LA, Fichtenbaum CJ, Hui DY. HIV Protease Inhibitor Induces Fatty Acid and Sterol Biosynthesis in Liver and Adipose Tissues Due to the Accumulation of Activated Sterol Regulatory Element-binding Proteins in the Nucleus. *The Journal of Biological Chemistry* 2001; 276:40(5) pp. 37514–19.
18. Jain RG, Furfine ES, Pedneault L, White AJ, Lenhard JM. Metabolic complications associated with antiretroviral therapy. *Antiviral Res* 2001 Sep;51(3):151-77
19. Heath KV, Hogg RS, Chan KJ, Harris M, Montessori V, O'Shaughnessy MV, Montaner JSG. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population based HIV/ AIDS treatment database. *AIDS* 2001, 15:231-39
20. Penzak SR, Chuck SK. Hyperlipidemia associated with HIV protease inhibitor use: pathophysiology, risk factors and treatment. *Scand. J. Infect. Dis.*, v. 32, p. 111-23, 2000.
21. Panse I, Vasseur E, Raffin-Sanson, ML, Staroz F, Rouvuex E, Saiag P. Lipodystrophy associated with protease inhibitors. *Br. J Dermatol.*, v. 142, p. 496-500, 2000.
22. Williamson K, Reboli AC, Manders SM. Protease inhibitors-induced lipodystrophy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v.40, p. 635-6, 1999.

23. Carr A. Lipodistrophy in HIV-1 infected patients. *The Lancet*, v. 354, p. 867-70, 1999.
24. Reports of diabetes and hiperglycemia in patients receiving protease inhibitors for treatment of human immunodeficiency virus (HIV). Lumpkin MM. *FDA - Public Health Advisory*, june, 1997.
25. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hypoglycemia, hyperlipidemia and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch. Intern. Med.*, v. 160, p. 2050-6, 2000.
26. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, Algren H, Pang M, Chernoff DN, Lo JC. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, v. 23, p. 35-43, 2000.
27. Dubé MP, Sattler EF. Metabolic complications of Antiretrovirals Therapies. *AIDS Clinical Care*, Jun v-01 10(6): p 41-4 1998.
28. Dubé MP, Johnson DL, Currier JS, Leedom JM. (1997) Protease Inhibitor associated hiperglycaemia. *The Lancet* 350, 713-14
29. Fredrickson DS, Lees RS. System for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1965; 31:321
30. Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. Beaumont JL, Carlson LA, Cooper GR, Feijar Z, Fredrickson DS, Strasser T. *Bull Wld Hlth Org* 1970; 43: 891-915.
31. Das S. HIV and increased risk of cardiovascular diseases. *Sex Helth*. 2005;2(4): 219-21
32. Tungsiripat M, Aberg JA. Dyslipidemia in HIV patients. *Cleve Clin J. Med*. 2005 Dec; 72(12): 1113-20.
33. Levy AR, McCandless L, Harrigan PR, Hogg RS, Bondy G, Iloeje UH, Mukherjee J, Montaner JS. Changes in Lipids Over Twelve Months After Initiating Protease Inhibitor Therapy Among Person Trated for HIV/AIDS. *Lipids in Health and Disease* 2005; 4:4
34. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003, 17: 851-59

35. Henry K, Melroe H, Huebesch J, Hermundson J, Simpson J. Atorvastatin and gemfibrosil for protease-inhibitor-related lipid abnormalities. *The Lancet* 1998; 352: 1031-32
36. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemia e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 77, p. 5, 2001
37. Thomas JC, Lopes-Virella MF, Del Bene VE, Cervený JD, Mc Whorter LS, Bultemier NC. Use of fenofibrate in the management of protease inhibitor-associated lipid abnormalities. *Pharmacotherapy*, v. 6, p. 727-34, 2000.
38. A randomized, double blind study of genfibrozil for the treatment of protease inhibitors-associated hypertriglyceridemia. Miller J, Carr A, Brown D, Cooper DA. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, abstract 540, 2001.
39. Henry K, Melroe H, Huebesch J, Hermudson J, Simpson J. Atorvastatin and genfibrozil for protease-inhibitor-related lipid abnormalities. *The Lancet*, v. 352, p. 1031-2, 1998.
40. Miller DB, SPENCE JD. Clinical pharmacokinetics of fibric acid and derivatives (fibrates). *Clin. Pharmacokinet.*, v. 34, p. 155-62, 1998.
41. Brown WV. Potential use of fenofibrate and other fibric acid derivatives in the clinic. *Am. J. Med.*; v. 83 p. 85-9, 1987.
42. Chapman MJ. Pharmacology of fenofibrate. *Am. J. Med.*, v. 83, p. 21-5, 1987.
43. Kirchgässler KU, Schmitz H, Bach G. Effectiveness and tolerability of 12-week treatment with micronised fenofibrate 200 mg in a drug-monitoring programme involving 9884 patients with dyslipidaemia. *Clin. Drug. Invest.*, v. 15, p. 197-204, 1998.
44. Moyle G, Lloyd M, Reynold B, Bladwin C, Mandalia S, Gazzard B. Dietary advice with or without pravastatin for the management of hypercholesterolemia associated with protease inhibitor therapy. *AIDS*, v. 15, p. 1503-08, 2001.
45. Green ML. Evaluation and Management of Dyslipidemia in Patients With HIV Infection. *J Gen Intern Med* October 2002 17 (10) p 797
46. Dubé MP, Sprecher D, Henry WK, Aberg JA, Torriani FJ, Hodis HN, Schouten J, Levin J, Myers G, Zackin R, Nevin T, Currier JS. Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. Preliminary Guidelines for the Evaluation and Management of Dyslipidemia in Adults Infected with Human Immunodeficiency Virus and Receiving Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2000 Nov;31(5):1216-24. Epub 2000 Nov 7

-
47. Sax PE. Strategies for management and treatment of dyslipidemia in HIV/AIDS. *AIDS Care*. 2006 Feb; 18(2): 149-57
 48. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47
 49. Ardem CI, Katz,arzyk PT, Janssen I, Church TS, Blair SN. Revised Adult Treatment Panel III guidelines and cardiovascular disease mortality in men attending a preventive medical clinic. *Circulation*. 2005 Sep 6;112(10):1478-85. Epub 2005 Aug 29.
 50. Third Report of the NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), *Circulation*. 2002 Dec 17 ;106 (25):3143-421.
 51. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310-5.
 52. American Psychiatric Association 1980. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed. [DSM-III]. Washington, DC:*
 53. Walker HK, Hall WD, Hurst JW. *Clinical Methods Third Edition; editors Stoneham (MA):Butterworth Publishers; c1990*
 54. AHA Scientific Statement: AHA Dietary Guidelines: Revision 2000, #71-0193 *Circulation*. 2000;102: 2284-99; *Stroke*. 2000;31:2751-2766
 55. IV DIRETRIZ BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. *Arq Bras Cardiol*, volume 82 (suplemento IV) 2004
 56. Friedewald WT, Levy J, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin.Chem.*, v.18,p.499-509, 1972.
 57. IV DIRETRIZ BRASILEIRA SOBRE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE. DEPARTAMENTO DE ATEROSCLEROSE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. *Arq Bras Cardiol*, volume 88 (suplemento I) abril 2007
 58. Vittecoq D, Escaut L, Chironi G, Teicher E, Monsuez JJ, Andrejak M, Simon A. Coronary heart disease in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral treatment era. *AIDS*. 2003 Apr;17 Suppl 1:S70-6.

-
59. Valente AM, Reis AF, Machado DM, Succi RC, Chacra AR. [Metabolic alterations in HIV-associated lipodystrophy syndrome.] *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005 Dec;49(6):871-81. Epub 2006 Mar 16.
60. Yu PC, Calderaro D, Lima EM, Caramelli B. [Hypolipidemic therapy under special conditions: acquired immune deficiency syndrome] *Arq Bras Cardiol.* 2005 Oct; 85 suppl 5:58-61 Epub 2006 Jan 2.
61. Hajjar LA, Calderaro D, Yu PC, Giuliano I, Lima EM, Barbaro G, Caramelli B. [Cardiovascular manifestations in patients] *Arq Bras Cardiol.* 2005 Nov;85(5):363-77. Epub 2005 Dec 5. Review. infected with the human immunodeficiency virus]
62. Ena J, Benito C, Llacer P, Pasquau F, Amador C. [Abnormal body fat distribution and type of antiretroviral therapy as predictors of cardiovascular disease risk in HIV-infected patients][Article in Spanish] *Med Clin (Barc).* 2004 May 22;122(19):721-6.
63. Grover SA, Coupal L, Gilmore N, Mukherjee J. Impact of dyslipidemia associated with Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) on cardiovascular risk and life expectancy. *Am J Cardiol.* 2005 Mar 1;95(5):586-91.
64. Barbaro G. Reviewing the cardiovascular complications of HIV infection after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* Aug 2005 : 5 ; 337-43
65. Santos J, Palacios R, Gonzalez M, Ruiz J, Marquez M. Atherogenic lipid profile and cardiovascular risk factors in HIV-infected patients (Netar Study). *Int J STD AIDS* Oct 2005 : 16 ; 677-80
66. Bergersen BM, Schumacher A, Sandvik L, Bruun JN, Birkeland K. Important differences in components of the metabolic syndrome between HIV-patients with and without highly active antiretroviral therapy and healthy controls. *Scand J Infect Dis* 2006 : 38 (8) 682-9.
67. Bergersen BM, Sandvik L, Bruun JN, Tonstad S. Elevated Framingham risk score in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy: results from a Norwegian study of 721 subjects. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004 Aug;23(8):625-30. Epub 2004 Jul 28.
68. Bergersen BM. Cardiovascular risk in patients with HIV Infection: impact of antiretroviral therapy. *Drugs* 2006; 66:1971-87.
69. Kulasekaram R, Peters BS, Wierzbicki AS. Dyslipidaemia and cardiovascular risk in HIV infection. *Curr Med Res Opin.* 2005 Nov;21(11):1717-25.

-
70. Barbaro G. Highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: pathogenesis and cardiovascular risk. *Am J Ther.* 2006 May-Jun;13(3):248-60.
 71. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jul;92(7):2506-12.
 72. Law MG, Friis-Moller N, El-Sadr WM, Weber R, Reiss P, D'Arminio Monforte A, Thiebaut R, Morfeldt L, De Wit S, Pradier C, Calvo G, Kirk O, Sabin CA, Phillips AN, Lundgren JD; D:A:D Study Group. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med.* 2006 May;7(4):218-30.
 73. Hadigan C, Meigs JB, Wilson PW, D'Agostino RB, Davis B, Basgoz N, Sax PE, Grinspoon S. Prediction of coronary heart disease risk in HIV-infected patients with fat redistribution. *Clin Infect Dis.* 2003 Apr 1;36(7):909-16. Epub 2003 Mar 20.
 74. Neumann T, Woiwoid T, Neumann A, Miller M, Ross B, Volbracht L, Brockmeyer N, Gerken G, Erbel R. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients: part I. Differences due to the acquisition of HIV-infection. *Eur J Med Res.* 2003 Jun 30;8(6):229-35.
 75. Neumann T, Woiwod T, Neumann A, Ross B, Von Birgelen C, Volbracht L, Brockmeyer NH, Gerken G, Erbel R. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients. Part II: gender differences. *Eur J Med Res.* 2004 Feb 27;9(2):55-60.
 76. Capili B, Anastasi JK. HIV and hyperlipidemia: current recommendations and treatment. *Medsurg Nurs.* 2006 Feb;15(1):14-9, 35; quiz 20.
 77. Neumann T, Woiwod T, Neumann A, Miller M, Von Birgelen C, Volbracht L, Esser S, Brockmeyer N, Gerken G, Erbel R. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients - part III: age differences. *Eur J Med Res.* 2004 May 28;9(5):267-72.
 78. De Saint Martin L, Vandhuick O, Guillo P, Bellein V, Bressollette L, Roudaut N, Amaral A, Pasquier E. Premature atherosclerosis in HIV positive patients and cumulated time of exposure to antiretroviral therapy (SHIVA study). *Atherosclerosis* Apr 2006 : 185 (2) ; 361-7
 79. Jerico C, Knobel H, Sorli ML, Montero M, Guelar A, Pedro-Botet J. [Prevalence of cardiovascular risk factors in HIV-infected patients].: *Rev Clin Esp* 2006 Dec; 206 : 556-9

80. De Socio GV, Martinelli L, Morosi S, Fiorio M, Roscini AR, Stagni G, Schillaci G. Is estimated cardiovascular risk higher in HIV-infected patients than in the general population? *Scand J Infect Dis* 2007 39(9) 805-12.
81. Knobel H, Jerico C, Montero M, Sorli ML, Velat M, Guelar A, Saballs P, Pedro-Botet J. Global cardiovascular risk in patients with HIV infection: concordance and differences in estimates according to three risk equations (Framingham, SCORE, and PROCAM). *AIDS Patient Care STDS* 2007 Jul : 21 (7); 452-7.
82. Mangili A, Gerrior J, Tang AM, O'Leary DH, Polak JK, Schaefer EJ, Gorbach SL, Wanke CA. Risk of cardiovascular disease in a cohort of HIV-infected adults: a study using carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score. *Clin Infect Dis* Dec 2006 (43) 1482-9.
83. Mangili A, Jacobson DL, Gerrior J, Polak JF, Gorbach SL, Wanke CA. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in patients infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2007 15/May 44 (10) 1368-74.
84. Fitch KV, Anderson EJ, Hubbard JL, Carpenter SJ, Waddell WR, Caliendo AM, Grinspoon SK. Effects of a lifestyle modification program in HIV-infected patients with the metabolic syndrome. *AIDS* set 2006 : 20; 1843-50.
85. D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, De Wit S, Law M, D'Arminio Monforte A, Friis-Møller N, Kirk O, Pradier C, Weller I, Phillips AN, Lundgren JD. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *The Lancet* 2008 Apr 26;371(9622):1417-26. Epub 2008 Apr 2.
86. Bradbury RA, Samaras K. Antiretroviral therapy and the human immunodeficiency virus--improved survival but at what cost? *Diabetes Obes Metab*. 2008 Jun;10(6):441-50. Epub 2007 Sep 6.
87. Grover SA, Lowensteyn I, Joseph L, Kaouache M, Marchand S, Coupal L, Boudreau G; Cardiovascular Health Evaluation to Improve Compliance and Knowledge Among Uninformed Patients (CHECK-UP) Study Group. Patient knowledge of coronary risk profile improves the effectiveness of dyslipidemia therapy: the CHECK-UP study: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2007 Nov 26;167(21):2296-303
88. De Socio GV, Parruti G, Quirino T, Ricci E, Schillaci G, Adriani B, Marconi P, Franzetti M, Martinelli C, Vichi F, Penco G, Sfara C, Madeddu G, Bonfati P, for the CISA study group. Identifying HIV patients with an unfavorable cardiovascular risk profile in the clinical practice: Results from the SIMONE study. *J Infect*. 2008 Apr 22 (Epub ahead of print)

