

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

DEPARTAMENTO DE ALIMENTOS E NUTRIÇÃO

MESTRADO EM CIÊNCIAS NUTRICIONAIS

**FERRITINA COMO MARCADOR DE RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES
SOROPOSITIVOS PARA HIV COM LIPODISTROFIA**

TAILA SANTOS DE FREITAS

ARARAQUARA
2012

TAILA SANTOS DE FREITAS

**FERRITINA COMO MARCADOR DE RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES
SOROPOSITIVOS PARA HIV COM LIPODISTROFIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, para obtenção do título de Mestre em Ciências Nutricionais.

Orientador: Prof. Dr. Anderson Marliere Navarro.

ARARAQUARA

2012

Ficha Catalográfica
Elaborada Pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

Freitas, Taila Santos de
F862f Ferritina como marcador de risco cardiovascular em pacientes
soropositivos para HIV com lipodistrofia / Taila Santos de Freitas. –
Araraquara, 2012
74 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de
Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós
Graduação em Alimentos e Nutrição
Orientador: Anderson Marliere Navarro

1. HIV. 2. Lipodistrofia. 3. Ferritina. 4. Inflamação. 5. Cardiovascular.
I. Navarro, Anderson Marliere, orient. II. Título.

Ao dia 14 do mês de dezembro do ano de 2012, às 15:30 horas, no Anfiteatro 18 da Biblioteca da Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Câmpus de Araraquara da UNESP, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. ANDERSON MARLIERE NAVARRO do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, Profa. Dra. TELMA MARIA BRAGA COSTA do Departamento de Nutrição da UNAERP, Profa. Dra. VIVIAN MARQUES MIGUEL SUEN do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de TAILA SANTOS DE FREITAS, intitulada "Ferritina como marcador de risco cardiovascular em pacientes soropositivos para HIV com lipodistrofia". Após a exposição, a discente foi arguida oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final de aprovada.

Prof. Dr. Anderson Marliere Navarro

Profa. Dra. Telma Maria Braga Costa

Profa. Dra. Vivian Marques Miguel Suen

Dedicatória

À DEUS, por tudo que me tem proporcionado em todos os dias da minha vida, por disponibilizar força e persistência para vencer todos os obstáculos.

Aos meus pais Sérgio e Maria Ângela, pelo apoio e confiança no meu desenvolvimento profissional.

Aos meus irmãos Thiago e Tatiane por estarem sempre ao meu lado, auxiliando e apoiando as minhas decisões.

E ao meu marido Marcos, pela paciência e ajuda nos momentos difíceis.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Anderson Marliere Navarro, agradeço o carinho e atenção disponibilizada, ao estímulo e às tarefas confiadas. E também a paciência e a calma que me transmitia a cada momento em que eu me sentia insegura.

À Profa. Dra. Magali Leonel por ter me dado a oportunidade de experienciar a prática laboratorial e ter despertado o interesse pelos caminhos da pesquisa. Pela dedicação, carinho e paciência disponibilizados e por todo ensinamento.

Ao professor Dr. Alceu Jordão Junior pela disponibilização do laboratório do Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP.

À técnica Paula Payão, não só pelo auxílio nas análises, mas também pelo carinho e amizade.

A todos os amigos da pós-graduação, em especial, Gisele Guimarães Santos, Camila Gomes Komatsu, Mariana Nobrega, Fabiana Oliveira e Érika G. M. de Menezes Barbosa, pela parceria e amizade.

À equipe da Unidade de Pesquisa Clínica do HCFMRP-USP pela disponibilização do local e de funcionárias para a realização das coletas de sangue para a pesquisa.

À comissão examinadora, às Professoras Doutoras Telma Maria Braga Costa e Vivian Marques Miguel Suen.

Aos professores e funcionários da pós-graduação da FCFAR- UNESP, pelo auxílio e atenção dispensados.

Aos voluntários que participaram deste estudo, pela disponibilidade e colaboração, parte essencial do trabalho.

À CAPES, pela bolsa concedida.

À FAEPA pelo auxílio financeiro disponibilizado para o projeto.

A todos que torceram de perto, de longe, por um instante ou constantemente para a realização deste trabalho...

Muito Obrigada!!!

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

CAPÍTULO I

Tabela 1. Medicamentos utilizados na Terapia Antirretroviral.

Tabela 2. Níveis séricos dos marcadores bioquímicos de ferro que diferenciam a Anemia de Doença Crônica da Anemia por Deficiência de Ferro.

CAPÍTULO II

Tabela 1. Características relacionadas à faixa etária, aos dados antropométricos, e à infecção pelo HIV nos diferentes grupos do estudo.

Tabela 2. Perfil bioquímico dos grupos estudados representado por médias e desvio padrão.

Tabela 3: Correlação de Person, entre risco absoluto de infarto e morte em 10 anos, as variáveis bioquímicas e as características relacionadas à infecção pelo HIV .

Figura 1: Porcentagem de risco absoluto de infarto e morte em 10 anos nos grupos do estudo.

LISTA DE ABREVIATURAS

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

HAART: *Highly Active Antiretroviral Therapy*

TARVc: Terapia Antirretroviral combinada

ADC: Anemia de Doenças Crônicas

CTLF: Capacidade Total de Ligação do Ferro

RNA: Ácido Ribonucleico

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

CDC: Centro de Controle e Prevenção de Doenças

ITRN: Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos

IP: Inibidor de Protease

ITRNN: Inibidor de Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeos

SUS: Sistema Único de Saúde

HDL: *high density lipoprotein*

HDL-C: HDL ligada ao colesterol

CT: Colesterol Total

LDL: *low density lipoprotein*

LDL-C: LDL ligada ao colesterol

TG: Triglicérides

ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva

SM: Síndrome Metabólica

EPO: Eritropoetina

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral

PCR: Proteína-C Reativa

AST: Aspartato Aminotransferase

ALT: Alanina Aminotransferase

FA: Fosfatase Alcalina

HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment – Insulina Resistance*

HCFMRP-USP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

IMC: Índice de Massa Corporal

PAS: Pressão Arterial Sistólica

PAD: Pressão Arterial Diastólica

CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

RESUMO

Introdução e objetivos: O surgimento da terapia antirretroviral, no tratamento dos indivíduos infectados pelo HIV, transformou a aids em uma condição crônica. Porém, com a cronicidade da doença, observou-se um aumento na ocorrência de acometimento cardiovascular destes pacientes. Com isso o presente estudo tem por objetivo verificar as alterações metabólicas influenciadas pela infecção pelo HIV e seu tratamento, e se nesses pacientes a ferritina e os marcadores inflamatórios podem ser utilizados como indicadores de risco cardiovascular. **Métodos:** Estudo transversal no qual 36 voluntários adultos de ambos os sexos foram distribuídos em 3 grupos: HIV positivos com lipodistrofia (HIV⁺LIPO⁺), HIV positivos sem lipodistrofia (HIV⁺LIPO⁻) e HIV negativos (Controle). Foi feita a avaliação antropométrica e análises bioquímicas de glicose, insulina, colesterol total, LDL-C, HDL-C, triglicerídeos, ferro sérico, ferritina, AST, ALT, fosfatase alcalina e dos marcadores inflamatórios TNF- α e PCR. Também foi aplicado escore de Framingham para determinação do risco cardiovascular, e HOMA-IR para analisar resistência insulínica. **Resultados:** O grupo HIV⁺LIPO⁺ apresentou valores maiores de HOMA-IR, ferritina, risco cardiovascular, fosfatase alcalina, triglicérides e TNF- α , quando comparado aos outros grupos, com diferenças estatísticas significativas quando comparado ao Controle. A ferritina apresentou correlação positiva com o tempo de infecção pelo HIV, e o HOMA-IR com o tempo de uso dos antirretrovirais. **Conclusão:** O tempo de infecção pelo HIV e do uso dos antirretrovirais influenciam o metabolismo lipídico, glicídico e do ferro, e estas alterações, juntamente com a maior presença de marcadores inflamatórios, tornam esses indivíduos mais susceptíveis às doenças cardiovasculares. Também se pôde concluir que a ferritina pode ser um indicador de presença de inflamação no organismo.

Palavras-chave: HIV, lipodistrofia, ferritina, inflamação, cardiovascular.

ABSTRACT

Background & Aims: The emergence of antiretroviral therapy in the treatment of HIV-infected individuals, has transformed AIDS into a chronic condition. However, with this chronic condition, observed an increase in the occurrence of cardiovascular involvement of these patients. Thus, the objective of the present study was to determine the metabolic changes influenced by HIV infection and its treatment and the cardiovascular risk associated with ferritin and inflammatory markers. **Methods:** A cross-sectional study was conducted on 36 adult volunteers of both sexes divided into the following groups: HIV⁺ with lipodystrophy (HIV⁺LIPO⁺), HIV⁺ without lipodystrophy (HIV⁺LIPO⁻) and HIV⁻ (Control). Anthropometric evaluation was performed and the following analyses were carried out: glycemia, insulin, total cholesterol, LDL-C, HDL-C, triglycerides, iron, ferritin, AST, ALT, alkaline phosphatase, TNF- α and CRP. The Framingham score was calculated and HOMA-IR was determined. **Results:** The HIV⁺LIPO⁺ group had higher values of HOMA-IR, ferritin, cardiovascular risk, alkaline phosphatase, triglycerides and TNF- α compared to the other groups, with significant differences compared to control. Ferritin was positively correlated with time of HIV infection, and HOMA-IR with time of antiretroviral use. **Conclusion:** Time of HIV infection and of antiretroviral use influence the lipid, glucide and iron profile and these changes, together with the greater presence of inflammatory markers, render these individuals more susceptible to cardiovascular diseases. High ferritin levels can be an indicator of the presence of inflammation in the body.

Key-words: HIV, lipodystrophy, ferritin, inflammation, cardiovascular.

SUMÁRIO

CAPÍTULO I

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVOS.....	16
2.1. Objetivos gerais.....	16
2.2. Objetivos específicos.....	16
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	17
3.1. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.....	17
3.2. Terapia Antirretroviral.....	20
3.3. Síndrome da Lipodistrofia.....	21
3.4. Risco cardiovascular em pacientes soropositivos para HIV.....	24
3.5. Metabolismo do ferro em pacientes soropositivos para HIV.....	26
3.6. Ferritina como marcador de risco cardiovascular.....	30
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32

CAPÍTULO II

Risco cardiovascular, ferritina e marcadores inflamatórios em pacientes soropositivos para HIV com lipodistrofia

RESUMO.....	44
1. INTRODUÇÃO.....	45
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	47
2.1. Avaliação antropométrica.....	48
2.2. Análises bioquímicas.....	48
2.3. Risco cardiovascular.....	50
2.4. Análises estatísticas.....	50
3. RESULTADOS.....	51
4. DISCUSSÃO.....	53
5. CONCLUSÃO.....	57
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58
TABELAS.....	62
FIGURAS.....	65

APÊNDICES	66
APÊNDICE I: Definição da Síndrome da Lipodistrofia.....	67
APÊNDICE II: Cópia da aprovação do trabalho no Comitê de Ética em Pesquisa.....	68
APÊNDICE III: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Controle.....	69
APÊNDICE IV: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - HIV ⁺ LIPO ⁻	71
APÊNDICE V: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - HIV ⁺ LIPO ⁺	73

Capítulo I

1) INTRODUÇÃO

A evolução natural da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), agente causador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), é caracterizada pela replicação viral de forma intensa e contínua, e tem como consequência a imunodeficiência do indivíduo infectado, acarretando desde um estado assintomático até o desenvolvimento de doenças oportunistas graves (COPPINI; FERRINI, 2005).

Após grandes investimentos tecnológicos e científicos, foram desenvolvidas classes de drogas para serem utilizadas no tratamento contra o HIV. Estas drogas são divididas conforme sua ação no organismo e são conhecidas como antirretrovirais de alta potência (*Highly Active Antiretroviral Therapy* – HAART). A partir daí houve uma mudança na história natural da doença, constatando um aumento da expectativa de vida entre os indivíduos infectados pelo HIV, transformando a Aids em uma condição crônica e tratável (PORTELA; LOTROWSKA, 2006).

Embora a terapia antirretroviral combinada (TARVc) tenha proporcionado uma melhor qualidade de vida e uma maior sobrevida aos portadores do HIV, estes estão apresentando crescentes casos de síndromes coronarianas e eventos vasculares periféricos (MILEI et al., 1998; RERKPATTANAPIPAT et al., 2000).

A toxicidade das drogas utilizadas na TARVc faz com que o uso destas seja acompanhado de efeitos colaterais graves, que incluem alterações metabólicas, como dislipidemias e alterações no metabolismo de glicose; e alterações na composição corporal, como lipoatrofia nas extremidades, nádegas e rosto, e lipohipertrofia no compartimento visceral do abdômen, no tecido mamário em

mulheres e menos comum em homens, e mais raro ainda, na área dorso-cervical (BROWN et al., 2006). O conjunto destas alterações caracteriza a Síndrome da Lipodistrofia e tornam esses pacientes mais susceptíveis às doenças cardiovasculares (COPPINI; FERRINI, 2005; GKRAKIA-KLOTSAS; KLOTSAS, 2007; GREEN, 2002; VALENTE et al., 2005).

Ao mesmo tempo, atualmente tem sido discutido a participação do ferro no processo inflamatório. Estudos tem mostrado correlações estatisticamente significativas entre aumento nas concentrações de ferritina e concentrações elevadas de citocinas inflamatórias, sugerindo relações biológicas entre ferritina e a resposta dos marcadores inflamatórios, associados com aterosclerose e suas complicações (LEE; ZACHARSKI; JACOBS, 2006).

Sabe-se que a anemia tem sido mostrada como uma desordem hematológica freqüente em pacientes infectados pelo HIV. A sua incidência encontra-se relacionada a diversos fatores, sendo os principais o seqüestro do ferro pelos macrófagos, levando à diminuição da oferta do ferro disponível para a eritropoese (LUNDGREN; MOCROFT, 2003; O'BRIEN et al., 2005), e as alterações na produção de citocinas inflamatórias, as quais também inibem a eritropoese (DESWAL et al., 2001; TORRE-AMIONE et al., 1999; MACDOUGALL; COOPER, 2002; WEISS; GOODNOUGH, 2005).

Portanto, nesses indivíduos a anemia tem como consequência a queda do ferro sérico (ligado a transferrina), com o seu subsequente aumento dentro das células do sistema reticuloendotelial, havendo um rápido sequestro do ferro sob a forma de reserva tecidual no fígado e no baço (BROCK, 1999). Se essas alterações no metabolismo do ferro persistir, desenvolve-se a Anemia de Doenças Crônicas

(ADC), a qual é caracterizada pela diminuição na concentração de ferro sérico, saturação de transferrina normal ou baixa, capacidade total de ligação do ferro (CTLF) reduzida e concentração de ferritina sérica aumentada (ANDREWS, 1999; NIMEH; BISHOP, 1980).

Estudos de Salonen et al. (1992) forneceram as primeiras evidências em humanos de que a sobrecarga de ferro, medida como concentrações elevadas de ferritina, é fator de risco para doença coronariana isquêmica. Entretanto, resultados da literatura têm sido conflitantes em relação à associação entre ferritina e aterosclerose, com estudos confirmando (HAIDARI et al., 2001; REIS et al., 2005; WOLFF et al., 2004; YOU et al., 2003) ou negando esse possível efeito deletério (ASCHERIO et al., 2001; BALLA et al., 1992; ROSSI et al., 2000).

Em estudo realizado em pacientes com esteatose hepática, foi analisado a relação entre ferritina e dano vascular, no qual a ferritina mostrou-se como preditor independente de dano vascular. Este dado sugere que a ferritina pode representar um marcador de dano vascular (SULLIVAN, 2007).

Contudo, o objetivo do presente estudo é verificar se nesses pacientes a ferritina e os marcadores inflamatórios também devem ser utilizados como indicadores de risco cardiovascular, auxiliando no diagnóstico e tratamento desses pacientes.

2) OBJETIVOS

2.1) Objetivo geral

Avaliar a associação entre concentrações de ferritina e risco para doenças cardiovasculares, em pacientes soropositivos para HIV com a Síndrome da Lipodistrofia.

2.2) Objetivos específicos

Avaliar a correlação entre a Síndrome da Lipodistrofia e as concentrações séricas dos biomarcadores inflamatórios TNF- α e PCR.

Avaliar a correlação entre resposta inflamatória, através da determinação de biomarcadores inflamatórios TNF- α e PCR, e alterações no metabolismo do ferro.

Avaliar a correlação entre alterações no metabolismo do ferro, e alterações no perfil lipídico, na resistência insulínica e nas concentrações das enzimas hepáticas.

3) REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1) Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

A Aids acarretou milhões de mortes desde o seu surgimento, sendo considerada uma das epidemias mais destrutivas de toda a humanidade. No início de sua descoberta, em 1981, era restrita a áreas específicas, porém logo se espalhou por várias regiões do mundo, tornando-se uma pandemia (VALENTE et al., 2005).

No Brasil, os primeiros casos de Aids foram notificados no início da década de 1980, e ocorriam predominantemente entre homossexuais do sexo masculino, usuários de drogas injetáveis e hemofílicos. Passados 30 anos, o Brasil tem como característica uma epidemia estável e concentrada em alguns subgrupos populacionais em situação de vulnerabilidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2011).

Segundo dados epidemiológicos do Ministério da Saúde, foram notificados 608.230 casos de Aids acumulados de 1980 a junho de 2011, sendo 397.662 (65,4%) no sexo masculino e 210.538 (34,6%) no sexo feminino. A razão de sexo vem diminuindo ao longo dos anos. Em 1985, para cada 26 casos entre homens, havia um caso entre mulheres. Em 2010, essa relação é de 1,7 homens para cada caso em mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2011).

O agente causador da Aids, Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (HIV-1), foi identificado em 1983, pertencente à Família *Retroviridae* (retrovírus humanos) e subfamília *lentivirinae*. Este é um vírus ácido ribonucleico (RNA), caracterizado pela presença da enzima transcriptase reversa que permite a transcrição do RNA viral em

ácido desoxirribonucleico (DNA) viral. O DNA viral integra ao genoma da célula hospedeira, culminando com a produção de novos virions (BARRE-SINOUSSE et al., 1983).

Em 1986 foi detectado o HIV tipo 2 pela primeira vez no Brasil (VERONESI et al., 1989), mas este se manteve sem repercussão epidemiológica no país. Entretanto, deve-se enfatizar a necessidade de manter sua monitorização permanente (FUSUMA et al., 2005).

A evolução natural da infecção pelo HIV-1 é caracterizada pela replicação viral de forma intensa e contínua, resultando em destruição das células linfocitárias $CD4^+$, que juntamente com outras alterações do sistema imune, leva à imunodeficiência. A supressão dos linfócitos T4 ou T helper caracteriza um estágio final das reações imunossupressoras, que torna o organismo altamente suscetível ao desenvolvimento de tumores e infecções oportunistas (COPPINI; FERRINI, 2005).

Segundo o CDC (Centro de Controle e Prevenção de Doenças) de 1993 a Aids é classificada em três estágios (inicial, intermediário e final) de acordo com a contagem das células $CD4^+$ e a presença dos sinais e sintomas clínicos da doença (CASTRO et al., 1992).

No estágio inicial, verifica-se contagem das células $CD4^+$ maior que 500cels/mm^3 , com declínio de 50cels/mm^3 por ano. Os sintomas comumente observados são linfadenopatia e dermatites. O estágio intermediário da doença caracteriza-se pela contagem de $CD4^+$ entre 200 e 500cels/mm^3 . A sintomatologia é

candidíase oral vaginal, displasia cervical, neuropatia periférica, herpes zoster e febre (CASTRO et al., 1992; COPPINI; FERRINI, 2005).

No último estágio, a contagem de $CD4^+$ encontra-se menor que 200cels/mm^3 e os sintomas característicos são doenças neurológicas, infecções oportunistas, tumores, entre outros (CASTRO et al., 1992; COPPINI; FERRINI, 2005).

De 1982 a 1989, a sobrevida dos pacientes maiores de 12 anos com Aids tinha uma mediana de 5,1 meses (CHEQUER et al., 1992), o que significa que cerca de 50% dos pacientes com Aids morriam em menos de seis meses após o diagnóstico da primeira infecção oportunista. Mesmo em países desenvolvidos a mediana máxima de sobrevida era de 18 meses (MOCROFT; JOHNSON; PHILLIPS, 1996). Esse foi o período crítico da epidemia, pois se conhecia muito pouco sobre a Aids e ainda se aprendia como manejar as infecções oportunistas, sem ter uma compreensão mais ampla sobre o agente etiológico e seus mecanismos patogênicos (UNITED NATIONS, 2008).

Porém, após a introdução da TARV, houve uma mudança na perspectiva e prognóstico da Aids, com um aumento na expectativa de vida dos indivíduos infectados pelo HIV, transformando a Aids em uma condição crônica e tratável (PORTELA; LOTROWSKA, 2006).

Um trabalho feito pela Johns Hopkins HIV Clinical Cohort evidenciou que desde 1997 a mortalidade relacionada à Aids vem diminuindo ($p=0,008$), enquanto aquela não relacionada vem aumentando ($p<0,001$) nos indivíduos soropositivos para HIV com contagem de $CD4^+$ maior do que 200cels/mm^3 (LAU; GANGE; MOORE, 2007).

3.2) Terapia Antirretroviral

Desde a descoberta da Aids, avanços em relação aos medicamentos vêm sendo feitos. Em 1995, foram lançados no mercado os primeiros inibidores de proteases e os inibidores de transcriptase reversa. Nesta época, estudos revelaram que a combinação de drogas era mais eficaz no sentido de reduzir a progressão da infecção, e assim surgiu a TARVc. Desde então o tratamento dos pacientes com a doença tem sido baseado nesta terapia (GKRANIA-KLOTSAS; KLOTSAS, 2007).

A TARVc consiste em uma combinação de diferentes classes de agentes antirretrovirais (BATTERHAM; GARSIA, 2001). O esquema padrão normalmente indicado contém dois Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN) somados a um Inibidor de Protease (IP) ou dois ITRNs somados a um Inibidor de Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeos (ITRNN) (BRASIL, 2008).

A utilização da TARVc promove uma significativa supressão na replicação viral e diminui a ocorrência de infecções oportunistas, aumentando a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes soropositivos (GIR; VAICHULONIS; OLIVEIRA, 2005; VALENTE et al., 2005).

Neste contexto, o Brasil, a partir de 1996, foi um dos primeiros países em desenvolvimento a garantir o acesso universal e gratuito aos medicamentos antirretrovirais no Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2008; DOURADO et al., 2006), sendo que atualmente, cerca de 200 mil pessoas recebem regularmente os remédios para tratar a doença no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2012).

De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil (2012), dentre os medicamentos utilizados na TARVc, existem 19 variedades de medicamentos, os quais são divididos em cinco classes (Tabela 1).

Tabela 1. Medicamentos utilizados na Terapia Antirretroviral.

Classes de drogas antirretrovirais	Ação no organismo	Medicamentos
Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa	Atuam na enzima transcriptase reversa, incorporando-se à cadeia de DNA que o vírus cria. Tornam essa cadeia defeituosa, impedindo que o vírus se reproduza.	Zidovudina, Abacavir, Didanosina, Estavudina, Lamivudina e Tenofovir.
Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa	Bloqueiam diretamente a ação da enzima e a multiplicação do vírus.	Efavirenz, Nevirapina e Etravirina.
Inibidores de Protease	Atuam na enzima protease, bloqueando sua ação e impedindo a produção de novas cópias de células infectadas com HIV.	Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir/r, Nelfinavir, Ritonavir e Saquinavir.
Inibidores de fusão	Impedem a entrada do vírus na célula e, por isso, ele não pode se reproduzir.	Enfuvirtida.
Inibidores da Integrase	Bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA humano (código genético da célula). Assim, inibe a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células.	Raltegravir.

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, 2012

3.3) Síndrome da Lipodistrofia

Embora seja indiscutível o efeito positivo que a TARVc teve na qualidade de vida e redução de mortalidade relacionada ao HIV, novos problemas surgiram

condicionados pelo próprio tratamento. A TARVc está associada a efeitos colaterais graves que em conjunto denominam a Síndrome da Lipodistrofia.

A Síndrome da Lipodistrofia foi amplamente difundida na literatura a partir da década de 90, envolvendo alterações de composição corporal, como lipoatrofia e/ou lipohipertrofia, e alterações no metabolismo lipídico (dislipidemia) e/ou glicídico (resistência insulínica) (BATTERHAM; GARSIA, 2001).

Antes da introdução da TARVc, já existiam relatos de hipertrigliceridemia entre pacientes soropositivos (GRUNFELD; KOTLER; HAMADEH, 1989), entretanto, após sua utilização, novas alterações no metabolismo lipídico passaram a ser observadas (CARR; COOPER, 2000; CARR et al., 1998). Ressalta-se que a dislipidemia associada à infecção pelo HIV com o uso da TARVc caracteriza-se por baixos níveis séricos da HDL (*high density lipoprotein*) ligada ao colesterol (HDL-C) e elevação de colesterol total (CT), da LDL (*low density lipoprotein*) ligada ao colesterol (LDL-C) e triglicérides (TG), constituindo perfil lipídico sabidamente aterogênico (MONTESSORI et al., 2004).

Estudo realizado por Früs-Moller et al. (2003) demonstrou a presença de hipercolesterolemia em 27% dos indivíduos em terapia antirretroviral com IP, em 23% dos pacientes que recebiam somente ITRNN e 10% no grupo tratado apenas com ITRN, quando comparado com 8% nos indivíduos sem terapia anti-retroviral. A correspondência destes dados para hipertrigliceridemia foi de 40%, 32% e 23%, respectivamente, quando comparado com os 15% dos indivíduos que não recebiam tratamento.

Já as alterações no metabolismo de glicose são compostas por glicemia de jejum alterada (pré-diabetes), intolerância a glicose, resistência à insulina e diabetes mellitus tipo II (GKRANIA-KLOTSAS; KLOTSAS, 2007). A resistência insulínica pode estar associada à própria infecção pelo HIV, provavelmente por ação direta do vírus na função das células beta pancreáticas, assim como nos mecanismos de secreção de insulina (DUBE, 2000).

A alteração do tecido adiposo é separada em dois processos: lipoatrofia e lipohipertrofia. A lipoatrofia envolve a perda de tecido adiposo subcutâneo que ocorre tipicamente nas extremidades, nádegas e rosto, enquanto a lipohipertrofia é vista principalmente no compartimento visceral do abdômen, no tecido mamário em mulheres e menos comum em homens, e mais raro ainda, na área dorso- cervical (BROWN et al., 2006).

Alguns pesquisadores relatam que lipoatrofia e lipohipertrofia são alterações distintas que podem ou não ocorrer simultaneamente (BEDIMO, 2008; GRUNFELD et al., 2008; WOHL; BROWN, 2008). Quando ocorre simultaneamente é denominado redistribuição de gordura corporal (KOSMISKI et al., 2003).

Para dizer que existe alteração na composição corporal, alguns estudos estabelecem que seja necessário ocorrer a redistribuição da gordura corporal (MILLER et al., 2003; SAVES et al., 2002), enquanto outros consideram apenas a lipoatrofia com ou sem lipohipertrofia presente (LICHTENSTEIN et al., 2003) e alguns autores adotam qualquer alteração de lipoatrofia ou lipohipertrofia como classificatório (LICHTENSTEIN et al., 2001; SAINT-MARC et al., 2000).

No que tange a etiologia da Síndrome da Lipodistrofia, sua natureza é multifatorial (BARIL et al., 2005). São observadas que as alterações metabólicas associadas aos pacientes soropositivos para HIV em uso da TARVc resultam de uma interação complexa entre fatores do HIV e os agentes antirretrovirais, com destaque para os IPs (BATTERHAM; GARSIA, 2001; LARSON et al., 2006).

3.4) Risco cardiovascular em pacientes soropositivos para HIV

O acometimento cardíaco da infecção pelo HIV foi inicialmente descrito em 1983 por Autran, Gorin e Leibowitch, que relataram um caso de sarcoma de Kaposi de miocárdio em um paciente com Aids. Desde então foram observadas especialmente em autópsias, prevalências de 28% a 73% de acometimento cardíaco nos pacientes soropositivos para HIV, com envolvimento do pericárdio, endocárdio, miocárdio e dos vasos (BARBARO; DI LORENZO; GRISORIO, 1998; D'ÁMATI; DI GIOIA; GALLO, 2001).

Antes da utilização da TARVc no tratamento desses pacientes, as manifestações cardiovasculares mais comuns incluíam cardiomiopatia dilatada, endocardites, miocardites, pericardites, Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) direita causada por hipertensão pulmonar, alterações no sistema de condução do coração e neoplasias infiltrativas como linfomas ou sarcoma de Kaposi (BARBARO; DI LORENZO; GRISORIO, 1998; YUNIS; STONE, 1998; RERKPATTANAPIPAT et al., 2000). Após a introdução da TARVc, em 1996, observou-se um declínio das patologias acima citadas e o surgimento de artigos relatando a ocorrência de doença arterial coronariana em pacientes soropositivos jovens em uso dos IPs (HENRY et al., 1998; RICKERTS et al., 2000), apontando para a possibilidade de que estes

pacientes apresentariam risco aumentado para doença cardiovascular (BARBARO; BARBARINI; PELLICELLI, 2001; FLYNN; BRICKER, 1999; FRIEDL et al., 2000).

Estudos necroscópicos demonstraram a associação entre doença arterial coronariana e HIV (JOSHI et al., 1987; PATON et al., 1993). Relatos de necropsias em crianças infectadas pelo HIV, com idade variando de 13 meses a 7 anos, já demonstraram a presença de doença arterial coronariana (JOSHI et al., 1987). A análise microscópica destas artérias coronárias revela a presença de reação inflamatória no endotélio, com linfócitos e células mononucleares gigantes, com fragmentação das fibras de elastina e fibrose intimal resultando em redução da luz do vaso, sendo justamente estas alterações que predispõem a ocorrência de eventos coronarianos agudos (FUSTER et al., 1992). Outro estudo necroscópico em pacientes soropositivos com idade média de 27 anos evidenciou a presença de lesões ateroscleróticas (PATON et al., 1993).

As manifestações cardiovasculares são as mais diversas, conseqüentes da própria infecção pelo HIV, da auto-imunidade, reação imunológica diante de outras infecções virais, inflamação crônica, neoplasias, imunossupressão prolongada, desnutrição e cardiotoxicidade dos medicamentos (ARSHAD; BANSAL; PATEL, 2000; BARBARO, 2002).

Segundo Montessori et al. (2004), a dislipidemia em níveis associados com o aumento do risco de doenças cardiovasculares ocorre em, aproximadamente, 70% dos pacientes infectados pelo HIV recebendo a TARVc.

É bem conhecido que a distribuição regional da gordura, em particular o tecido gorduroso intra-abdominal, está associada com desordens metabólicas

neuroendócrinas que constituem a Síndrome Metabólica (SM), como resistência insulínica e dislipidemias, e com um grande aumento da morbidade e da mortalidade cardiovascular (GRUNDY et al., 2004).

Vários estudos têm confirmado que as doenças crônicas, como a SM, são acompanhadas por processos inflamatórios e que a presença de inflamação pode preceder o futuro desenvolvimento destas doenças (DANDONA et al., 2007; FESTA et al., 2000; DARVALL et al., 2007).

A reação de inflamação e a resposta imunológica associada são os principais eventos que conduzem ao processo de aterogênese conjuntamente com a SM (ROSS, 1999; WILLERSON; RIDKER, 2004). Portanto, os marcadores de inflamação são também alvos potenciais de terapia na prevenção ou no tratamento da aterosclerose e suas complicações (BLAKE; RIDKER, 2001; KON; HAN; QUON, 2005; KLEIN et al., 2006).

3.5) Metabolismo do ferro em pacientes soropositivos para HIV

No que diz respeito ao perfil do ferro nos indivíduos infectados pelo HIV, a anemia tem sido uma desordem hematológica freqüentemente observada neste grupo. Estudos em adultos têm demonstrado que sua prevalência nesses indivíduos situou-se entre 65% e 95% dos casos (DOUKAS, 1992; FUCHS et al., 1993; MIR et al., 1989; ZON; ARKIN; GROOPMAN, 1987; ZON; GROOPMAN, 1988). Esta grande incidência encontra-se relacionada a diversos fatores, como à deficiência dietética de ferro, ao seqüestro do ferro pelos macrófagos, levando à diminuição da oferta do ferro disponível para a eritropoese (LUNDGREN; MOCROFT, 2003; O'BRIEN et al., 2005), a administração dos agentes quimioterápicos, como o zidovudina que causa

mielossupressão (RICHMAN et al., 1987), e às alterações na produção de citocinas com efeitos subseqüentes sobre a hematopoiese (SULLIVAN et al., 1998; ZAULI et al., 1992; MACIEJEWSKI; WEICHOLD; YOUNG, 1994).

A anemia em doentes infectados com HIV, quando persistente, está associada com a sobrevivência substancialmente diminuída desses pacientes (MORFELDT-MÅNSEN et al., 1991).

Estudos recentes têm mostrado a hepcidina como o hormônio responsável pela homeostase do ferro no organismo. Este atua interagindo com a ferroportina e outras células de transporte de ferro no enterócito, inibindo a absorção do ferro no intestino (PIETRANGELO, 2007; NEMETH et al., 2004; GANZ, 2003). Consequentemente, níveis baixos de hepcidina leva a um aumento na absorção deste mineral, enquanto que uma elevada expressão da mesma induz à anemia (HENTZE; MUCKENTHALER; ANDREWS, 2004).

Dentre os fatores que induz a liberação da hepcidina, está a presença de citocinas inflamatórias, as quais também atuam perturbando os múltiplos aspectos da eritropoese, incluindo a redução da secreção da eritropoetina (EPO), inibição da proliferação dos precursores eritrocitários, e redução da biodisponibilidade das reservas de ferro para a síntese da hemoglobina (NEMETH et al., 2004; GANZ, 2003). Em pacientes com ICC, o aumento nos níveis de citocinas inflamatórias, como TNF- α e PCR, foram inversamente proporcionais aos níveis de hemoglobina (RAUCHHAUS et al., 2000).

Assim, a ativação dos macrófagos e a liberação de citocinas inflamatórias durante o processo de inflamação, aumenta a expressão da hepcidina, a qual

diminui a absorção do ferro pelos enterócitos, enquanto que a captação do ferro sérico pelos macrófagos ativados é aumentada, a eritropoese é inibida, e a biodisponibilidade das reservas de ferro é diminuída, sendo essas características da Anemia de Doença Crônica (ADC) (WESSLING- RESNICK, 2002).

A ADC é o tipo de anemia mais prevalente, depois da anemia causada por deficiência de ferro, ocorrendo em pacientes com doenças inflamatórias crônicas, infecções crônicas ou neoplasias, com ativação do sistema imunológico, assim esta condição foi também denominada como “anemia da inflamação” (CARTWRIGHT, 1966; MATZNER et al., 1979; WEISS, 2002; MEANS, 2003).

Em pacientes infectados pelo HIV é comum a ocorrência da ADC, uma vez que esses indivíduos ficam expostos a constantes respostas inflamatórias devido à infecção.

Diferente da anemia por deficiência de ferro, as manifestações clínicas da ADC incluem níveis reduzidos de ferro no soro, apesar das reservas reticuloendoteliais de ferro serem adequadas, diminuição da capacidade de ligação de ferro total, e aumento da ferritina sérica (Tabela 2) (GUENTER WEISS; LAWRENCE; GOODNOUGH, 2005). A absorção intestinal do ferro fica prejudicada, levando à deficiência verdadeira do ferro ao longo do tempo. Também tem sido relatado na ADC, além de associação com a diminuição da eritropoese, redução da sobrevivência das hemácias (CARTWRIGHT, 1966).

Tabela 2. Níveis séricos dos marcadores bioquímicos de ferro que diferenciam a Anemia de Doença Crônica da Anemia por Deficiência de Ferro.*

Variáveis	Anemia de Doença Crônica	Anemia por Deficiência de Ferro	Ambas condições**
Ferro	Reduzido	Reduzido	Reduzido
Transferrina	Reduzido ou normal	Aumentado	Reduzido
Saturação da transferrina	Reduzido	Reduzido	Reduzido
Ferritina	Normal ou aumentado	Reduzido	Reduzido ou normal
Receptor de transferrina solúvel	Normal	Aumentado	Normal ou aumentado
Níveis de citocinas	Aumentados	Normais	Aumentados

*Alterações relativas são dadas em relação aos respectivos valores normais.

**Pacientes com ambas as condições são aqueles que possuem Anemia de Doença Crônica em conjunto com a deficiência de ferro.

A hiperatividade do sistema mononuclear fagocitário, desencadeado por processo infeccioso, inflamatório ou neoplásico, leva à remoção precoce dos eritrócitos circulantes e, portanto, à diminuição da sobrevida das hemácias, que varia de 80 a 90 dias, considerando o normal de 110 a 120 dias (KATEVAS et al., 1994; MOURA et al., 1998).

Contudo, na ADC observa-se discreta diminuição da sobrevida das hemácias, porém o principal mecanismo para o desenvolvimento da anemia resulta da incapacidade da medula óssea em aumentar sua atividade eritropoética suficientemente para compensar a menor sobrevida das hemácias. Isso é devido, basicamente, à ação de citocinas inflamatórias que atuam como supressores da eritropoese (KATEVAS et al., 1994; MEANS, 1999; SPIVAK, 2000).

3.6) Ferritina como marcador de risco cardiovascular

A descoberta de correlações estatisticamente significativas entre os níveis de ferritina e a presença de citocinas inflamatórias, sugere relações entre os níveis biológicos de ferritina aumentados e os biomarcadores das respostas inflamatórias associados com a aterosclerose e suas complicações (LEE; ZACHARSKI; JACOBS, 2006).

Segundo Lapenna et al. (2007), o depósito de ferro nos macrófagos da parede arterial é aumentado em lesões ateroscleróticas, e embora a evidência ainda esteja em discussão, o aumento nos estoques de ferro tem sido sugerido como um marcador de risco cardiovascular.

Vários mecanismos têm sido sugeridos para explicar o papel proaterogênico do ferro através de catálise de estresse oxidativo, incluindo a promoção da resistência insulínica (DONGIOVANNI et al., 2008), diminuição da atividade antioxidante do plasma e aumento da oxidação do LDL-C (VALENTI et al., 2007), toxicidade endotelial direta (DUFFY et al., 2001), e maior ativação de macrófagos, determinando a captação do LDL-C oxidado (KRAML et al., 2005).

Em modelos experimentais, a depleção de ferro tem sido mostrada para diminuir aterogênese (SULLIVAN, 2007), a doação de sangue foi associado a diminuição do risco de enfarte do miocárdio (SALONEN et al., 1998), e a flebotomia foi sugerida para reduzir o progressão da doença vascular periférica (ZACHARSKI et al., 2007).

De acordo com Sullivan (2007), o papel aterogênico do ferro é mediado por níveis aumentados hepcidina que determinam aprisionamento de ferro em monócitos, promovendo assim a sua transformação em células espumosas.

Estudos de Salonen et al. (1992) forneceram as primeiras evidências em humanos de que a sobrecarga de ferro, medida como concentrações elevadas de ferritina, é fator de risco para doença coronariana isquêmica. Entretanto, resultados da literatura têm sido conflitantes em relação à associação entre ferritina e aterosclerose, com estudos confirmando (HAIDARI et al., 2001; REIS et al., 2005; WOLFF et al., 2004; YOU et al., 2003) ou negando esse possível efeito deletério (ASCHERIO et al., 2001; BALLA et al., 1992; ROSSI et al., 2000).

A ferritina também foi associado com os componentes individuais da SM, tais como circunferência abdominal e níveis de HDL-C elevados, hipertensão arterial, bem como a presença de resistência à insulina, ressaltando a forte inter-relação entre o metabolismo do ferro e a resistência à insulina (DONGIOVANNI et al., 2008).

Em estudo realizado em pacientes com esteatose hepática, foi analisado a relação entre ferritina e dano vascular, no qual a ferritina mostrou-se como preditor independente de dano vascular. Este dado sugere que a ferritina pode representar um marcador de dano vascular em pacientes com esteatose hepática, e suporta a hipótese de que o aumento da hepcidina favorece a aterosclerose através da indução de acumulação de ferro na parede arterial pelos macrófagos (SULLIVAN, 2007).

4) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDREWS, N.C. Disorders of iron metabolism. **N Engl J Med.** v. 341, n. 26, p. 1986-1995, 1999.

ARSHAD, A.; BANSAL, A.; PATEL, R.C. Cardiac complications of human immunodeficiency virus infection: diagnostic and therapeutic considerations. **Heart Disease.** v. 2, p. 133-145, 2000.

ASCHERIO, A.; RIMM, E.B.; GIOVANNUCCI, E.; WILLETT, W.C.; STAMPFER, M.J. Blood donations and risk of coronary heart disease in men. **Circulation.** v. 103, n. 1, p. 52-57, 2001.

AUTRAN, B.R.; GORIN, I.; LEIBOWITCH, M. Aids in a Haitian woman with cardiac kaposi's sarcoma and Whipple's disease. **Lancet.** p. 76-78, 1983.

BALLA, G.; JACOB, H.S.; BALLA, J.; ROSENBERG, M.; NATH, K.; APPLE, F. Ferritin: a cytoprotective antioxidant strategem of endothelium. **J Biol Chem.** v. 267, n. 25, p. 18148-53, 1992.

BARBARO, G. Cardiovascular manifestations of HIV infection. **Circulation.** v. 106, p. 1420-5, 2002.

BARBARO, G.; BARBARINI, G.; PELLICELLI, A.M. HIV-associated coronary arteritis in a patient with fatal myocardial infarction. **N Engl J Med.** v. 344, p. 1799-800; 2001.

BARBARO, G.; DI LORENZO, G.; GRISORIO, B. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome. A multicenter clinical-pathological study. **AIDS Res Hum Retroviruses,** v. 14, p. 1071-7, 1998.

BARIL, J.G.; JUNOD, P.; LEBLANC, R.; DION, H.; THERRIEN, R.; LAPLANTE, F.; FALUTZ, J.; COTE, P.; HEBERT, M.N.; LALONDE, R.; LAPOINTE, N.; LEVESQUE, D.; PINAULT, L.; ROULEAU, D.; TREMBLAY, C.; TROTTIER, B.; TROTTIER, S.; TSOUKAS, C.; WEISS, K. HIV-associated lipodystrophy syndrome: a review of clinical aspects. **The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology.** v. 16, n. 4, p. 233-43, 2005.

BARRE-SINOUSSE, F.; CHERMANN, J.C.; REY, F.; NUGEYRE, M.T.; CHAMARET, S.; GRUST, J.; DAUGUET, C.; AXLER-BLIN, C.; VÉZINET-BRUN, F.; ROUZIOUX, C.; ROZENBAUM, W.; MONTAGNIER, L. Isolation of T lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Science.** v. 220, n. 4599, p. 868-71, 1983.

BATTERHAM, M. B., D.; GARSIA, R. Nutritional management of HIV/AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: a review. **Australian Journal of Nutrition and Dietetics,** v. 58, n. 4, p. 211-223, 2001.

BEDIMO, R.J. Body-fat abnormalities in patients with HIV: progress and challenges. **Journal of International Association of Physicians AIDS Care.** v. 7, n. 6, p. 292-305, 2008.

BLAKE, G.J.; RIDKER, P.M. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. **Cir Res.** v. 89, p. 644-71, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância e Saúde. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV 2007/2008.** Brasília, 2008.

BROWN, T.; WANG, Z.; CHU, H.; PALELLA, F.J.; KINGSLEY, L.; WITT, M.D.; DOBS, A.S. Longitudinal anthropometric changes in HIV-infected and HIV-uninfected men. **Journal of acquired immune deficiency syndrome.** v. 43, n. 3, p. 356-62, 2006.

CARR, A.; COOPER, D.A. Adverse effects of antiretroviral therapy. **Lancet.** v.356, p. 1423-30, 2000.

CARR, A.; SAMARAS, K.; BURTON, S.; LAW, M.; FREUND, J.; CHISHOLM, D.J.; COOPER, D.A. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. **AIDS,** v.12, p. 51-8, 1998.

CASTRO, K. G.; WARD, J.W.; SLUTSKER, L.; BUEHLER, J.W.; JAFFE, H.W.; BERKELMAN, R.L. **Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults** - National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS, 1992.

CARTWRIGHT, G.E. The anemia of chronic disorders. **Semin Hematol;** v. 3, p. 351-75, 1966.

CHEQUER, P.; HEARST, N.; HUDES, E.S.; CASTILHO, E.; RUTHERFORD, G.; LOURES, L.; RODRIGUES, L. Determinants of Survival in adult Brazilian AIDS patients, 1982-1989. **AIDS.** v.6, n.5, p.483-487, 1992.

COPPINI, L.Z.; FERRINI, M.T., Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids). In: Cuppari, L. **Guia de Nutrição: nutrição clínica no adulto.** São Paulo: Manole, 2005 (Guia de Medicina Ambulatorial e hospitalar). Cap 13, p. 257-271, 2005.

D'ÁMATI, G.; DI GIOIA, C.R.; GALLO, P. Pathological findings of HIV-associated cardiovascular disease. **Ann N Y Acad Sci.** v. 946, p. 23-45, 2001.

DANDONA, P.; CHAUDHURI, A.; GHANIM, H.; MOHANTY, P. Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effects of insulin: relevance to cardiovascular disease. **Am J Cardiol.** v. 99, p. 15-26, 2007.

DARVALL, K.A.L.; SAM, R.C.; SILVERMAN, S.H.; BRADBURY, A.W.; ADAM, D.J. Obesity and thrombosis. **Eur J Vasc Endovasc Surg.** v. 33, p. 223-33, 2007.

DESWAL, A.; PETERSEN, N.J.; FELDMAN, A.M.; YOUNG, J.B.; WHITE, B.G.; MANN, D.L. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). **Circulation,** v. 103, p. 2055–2059, 2001.

DONGIOVANNI, P.; VALENTI, L.; LUDOVICA FRACANZANI, A.; GATTI, S.; CAIRO, G.; FARGION, S. Iron depletion by deferoxamine up-regulates glucose uptake and insulin signaling in hepatoma cells and in rat liver. **Am J Pathol.** v. 172, n. 3, p. 738-47, 2008.

DOUKAS, M.A.; Human immunodeficiency virus associated anemia. **Med Clin North Am.** v. 25, n. 3, p. 208-18, 1992.

DOURADO, I.; VERAS, M.A.; BARREIRA, D.; BRITO A.M. AIDS epidemic trends after the introduction of antiretroviral therapy in Brazil. **Revista de Saúde Pública.** v. 40, p. 9-17, 2006.

DUBE, M.P. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. **Clin Infect Dis.** v. 31, p.1467-75, 2000.

DUFFY, S.J.; BIEGELSEN, E.S.; HOLBROOK, M.; RUSSELL, J.D.; GOKCE, N.; KEANEY JR., J.F. Iron chelation improves endothelial function in patients with coronary artery disease. **Circulation.** v. 103, n. 23, p. 2799-804, 2001.

ELLAURIE, M.; BURNS, E.R.; RUBINSTEIN, A. Hematologic manifestations in pediatric HIV infection: severe anemia as a prognostic factor. **Am J Pediatr Hematol Oncol.** v. 12, n. 4, p. 449-53, 1990.

FESTA, A.; D'AGOSTINO, R.; HOWARD, G.; MYKKANEN, L.; TRACY, R.P.; HAFFNER, S.M. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). **Circulation.** v. 102, p. 42-7, 2000.

FLYNN, T.E.; BRICKER, L.A. Myocardial infarction in HIV-infected men receiving protease inhibitors. **Ann Intern Med.** v. 131, n. 7, p. 548, 1999.

FRIEDL, A.C.; ATTENHOFER JOST, C.H.; SCHALCHER, C.; AMANN, F.W.; FLEPP, M.; JENNI, R.; LINKA, A.; WEBER, R. Acceleration of confirmed coronary artery disease among HIV-infected patients on potent antiretroviral therapy. **AIDS.** v. 14, p. 2790-2, 2000.

FRÜS-MOLLER N, WEBER R, REISS P, THIÉBAUT, R.; KIRK, O.; MONFORTE, A.; PRADIER, C.; MORFELDT, L.; MATEU, S.; LAW, M.; EL-SADR, W.; DE WIT, S.; SABIN, C.A.; PHILLIPS, A.N.; LUNDGREN, J.D. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients - Association with antiretroviral therapy: Results from the DAD study. **AIDS,** v.17, p. 1179-3; 2003.

FUCHS, D.; ZANGERLE, R.; ARTNER-DWORZAK, E.; WEISS, G.; FRITSCH, P.; TILZ, G.P. Association between immune activation, changes of iron metabolism and the anaemia in patients with HIV infection. **Eur J Haematol,** v. 50, n. 11, p. 90-94, 1993.

FUSTER, V.; BADIMON, L.; PADIMON, J.J.; CHESEBRO, J.J. The progression of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. **N Engl J Med.** v. 326, p. 310-8, 1992.

FUSUMA, E.E.; CARUSO, S.C.; LOPEZ, D.F.; COSTA, L.J.; JANINI, L.M.; DE MENDONCA, J.S.; KALLAS, E.G.; DIAZ, R.S. Duplication of peri-kB and NF-kB sites of the first human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) transmission in Brazil. **AIDS Research and Human Retroviruses**. v.21, n.11, p. 965-970, 2005.

GANZ, T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. **Blood**. v. 102, p. 783–788, 2003.

GIR, E.; VAICHULONIS, C.G.; OLIVEIRA M.D. Adesão à terapêutica anti-retroviral por indivíduos com HIV/AIDS assistidos em uma instituição do interior paulista. **Rev Latino-am Enfermagem**. v. 13, n.5, p.634-641, 2005.

GKRANIA-KLOTSAS, E.; KLOTSAS, A.E. HIV and HIV treatment: effects on fats, glucose and lipids. **British Medical Bulletin**. v. 2, p.1–20, 2007.

GREEN, M.L. Evoluution and management of dislipidemia in patients with HIV infection. **J Gen Intern Med**. v. 17, p. 797-810, 2002.

GRUNDY, S.M.; BREWER, H.B.; CLEEMAN, J.I.; SMITH, S.C.; L'ENFANT, C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood. Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. **Circulation**. v. 109, p. 433-8, 2004.

GRUNFELD, C.; KOTLER, D.P.; ARNETT, D.K.; FALUTZ, J.M.; HAFFNER, S.M.; HRUZ, P.; MASUR, H.; MEIGS, J.B.; MULLIGAN, K.; REISS, P.; SAMARAS, K. Contribution of metabolic and anthropometric abnormalities to cardiovascular disease risk factors. **Circulation**. v. 118, n. 2, p. 20-8, 2008.

GRUNFELD, C.; KOTLER, D.P.; HAMADEH, R. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. **Am J Med**. v. 86, p. 27-31, 1989.

GUENTER WEISS, M.D.; LAWRENCE, T.; GOODNOUGH, M.D. Anemia of Chronic Disease. **N Engl J Med**. v. 352, p. 1011-23, 2005.

HAIDARI, M.; JAVADI, E.; SANATI, A.; HAJILOOI, M.; GHANBILI, J. Association of increased ferritin with premature coronary stenosis in men. **Clin Chem**. v. 47, n. 9, p. 1666-72, 2001.

HENRY, K.; MELROE, H.; HUEBSCH, J.; HERMUNDSON, J.; LEVINE, C.; LWENSEN, L.; DALEY, J. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitor (Letter). **Lancet**. 351:1328; 1998.

HENTZE, M.W.; MUCKENTHALER, M.U.; ANDREWS, N.C. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. **Cell**. v.117, p.285–297, 2004.

JOSHI, V.V.; PAWEL, B.; CONNER, E.; SHARER, L.; OLESKE, J.M.; MORRISON, S.; MARIN-GARCIA, J. Arteriopathy in children with AIDS. **Pediatr Pathol**. v. 7, p. 261-75, 1987.

KATEVAS, P.; ANDONOPOULOS, A.P.; KOURAKLI SYMEONIDIS, A.; MANOPOULOS, E.; LAFI, T.; MAKRI, M.; ZOUMBOS, N.C. Peripheral blood

mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis suppress erythropoiesis in vitro via production of tumor necrosis factor alpha. **Eur. J. Haematol.** v. 53, p. 26-30, 1994.

KLEIN, J.; PERWITZ; KRAUS, D.; FASSHAUER, M. Adipose tissue as source and target for novel therapies. **Trends Endocrinol Metab.** v. 17, n. 1, p. 1-7, 2006.

KON, K.K.; HAN, S.H.; QUON, M.J. Inflammatory markers and metabolic syndrome. **J Am Coll Cardiol.** v. 46, n. 11, p. 1978-85, 2005.

KOSMISKI, L.; KURITZKES, D.; HAMILTON, J.; SHARP, T.; LICHTENSTIEN, K.; HILL, J.; ECKEL, R. Fat distribution is altered in HIV-infected men without clinical evidence of the HIV lipodystrophy syndrome. **HIV Medicine.** v. 4, n. 3, p. 235-40, 2003.

KRAML, P.J.; KLEIN, R.L.; HUANG, Y.; NAREIKA, A.; LOPES-VIRELLA, M.F.; Iron loading increases cholesterol accumulation and macrophage scavenger receptor I expression in THP-1 mononuclear phagocytes. **Metabolism.** v. 54, n. 4, p. 453-9, 2005.

LAPENNA, D.; PIERDOMENICO, S.D.; CIOFANI, G.; UCCHINO, S.; NERI, M.; GIAMBRARDINO, M.A. Association of body iron stores with low molecular weight iron and oxidant damage of human atherosclerotic plaques. **Free Radic Biol Med.** v. 42, n. 4, p. 492-8, 2007.

LARSON, R.; CAPILI, B.; ECKERT-NORTON, M.; COLAGRECO, J.P.; ANASTASI, J.K.. Disorders of glucose metabolism in the context of human immunodeficiency virus infection. **Journal of the American Academy of Nurse Practitioners.** v. 18, n. 3, p. 92-103, 2006.

LAU, B.; GANGE, S.J.; MOORE, R.D. Risk of non-aids-related mortality may exceed risk of aids-related mortality among individuals enrolling into care with CD4+ counts greater than 200 cells/mm³. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.** v.44, n.2, p.179-187, 2007.

LEE, D.H.; ZACHARSKI, L.; JACOBS, D.R. Comparison of the serum ferritin and percentage of transferrin saturation as exposure markers of iron-driven oxidative stress related disease outcomes. **Am Heart J.** v. 151, p. 1247, 2006.

LICHTENSTEIN, K.A.; DELANEY, K.M.; ARMON, C.; WARD, D.J.; MOORMAN, A.C.; WOOD, K.C.; HOLMBERG, S.D. Incidence of and risk factors for lipodystrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. **Journal of acquired immune deficiency syndrome.** v. 32, n. 1, p. 48-56, 2003.

LICHTENSTEIN, K.A.; WARD, D.J.; MOORMAN, A.C.; DELANEY, K.M.; YOUNG, B.; PALELLA JR, F.J.; RHODES, P.H.; WOOD, K.C.; HOLMBERG, S.D. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. **AIDS.** v. 15, n. 11, p. 1389-98, 2001.

LUNDGREN, J.D.; MOCROFT, A. Anemia and survival in human immunodeficiency virus. **Clin. Infect.** v. 37, p.297-303, 2003.

MACIEJEWSKI, J.P.; WEICHOLD, F.F.; YOUNG, N.S. HIV-1 suppression of hematopoiesis in vitro mediated by envelope glycoprotein and TNF- α . **J Immunol.** 153:4303, 1994.

MACDOUGALL, I.C.; COOPER, A.C. Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines. **Nephrol Dial Transplant.** v. 17, p. 39–43, 2002.

MATZNER, Y.; LEVY, S.; GROSSOWICZ, N.; IZAK, G.; HERSHKO, C. Prevalence and causes of anemia in elderly hospitalized patients. **Gerontology.** v. 25, p. 113-9, 1979.

MEANS, R.T.J. Advances in the anemia of chronic disease. **Int. J. Hematol.** v. 70, p. 7-12, 1999.

MEANS, R.T.J. Recent developments in the anemia of chronic disease. **Curr Hematol Rep.** v. 2, p. 116-21, 2003.

MILEI, J.; GRANA, D.; FERNÁNDEZ ALONSO, G.; MATTURRI, L. Cardiac involvement in acquired immunodeficiency syndrome: a review to push action. **Clin Cardiol.** v. 21, p. 465-72, 1998.

MILLER, J.; CARR, A.; EMERY, S.; LAW, M.; MALLAL, S.; BAKER, D.; SMITH, D.; KALDOR, J.; COOPER, D.A. HIV lipodystrophy: prevalence, severity and correlates of risk in Australia. **HIV Medicine.** v. 4, n. 3, p. 293-301, 2003.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL – **Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais Boletim Epidemiológico Aids e DST 2011** Disponível em : <http://www.aids.gov.br/pagina/aids-no-brasil>. Acessado em 15 de março de 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL – **Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais Quais são os antirretrovirais** Disponível em : <http://www.aids.gov.br/pagina/quais-sao-os-antirretrovirais>. Acessado em 15 de março de 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL - **Programa Nacional de DST/AIDS. Ministério da Saúde do Brasil, 2008.** Disponível em: www.aids.gov.br/main.asp?View={CEBD192A-348E-4E7E-8735-30000865D1C}&Mode=1. Acessado em 12 de agosto de 2010.

MIR, N.; COSTELLO, C.; LUCKIT, J.; LINDLEY, R. HIV-disease and bone marrow changes: a study of 60 cases. **Eur J Haematol.** v. 42, n. 4, p. 339-43, 1989.

MOCROFT, A.; JOHNSON, M.A.; PHILLIPS, N.A. Factors affecting survival in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. **AIDS.** v.10, n.10, p.1057-1066, 1996.

MONTESSORI, V.; PRESS, N.; HARRIS, M.; AKAGI, L.; MONTANER, J.S.G. Adverse effect of antiretroviral therapy for HIV infection. **Can Med Assoc J.** v. 170, n. 2, p. 229-38, 2004.

MORFELDT-MÅNSON, L.; BO'TTIGER, B.; NILSSON, B.; VON STEDINGK, L.V. Clinical signs and laboratory markers in predicting progression to AIDS in HIV-1 infected patients. **Scand J Infect Dis.** v. 23, p. 443, 1991.

MOURA, E.; NOORDERMEER, M.A.; VERHOEVEN, N.; VERHEUL, A.F.; MARX, J.J. Iron release from human monocytes after erythrophagocytosis in vitro: an investigation in normal subjects and hereditary hemochromatosis patients. **Blood.** v. 92, p. 2511-2519, 1998.

MUELLER, B.; Hematologic Problems. In: Pizzo PA, Wilfert CM. **Pediatric AIDS.** The challenge of HIV infection in infants, children and adolescents. 3rd ed. Pennsylvania: Williams & Wilkins A Waverly Company; p. 427-42, 1998.

MUELLER, B.U.; TANNENBAUM, S.; PIZZO, P.A. Bone marrow aspirates and biopsies in children with human immunodeficiency virus infection. **J Pediatr Hematol Oncol.** v. 18, n. 3, p. 266-71, 1996.

NEMETH, E.; TUTTLE, M.S.; POWELSON, J.; VAUGHN, M.B.; DONOVAN, A.; WARD, D.M.; GANZ, T.; KAPLAN, J. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. **Science.** v. 306, p.2090–2093; 2004.

NIMEH, N.; BISHOP, R.C. Disorders of iron metabolism. **Med Clin North Am.** v. 64, n. 4, p. 631-45, 1980.

O'BRIEN, M.E.; KUPKA, R.; MSAMANGA, G.I.; SAATHOFF, E.; HUNTER, D.J.; FAWZI, W.W. Anemia is an independent predictor of mortality and immunologic progression of disease among women with HIV in Tanzania. **J. Acquir. Immuno Defic. Syndr.** v. 40, p. 219-225, 2005.

PATON, P.; TABIB, A.; LOIRE, R.; TETE, R. Coronary artery lesions and human immunodeficiency virus infection. **Res Virol.** v. 144, p.225-31, 1993.

PIETRANGELO, A. Hemochromatosis: an endocrine liver disease. **Hepatology.** v. 46, n. 4, p. 1291-301, 2007.

PORTELA, M.C.; LOTROWSKA, M. Assistência aos pacientes com HIV/AIDS no Brasil. **Rev Saúde Pública.** v. 40, p. 70-79, 2006.

RAUCHHAUS, M.; DOEHNER, W.; FRANCIS, D.P.; DAVOS, C.; KEMP, M.; LIEBENTHAL, C.; NIEBAUER, J.; HOOPER, J.; VOLK, H.D.; COATS, A.J.; ANKER, S.D. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. **Circulation.** v. 102, p. 3060 –3067, 2000.

REIS, K.A.; GUZ, G.; OZDEMIR, H.; ERTEN, Y.; ATALAY, V.; BICIK, Z. Intravenous iron therapy as a possible risk factor for atherosclerosis in end-stage renal disease. **Int Heart J.** v. 46, n. 2, p. 255-64, 2005.

RERKPATTANAPIPAT, P.; WONGPRAPARUT, N.; JACOBS, L.E.; KOTLER, M.N. Cardiac manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. **Arch Intern Med.** v. 160, n. 5, p. 602-8, 2000.

RICHMAN; D.D.; FISCHL, M.A.; GRIECO, M.H.; GOTTLEIB, M.S.; VOLDERDING, P.A.; LASKIN, O.L.; LEEDOM, J.M.; GROOPMAN, J.E.; MILDVAN, D.; HIRSCH, M.S.; JACKSON, G.G.; DURACK, D.T.; NUSINOFF-LEHRMAN, S.; and the AZT Collaborative Working Group: The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A doubleblinded, placebo controlled trial. **N Engl J Med.** v. 317, p.192, 1987.

RICKERTS, V.; BRODT, H.; STASZEWSKI, S.; STILLE, W. Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: The Frankfurt HIV-cohort study. **Eur J Med Res.** v. 5, p. 329-33, 2000.

ROSS, R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. **N Engl J Med.** v. 340, p.115-26, 1999.

ROSSI, E.; MCQUILLAN, B.M.; HUNG, J.; THOMPSON, P.L.; KUEK, C.; BEILBY, J.P. Serum ferritin and C282Y mutation of the hemochromatosis gene as predictors of asymptomatic carotid atherosclerosis in a community population. **Stroke.** v. 31, n. 5, p. 3015-20, 2000.

SAINT-MARC, T.; PARTISANI, M.; POIZOT-MARTIN, I.; ROUVIERE, O.; BRUNO, F.; AVELLANEDA, R.; LANG, J.M.; GASTAUT, J.A.; TOURAINE, J.L. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. **AIDS.** v. 14, n. 1, p. 37-49, 2000.

SALONEN, J.T.; NYSSONEN, K.; KORPELA, H.; TUOMILEHTO, J.; SEPPANEN, R.; SALONEN, R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern finnish men. **Circulation.** v. 86, n. 3, p. 803-11, 1992.

SALONEN, J.T.; TUOMAINEN, T.P.; SALONEN, R.; LAKKA, T.A.; NYSSONEN, K. Donation of blood is associated with reduced risk of myocardial infarction. The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. **Am J Epidemiol.** v. 148, n. 5, p. 445-51, 1998.

SAVES, M.; RAFFI, F.; CAPEAU, J.; ROZENBAUM, W.; RAGNAUD, J.M.; PERRONNE, C.; BASDEVANT, A.; LEPORT, C.; CHENE, G. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. **Clin Infect Dis.** v. 34, n. 10, p. 1396-405, 2002.

SCOTT, G.B.; BUCK, B.E.; LETERMAN, J.G.; BLOOM, F.L.; PARKS, W.P. Acquired immunodeficiency syndrome in infants. **N Engl J Med.** v. 310, n. 2, p. 76-81, 1984.

SPIVAK, J.L. The blood in systemic disorders. **Lancet.** v. 355, p. 1707-1712, 2000.

SULLIVAN, J.L.; Macrophage iron, hepcidin, and atherosclerotic plaque stability. **Exp Biol Med.** v. 232, n. 8, p. 1014-20, 2007.

SULLIVAN, P.S.; HANSON, D.L.; CHU, S.Y.; JONES, J.L.; WARD, J.W. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons:

results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. **Blood**. v. 91, p. 301-8, 1998.

TORRE-AMIONE, G.; BOZKURT, B.; DESWAL, A.; MANN, D.L. An overview of tumor necrosis factor alpha and the failing human heart. **Curr Opin Cardiol**. v. 14, p. 206 –210, 1999.

UNITED NATIONS, **United Nations Programme on HIV/AIDS. 25 years of aids**. Disponível em: <http://data.unaids.org/pub/FactSheet/2006/20060428_FS_25YearsofAIDS_en.pdf>. Acesso em: 11 jun. 2008.

VALENTE, A.M.M.; REIS, A.F.; MACHADO, D.M.; SUCCI, R.C.M.; CHACRA, A.R. Alterações metabólicas da Síndrome Lipodistrófica do HIV. **Arq. Bras. Endocrinol Metab**. v. 49, n. 6, 2005.

VALENTI, L.; VALENTI, G.; COMO, G.; BURDICK, L.; SANTORELLI, G.; DONGIOVANNI, P.. HFE gene mutations and oxidative stress influence serum ferritin, associated with vascular damage, in hemodialysis patients. **Am J Nephrol**. v. 27, n. 1, p. 101-7, 2007.

VALENTI, L.; SWINKELS, D.W.; BURDICK, L.; DONGIOVANNI, P.; TJALSMA, H.; MOTTA, B.M.; BERTELLI, C.; FATTA, E.; BIGNAMINI, D.; RAMETTA, R.; FARGION, S.; FRACANZANI, A.L. Serum ferritin levels are associated with vascular damage in patients with nonalcoholic fatty liver disease, **Nutr Metab Cardiovasc Dis**. v. 21, n. 8, p. 568-75, 2011.

VERONESI, R.; FERREIRA, M.O.; MAZZA, C.C.; FOCACCIA, R.; FELDMAN, C. Presença do HIV-1 e HIV-2 no Brasil: perspectivas epidemiológicas. **Revista Brasileira de Medicina**. v.46, n.4, p.127-130, 1989.

WEISS, G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. **Blood** v. 16 p. 87-96, 2002.

WEISS, G.; GOODNOUGH, L.T. Anemia of chronic disease. **N Engl J Med**. v. 352, p. 1011–1023, 2005.

WESSLING-RESNICK, M. A possible link between hepcidin and regulation of dietary iron absorption. **Nutrition Reviews** v. 60, n. 12, p. 371-74, 2002.

WILLERSON, J.T.; RIDKER, P.M. Inflammation as a cardiovascular risk factor. **Circulation**. v. 109, p. 2-10, 2004.

WOHL, D.A.; BROWN, T.T. Management of morphologic changes associated with antiretroviral use in HIV-infected patients. **Journal of acquired immune deficiency syndrom** v. 49, p. S93-S100, 2008.

WOLFF, B.; VOLZKE, H.; LUDEMANN, J.; ROBINSON, D.; VOGELGESANG, D.; STAUDT, A. Association between high serum ferritin levels and carotid

atherosclerosis in the study of health in Pomerania. **Stroke**. v. 35, n. 2, p. 453-7, 2004.

YOU, S.A.; ARCHACKI, S.R.; ANGHELOIU, G.; MORAVEC, C.S.; RAO, S.; KINTER, M. Proteomic approach to coronary atherosclerosis shows ferritin light chain as a significant marker: evidence consistent with iron hypothesis in atherosclerosis. **Physiol Genomics**. v. 13, n. 1, p. 25-30, 2003.

YUNIS, N.A.; STONE, V.E. Cardiac manifestations of HIV / AIDS: A review of disease spectrum and clinical management. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol**, v. 18, p. 145-54, 1998.

ZACHARSKI, L.R.; CHOW, B.K.; HOWES, P.S.; SHAMAYEVA, G.; BARON, J.A.; DALMAN, R.L. Reduction of iron stores and cardiovascular outcomes in patients with peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. **JAMA** v.297, n. 6, p. 603-10, 2007.

ZAULI, G.; RE, M.C.; VISANI, G.; FURLINI, G.; MAZZA, P.; VIGNOLI, M.; LAPLACA, M. Evidence for a human immunodeficiency virus type-1 mediated suppression of uninfected hematopoietic (CD341) cells in AIDS patients. **J Infect Dis**. v. 166, p. 710, 1992.

ZON, L.I.; ARKIN, C.; GROOPMAN, J.E. Haematologic manifestations of the human immune deficiency virus. **Br J Haematol**. v. 66, n. 2, p. 251-6, 1987.

ZON, L.I.; GROOPMAN, J.E. Hematologic manifestations of the human immune deficiency virus. **Semin Hematol**. v. 25, n. 3, p. 208-18, 1988.

Capítulo II

FERRITINA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES
SOROPOSITIVOS PARA HIV COM LIPODISTROFIA E RISCO CARDIOVASCULAR

FERRITINA, INFLAMAÇÃO E RISCO CARDIOVASCULAR NO HIV

Autores: Taila Santos de Freitas¹, Paula Payao Ovídio², Alcyone Artioli Machado², Anderson Marliere Navarro².

Afiliação:

¹ Departamento de Alimentos e Nutrição, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP.

² Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – FMRP/USP.

Autor Correspondente: Taila Santos de Freitas. Endereço: Rua Doutor Clemente Segundo Pinho, 996. Santo Agostinho, 14401 362. Franca, São Paulo, Brasil.

Telefone: (55) (16) 3432 2162 ou (55) (16) 3602 2466. E-mail:

taila.freitas@hotmail.com

Este artigo foi submetido à Revista “*Clinical Nutrition*”.

Qualis A1

Resumo

Introdução e objetivos: Soropositivos para HIV estão mais susceptíveis às doenças cardiovasculares. Com isso o presente estudo tem por objetivo verificar as alterações metabólicas influenciadas pela infecção pelo HIV e seu tratamento, e se nesses pacientes a ferritina e os marcadores inflamatórios também podem ser utilizados como indicadores de risco cardiovascular. **Métodos:** Estudo transversal no qual 36 voluntários adultos de ambos os sexos foram distribuídos em 3 grupos: HIV positivos com lipodistrofia (HIV⁺LIPO⁺), HIV positivos sem lipodistrofia (HIV⁺LIPO⁻) e HIV negativos (Controle). Foi feita a avaliação antropométrica e análises bioquímicas de glicose, insulina, colesterol total, LDL-C, HDL-C, triglicerídeos, ferro sérico, ferritina, TGO, TGP, fosfatase alcalina e dos marcadores inflamatórios TNF- α e PCR. Também foi aplicado escore de Framingham para determinação do risco cardiovascular, e HOMA-IR para analisar resistência insulínica. **Resultados:** O grupo HIV⁺LIPO⁺ apresentou valores maiores de HOMA-IR, ferritina, risco cardiovascular, fosfatase alcalina, triglicérides e TNF- α , quando comparado aos outros grupos, com diferenças significativas quando comparado ao Controle. A ferritina apresentou correlação com o tempo de infecção pelo HIV, e o HOMA-IR com o tempo de uso dos antirretrovirais. **Conclusão:** O tempo de infecção pelo HIV e do uso dos antirretrovirais influenciam o metabolismo lipídico, glicídico e do ferro, e estas alterações, juntamente com a maior presença de marcadores inflamatórios, tornam esses indivíduos mais susceptíveis às doenças cardiovasculares. Valores elevados de ferritina podem ser utilizados como indicadores de risco cardiovascular.

Palavras-chave: HIV, lipodistrofia, ferritina, inflamação, cardiovascular.

1.) Introdução

A evolução natural da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), agente causador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), é caracterizada pela replicação viral de forma intensa e contínua, e tem como consequência a imunodeficiência do indivíduo infectado, acarretando desde um estado assintomático até o desenvolvimento de doenças oportunistas graves.¹

A partir de 1995 surgiu a Terapia Antirretroviral de Alta Potência (HAART), a qual transformou a Aids em uma condição crônica e tratável.² A sua utilização promove uma significativa supressão na replicação viral e diminui a ocorrência de infecções oportunistas,^{3,4} entretanto, também está associada a efeitos colaterais graves, como alterações na distribuição da gordura corporal, e alterações metabólicas, como dislipidemias e resistência insulínica, que caracterizam a Síndrome da Lipodistrofia.⁵

Estudos necroscópicos demonstraram associação entre doença arterial coronariana e HIV.^{6,7} Porém, com a introdução da HAART e a cronicidade da doença, observou-se um aumento na ocorrência de acometimento cardiovascular destes pacientes.^{8,9}

As manifestações cardiovasculares são as mais diversas, conseqüentes da própria infecção pelo HIV, da auto-imunidade, reação imunológica diante de outras infecções virais, inflamação crônica, neoplasias, imunossupressão prolongada, desnutrição e cardiotoxicidade dos medicamentos.^{10,11}

Ao mesmo tempo, atualmente tem sido discutido a participação do ferro no processo inflamatório. Estudos tem mostrado correlações estatisticamente

significativas entre aumento nas concentrações de ferritina e concentrações elevadas de citocinas inflamatórias, sugerindo relações biológicas entre ferritina e a resposta dos marcadores inflamatórios, associados com aterosclerose e suas complicações.¹²

Sabe-se que a Anemia de Doença Crônica (ADC) tem sido uma desordem hematológica freqüente em pacientes infectados pelo HIV, sendo sua ocorrência relacionada a doenças inflamatórias crônicas, infecções crônicas ou neoplasias, com ativação do sistema imunológico.¹³

Diferente da anemia por deficiência de ferro, as manifestações clínicas da ADC incluem níveis reduzidos de ferro no soro, apesar das reservas reticuloendoteliais de ferro serem adequadas, diminuição da capacidade de ligação de ferro total, e aumento da ferritina sérica.¹⁴

Em estudo realizado em pacientes com esteatose hepática, foi analisado a relação entre ferritina e dano vascular, no qual a ferritina mostrou-se como preditor independente de dano vascular. Este dado sugere que a ferritina pode representar um marcador de dano vascular.¹⁵

Contudo, o presente estudo tem por objetivo verificar as alterações metabólicas influenciadas pela infecção pelo HIV e seu tratamento, e se nesses pacientes a ferritina e os marcadores inflamatórios também podem ser utilizados como indicadores de risco cardiovascular.

2.) Materiais e Métodos

Foi realizado um estudo descritivo, analítico e transversal, no qual foram avaliados 36 indivíduos adultos de ambos os sexos, os quais foram distribuídos em três grupos:

- HIV⁺LIPO⁺ (Soro positivo para HIV em uso da HAART com a Síndrome da Lipodistrofia)
- HIV⁺LIPO⁻ (Soro positivo para HIV em uso da HAART sem a Síndrome da Lipodistrofia)
- Controle (Soro negativo para HIV)

Todos os pacientes soropositivos para HIV apresentavam carga viral indetectável, ou seja, menor que 50 cópias/ml, contagem de células CD4⁺ maior que 200cels/mm³, estavam em uso da HAART por no mínimo 6 meses, e não apresentavam sinais ou sintomas de infecções oportunistas.

Para ser incluído no grupo HIV⁺LIPO⁺, o indivíduo tinha que relatar perda e/ou acúmulo de gordura em regiões específicas do corpo, e essas alterações eram confirmadas pelo exame clínico da pesquisadora (Apêndice I).¹⁶

Portanto, foi fundamental que, pelo menos em um local, fosse detectada lipoatrofia, ou seja, perda de gordura visível em regiões periféricas (braços ou pernas) ou face acompanhada ou não de lipo-hipertrofia, ou seja, acúmulo de gordura em região abdominal, gibosidade dorsal ou ginecomastia.¹⁶

Como critério de exclusão para o presente estudo, os participantes não poderiam ter alterações graves renais, cardíacas e hepáticas, e também não poderiam estar em uso de suplementação de ferro.

O recrutamento dos voluntários soropositivos para HIV foi realizado na Unidade Especial de Tratamento para Doenças Infecciosas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), enquanto que para o grupo controle foram selecionados indivíduos das diferentes especialidades do HCFMRP-USP, que apresentavam sorologia negativa para HIV em exame realizado por motivo diferente da pesquisa. A coleta dos dados dos participantes, incluindo a coleta da amostra de sangue, foi realizada na Unidade de Pesquisa Clínica do HCFMRP-USP. O estudo obteve aprovação do Comitê de Ética do HCFMRP-USP, processo nº 3900/2011 (Apêndice II) e todos os participantes deram seu consentimento livre e esclarecido para participar deste estudo (Anexo III, IV e V).

2.1) Avaliação Antropométrica

Foi feita a aferição do peso e da estatura. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado pela relação entre o peso (Kg) dividido pelo quadrado da altura (m), e classificado conforme a Organização Mundial da Saúde.¹⁷

2.2) Análises bioquímicas

Foram realizadas coletas de sangue em tubos SST® II Advance® da marca BD vacutainer® de 5mL, após 12 horas de jejum, no período da manhã.

Após a coleta, as amostras de sangue foram centrifugadas utilizando o aparelho de centrífuga Universal 320R Hettich® por 10 minutos, à 23°C e a 3500rpm. Os soros obtidos foram armazenados a -20°C até o momento das análises.

As análises bioquímicas do material biológico coletado foram realizadas no Laboratório Multiusuário de Nutrição e Metabolismo do HCFMRP-USP.

Para avaliar o metabolismo do ferro foram feitas as dosagens de ferro sérico e ferritina. O ferro sérico foi determinado pelo método colorimétrico, usando Kit da Labtest® (Labtest Diagnóstico S. S., Lagoa Santa – Minas Gerais – Brasil) e o aparelho Spectro Max M5 da Molecular Devices®. A ferritina foi dosada pelo ensaio imunométrico em fase sólida quimioluminescente (IMMULITE®, DPC, Los Angeles, USA).

O perfil hepático dos pacientes foi avaliado através dos valores obtidos com a dosagem sérica das enzimas aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA). Estas foram determinadas por método colorimétrico, usando os Kits da Labtest® e o aparelho Spectro Max M5 da Molecular Devices®.

Para analisar a resistência insulínica nesses pacientes, foi utilizado o índice *homeostasis model assessment – insulina resistance* (HOMA-IR), calculado pela fórmula $\text{glicemia de jejum (mmol/l} = \text{mg/dl} \div 18) \times \text{insulinemia de jejum (}\mu\text{U/ml)}/22,5$.¹⁸

A glicemia de jejum foi determinada pelo método colorimétrico, usando os Kits da Labtest® (Labtest Diagnóstico S. S., Lagoa Santa – Minas Gerais – Brasil) e o aparelho Spectro Max M5 da Molecular Devices®, enquanto que a insulinemia de jejum foi determinada por meio de kit comercial utilizando ensaio imunométrico por quimioluminescência em fase sólida (IMMULITE®, DPC, Los Angeles, USA).

Para análise do perfil lipídico foi avaliado colesterol total (CT), colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e triglicerídeos (TG), todos utilizando o método colorimétrico, usando os Kits da Labtest® e o aparelho Spectro Max M5 da Molecular Devices®. O valor do colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) foi obtido por cálculo, a partir de resultados combinados de CT, HDL-C e TG, usando a equação de Friedewald.^{19,20}

Para a determinação dos parâmetros inflamatórios foram avaliadas as concentrações séricas do Fator de Necrose Tumoral (TNF- α) e da Proteína-C Reativa (PCR). Para estas dosagens utilizou-se kit comercial por meio de ensaio imunométrico por quimioluminescência em fase sólida (IMMULITE®, DPC, Los Angeles, USA).

2.3) Risco cardiovascular

Foi aplicado o escore de Framingham em todos os pacientes para determinação da probabilidade de risco absoluto de infarto e morte em 10 anos.²¹

2.4) Análises estatísticas

Inicialmente foi realizada uma análise exploratória dos dados. Esta metodologia tem como objetivo básico sintetizar uma série de valores de mesma natureza, permitindo que se tenha uma visão global da variação desses valores, organizando e descrevendo os dados de duas maneiras: por meio de tabelas e gráficos. Os resultados foram obtidos com o auxílio do *software* SAS® 9, através da *PROC MEANS*.

Para atingir os objetivos foram realizados testes não paramétricos (Kruskal Wallis) para comparação dos 3 grupos (HIV+LIPO+, HIV+LIPO- e Controle), os quais

não requerem suposições quanto à distribuição dos dados. Os resultados foram obtidos com o auxílio do *software* R.

3.) Resultados

Os 36 participantes do presente estudo, sendo 12 indivíduos do sexo feminino e 24 do sexo masculino, foram distribuídos entre os 3 grupos, com 12 participantes em cada grupo. A divisão dos sexos por grupo está representada na tabela 1.

Na avaliação do estado nutricional a partir do IMC, todos os grupos apresentaram médias abaixo de 24,9 Kg/m², ou seja, dentro dos limites para classificação como eutróficos (Tabela 1).

Entre os três grupos, a idade foi maior no grupo HIV⁺LIPO⁺ (46,7 ± 8,9 anos). Este também apresentou maior tempo de infecção do HIV, tempo de uso da HAART e contagem de células CD4⁺, com diferença para as duas primeiras variáveis (p<0,05), quando comparado com o grupo HIV⁺LIPO⁻ (Tabela 1).

Para o conhecimento do perfil bioquímico dos grupos do presente estudo, os resultados das análises bioquímicas foram representados em médias e desvio padrão para cada grupo (Tabela 2).

Avaliando o perfil glicídico e lipídico, pode-se observar diferença entre os grupos HIV⁺LIPO⁺ e Controle para os valores de insulina e HOMA-IR (p=0,02 e p=0,01, respectivamente), sendo que o grupo HIV⁺LIPO⁺ apresentou as maiores médias. Considerando os resultados HDL-C, ambos os grupos dos indivíduos infectados pelo HIV apresentaram médias abaixo dos valores de referência,²¹ diferente do grupo Controle, o qual apresentou a média dentro dos valores considerados normais,²¹ sendo esta diferença estatisticamente significativa entre o

grupo Controle e o HIV⁺LIPO⁻. Já os outros marcadores do metabolismo lipídico (triglicérides, colesterol total e LDL-C), não houve diferença estatística significativa entre os grupos (Tabela 2).

De acordo com a análise de correlação de person, o triglicérides apresentou correlação positiva ($r=0,38$; $p=0,02$) e o HDL-C negativa ($r=-0,39$; $p=0,01$) com o valor de HOMA-IR.

No que diz respeito às enzimas hepáticas AST e ALT, as médias foram normais para os três grupos²², sendo a única diferença entre os grupos HIV⁺LIPO⁻ e o Controle para ALT ($p=0,02$). Já a fosfatase alcalina apresentou médias superiores nos grupos dos indivíduos HIV⁺, com diferença estatisticamente significativa ($p=0,0002$) quando comparados com o Controle (Tabela 2).

Considerando os marcadores bioquímicos de ferro, os indivíduos soropositivos para HIV de ambos os grupos apresentaram médias superiores de ferritina, quando comparados aos do grupo Controle ($p=0,001$), com destaque para a média de ferritina no grupo HIV⁺LIPO⁺, que se apresentou acima do valor de referência²². A média do ferro sérico, apesar de ter sido menor nos grupos soropositivos para HIV, quando comparados com o Controle, esta não apresentou diferença entre os grupos ($p>0,05$) (Tabela 2).

Os marcadores inflamatórios, TNF- α e PCR, apresentaram médias maiores nos grupos dos indivíduos infectados pelo HIV, entretanto esta diferença não foi significativa (Tabela 2).

Considerando a análise de Correlação de Person, o tempo de infecção pelo HIV apresentou correlação positiva com a concentração sérica de ferritina ($r=0,48$;

$p=0,01$), enquanto que o valor do HOMA-IR apresentou correlação positiva com o tempo de uso dos antirretrovirais ($r=0,41$; $p=0,04$).

Os marcadores inflamatórios, TNF- α e PCR, não apresentaram correlações significativas com as demais variáveis analisadas no presente estudo. Entretanto, dentre as variáveis, a que esteve mais perto de significância para correlação positiva com o TNF- α foi a ferritina ($r=0,30$; $p=0,07$).

Avaliando o risco absoluto de infarto e morte em 10 anos, este foi maior nos grupos dos indivíduos soropositivos para HIV (Figura 1), sendo que o grupo HIV⁺LIPO⁺ apresentou diferença significativa ($p=0,005$) para esta variável, quando comparado ao grupo Controle.

O risco absoluto de infarto e morte em 10 anos, se correlacionou positivamente com a glicemia de jejum ($r=0,71$; $p<0,001$), com o valor de HOMA-IR ($r=0,49$; $p=0,002$) e com o triglicérides ($r=0,45$; $p=0,006$), e o mesmo se correlacionou negativamente com o HDL-C ($r=-0,39$; $p=0,01$) (Tabela 3).

4.) Discussão

O presente estudo investigou as possíveis alterações no metabolismo glicídico, lipídico, hepático e do ferro influenciados pela infecção pelo HIV e tempo de uso dos antirretrovirais. Também analisou a presença dos marcadores inflamatórios, risco cardiovascular, e suas possíveis correlações, nos indivíduos infectados pelo HIV com e sem a lipodistrofia.

Os grupos dos indivíduos infectados pelo HIV tiveram um predomínio de indivíduos do sexo masculino, acompanhando os dados estatísticos do Ministério da

Saúde do Brasil, que também mostra uma prevalência de infecção pelo HIV no sexo masculino.²³

O grupo HIV⁺LIPO⁺ teve como característica maior tempo de infecção pelo HIV e maior tempo de uso dos antirretrovirais, o que corrobora com os dados da literatura,²⁴ a qual associa tempo de uso da HAART com o desenvolvimento da Síndrome da Lipodistrofia.

No presente estudo o valor de HOMA-IR foi maior no grupo HIV⁺LIPO⁺ e apresentou correlação positiva, conforme análise de correlação de person, com o tempo de uso da HAART. Tal fato confirma os achados de outros estudos,^{25,26} que mostram que o uso dos antirretrovirais induz a ocorrência da resistência à insulina, sendo esta alteração no metabolismo glicídico notada mesmo com pouco tempo de tratamento medicamentoso.

Em relação ao metabolismo lipídico, as concentrações de HDL-C foi menor nos dois grupos dos indivíduos infectados pelo HIV, quando comparados com o grupo Controle, sendo que suas médias se mostraram abaixo do valor de referência.²¹ Já as concentrações séricas de triglicérides, apesar de não ter apresentado diferença significativa entre os grupos, foram maiores nos dois grupos HIV⁺ quando comparados ao grupo controle.

Estudo recente ressalta que a dislipidemia associada à infecção pelo HIV com o uso da HAART é caracterizada por baixos níveis séricos de HDL-C, e elevação do colesterol total, da LDL-C e do triglicérides, constituindo o perfil lipídico sabidamente aterogênico.²⁷

Avaliando o metabolismo hepático através das enzimas AST, ALT e fosfatase alcalina, todos os grupos do presente estudo apresentaram médias normais.²² A fosfatase alcalina apresentou níveis mais elevados nos dois grupos HIV⁺, com diferença significativa, quando comparados ao grupo controle.

As alterações nos níveis dessas enzimas hepáticas são esperadas quando há dano importante nos hepatócitos.^{28,29}

Estudos mostraram que as alterações histológicas hepáticas causadas pela combinação dos antirretrovirais são bem menos pronunciadas quando comparadas ao uso de algum antirretroviral de forma isolada,^{28,29} podendo explicar o resultado do presente estudo, uma vez que os pacientes soropositivos para HIV estavam em uso de combinações de antirretrovirais.

A ferritina foi maior nos grupos soropositivos para HIV quando comparados ao grupo Controle, sendo que, na análise de correlação de person, esta apresentou correlação positiva com o tempo de infecção pelo HIV.

No grupo HIV⁺LIPO⁺ a média da concentração sérica de ferritina foi acima do valor de referência,²² caracterizando a ADC neste grupo,¹⁴ uma vez que esse grupo também apresentou maior tempo de infecção.

A presença das citocinas inflamatórias e a ativação dos macrófagos num processo inflamatório atuam diretamente no metabolismo do ferro, tendo como consequência a inibição da eritropoese e a diminuição na biodisponibilidade das reservas de ferro. Em pacientes com infecções ou inflamações crônicas, ou neoplasias, com persistente ativação do sistema imunológico, desenvolve-se em longo prazo a ADC, a qual é caracterizada por níveis reduzidos de ferro no soro,

apesar das reservas reticuloendoteliais de ferro serem adequadas, diminuição da capacidade de ligação de ferro total, e aumento da ferritina sérica.¹⁴

No presente estudo a média do ferro sérico, apesar de não ter apresentado diferença estatística entre os três grupos, se apresentou ligeiramente menor nos grupos dos indivíduos infectados pelo HIV, confirmando mais uma vez o possível diagnóstico de ADC nesses indivíduos.¹⁴

Também foi possível observar a maior presença dos marcadores inflamatórios TNF- α e PCR nos grupos HIV⁺LIPO⁺ e HIV⁺LIPO⁻, quando comparados ao Controle, entretanto esta diferença não foi estatisticamente significativa, como era esperado devido à infecção.

Estudo tem confirmado que as doenças crônicas são acompanhadas por processos inflamatórios e que a presença de inflamação pode preceder o futuro desenvolvimento de outras doenças, como aterosclerótica. A reação de inflamação e a resposta imunológica associada são os principais eventos que conduzem ao processo de aterogênese conjuntamente com a Síndrome Metabólica.³⁰

No presente estudo foi evidente o maior risco absoluto de infarto e morte em 10 anos nos grupos dos indivíduos soropositivos para HIV, em especial no grupo HIV⁺LIPO⁺, o qual apresentou diferença estatística significativa quando comparado ao grupo Controle. Esse resultado corrobora com resultados de outros estudos que relatam aumento da doença arterial coronariana nestes pacientes.^{9,10}

O risco absoluto de infarto e morte em 10 anos, se correlacionou positivamente com a glicemia de jejum, com o HOMA-IR e com o triglicérides. Já com o HDL-C, o mesmo apresentou correlação negativa.

Em indivíduos infectados pelo HIV em uso da HAART, a dislipidemia em níveis associados com o aumento do risco de doenças cardiovasculares ocorre em, aproximadamente, 70% dos pacientes.²⁷

Entretanto, estudo mostra que os níveis elevados de PCR estão associados com um risco aumentado de doenças cardiovasculares, mesmo na ausência de hiperlipidemia,³⁰ sendo que esta correlação não foi observada no presente estudo.

Contudo, no presente estudo, apesar da ferritina não ter apresentado correlação com o risco cardiovascular, esta foi maior no grupo HIV⁺LIPO⁺, assim como a probabilidade de risco absoluto de infarto e morte em 10 anos. Estas duas variáveis analisadas apresentaram diferentes, com significância estatística, entre o grupo HIV⁺LIPO⁺ e o Controle, ou seja, a ferritina pode ser determinada como um marcador inflamatório e predizer um maior risco cardiovascular.

5.) Conclusão

O tempo de infecção pelo HIV e o tempo de uso dos antirretrovirais influenciam o metabolismo lipídico, glicídico e do ferro, e estas alterações, juntamente com a maior presença de marcadores inflamatórios no organismo desses indivíduos, os tornam mais susceptível às doenças cardiovasculares.

As concentrações séricas de ferritina foram maiores nos indivíduos com maior tempo de infecção pelo HIV, assim como o risco absoluto de infarto e morte em 10 anos, mostrando associação entre inflamação, níveis de ferritina e risco cardiovascular.

Declaração de autoria

TSF e AMN estiveram envolvidos na concepção, desenho do estudo e na escrita do artigo. TSF e AAM fizeram a seleção e o recrutamento dos participantes voluntários. TSF coletou e interpretou os dados. TSF e PPO realizaram as análises bioquímicas.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Financiamento

Este projeto foi financiado pela “Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência (FAEPA)” do HCFMRP-USP.

Agradecimentos

À Unidade Especial de Tratamento para doenças infecciosas do HCFMRP-USP, por ter cedido o espaço para o recrutamento dos voluntários, à Unidade de Pesquisa Clínica do HCFMRP-USP, por ter colaborado com a coleta das amostras de sangue, e ao Laboratório Multiusuário de Nutrição e Metabolismo do HCFMRP-USP, pela contribuição com as análises bioquímicas.

6.) Referências Bibliográficas

1. Coppini LZ; Ferrini MT. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids). In: Cuppari, L. Guia de Nutrição: nutrição clínica no adulto. São Paulo: Manole; 2005. p. 257-271.
2. Portela MC, Lotrowska M. Assistência aos pacientes com HIV/Aids no Brasil. Revista de Saúde Pública 40(Supl):70-79, 2006.
3. Valente AMM, Reis AF, Machado DM, Succi RCM, Chacra AR. HIV lipodystrophy syndrome. Arq Bras Endocrinol Metab. 2005; 49(6):871-81.

4. Gir E, Vaichulonis CG, Oliveira MD. Adesão à terapêutica anti-retroviral por indivíduos com HIV/AIDS assistidos em uma instituição do interior paulista. *Rev Latino-am Enfermagem* 2005 setembro-outubro; 13(5):634-41.
5. Batterham MB, Garsia R. Nutritional management of HIV/ AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: a review. *Australian Journal of Nutrition and Dietetics* 2001; 58 (4): 211-223.
6. Rerkpattanapipat P, Wongpraparut N, Jacobs LE, Kotler MN. Cardiac manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2000;160:602-8.
7. Joshi VV, Pawel B, Connor E, Sharer L, Oleske JM, Morrison S, Marin-Garcia J. Arteriopathy in children with acquired immune deficiency syndrome. *Pediatr Pathol.* 1987;7(3):261–275.
8. Paton P, Tabib A, Loire R, Tete R. Coronary artery lesions and human immunodeficiency virus infection. *Res Virol* 1993;144:225-31.
9. Henry K, Melroe H, Huebsch J, Hermundson J, Levine C, Swensen L. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet.* 1998; 351: 1328.
10. Rickerts V, Brodt H, Staszewski S, Stille W. Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: the Frankfurt HIV-cohort study. *Eur J Med Res.* 2000;5:329–33.
11. Arshad A, Bansal A, Patel RC: Cardiac complications of human immunodeficiency virus. Diagnostic and therapeutic considerations. *Heart Dis* 2000, 2:133–145.
12. Barbaro G. Cardiovascular manifestations of HIV infection. *Circulation* 2002; 106: 1420-5.
13. Means RT., Jr Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep.* 2003;2(2):116–21.
14. Guenter Weiss MD, Lawrence T, Goodnough MD. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med*, 2005; 352:1011-23.
15. Sullivan JL. Macrophage iron, hepcidin, and atherosclerotic plaque stability. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2007 Sep; 232(8):1014-20.
16. Sutinen J, Yki-Järvinen H. Increased resting energy expenditure, fat oxidation, and food intake in patients with highly active antiretroviral therapy-associated

- lipodystrophy. American journal of physiology. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007 Mar;292(3):E687-92.
17. WHO, World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 1998.
 18. Stern SE; Williams K; Ferrannini E, DeFronzo RA; Bogardus C; Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. Diabetes. 2005; 54:333-339.
 19. Cordova CMM, Schneider CR, Juttel ID, Cordova MM. Avaliação da dosagem direta do colesterol-LDL em amostras de sangue de 10.664 pacientes em comparação com o uso da fórmula de Friedewald. Arq Bras Cardiol. 2004; 83: 476-81.
 20. Fei H, Maeda S, Kirii H, Fujigaki S, Maekawa N, Fujii H, et al. Evaluation of two different homogeneous assays for LDL-cholesterol in lipoprotein-X-positive serum. Clin Chem 2000;46:1351-1356.
 21. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol, 2007; 88(supl I):1-18.
 22. Young DS. Implementation of SI Units for Clinical Laboratory Data. Annals of Internal Medicine. 1987; 106: 114-129.
 23. Ministério da Saúde do Brasil – Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais Boletim Epidemiológico Aids e DST 2011 Disponível em : <http://www.aids.gov.br/pagina/aids-no-brasil>. Acessado em 15 de março de 2012.
 24. Gkrania-Klotsas E, Klotsas AE. HIV and HIV treatment: effects on fats, glucose and lipids. British Medical Bulletin 2007, 84:49-68.
 25. Noor, M. A., Seneviratne, T., Aweeka, F. T., Lo, J. C., Schwarz, J. M., Mulligan, K., Schambelan, M., Grunfeld, C. (2002) Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: a randomized, placebo-controlled study. AIDS 2002; 16:F1-F8.
 26. Noor MA, Flint OP, Maa JF, Parker RA. Effects of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ ritonavir on glucose uptake and insulin sensitivity: demonstrable differences in vitro and clinically. AIDS 2006; 20:1813–1821.

27. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JSG. Adverse effect of antiretroviral therapy for HIV infection. *Can Med Assoc J*. 2004; 170(2):229-38.
28. Carvalho AM, Simões RS, Oliveira FHM, Simões MJ, Oliveira-13. Filho RM, Nakamura MU, et al. Análise morfológica dos fígados e rins no binômio materno-fetal após tratamento de ratas prenhes com ritonavir durante toda a prenhez. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007;29(7):346-51.
29. Wagner A, Carvalho AM, Nakamura UM, Simões RS, Fontes TMP, Espiridião S, Júnior LK. Análise morfológica e fisiológica dos fígados e rins de ratas prenhes e seus fetos tratados pela associação zidovudina, lamivudina e ritonavir durante toda a prenhes. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010; 32(11):556-62.
30. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004; 109:2-10.

TABELAS

Tabela 1. Características relacionadas à faixa etária, aos dados antropométricos, e à infecção pelo HIV nos diferentes grupos do estudo.

Variáveis	HIV ⁺ LIPO ⁺	HIV ⁺ LIPO ⁻	CONTROLE
	Fem (n=3) / Masc (n=9)	Fem (n=2) / Masc (n=10)	Fem (n=7) / Masc (n=5)
	(Média ± DP)	(Média ± DP)	(Média ± DP)
Idade (anos)	46,7 ± 8,9	37,9 ± 9,0	30,6 ± 9,4
Peso (Kg)	72,69 ± 11,5	72,85 ± 17,66	67,17 ± 13,48
Estatura (m)	1,71 ± 0,06	1,72 ± 0,1	1,68 ± 0,06
IMC (Kg/m ²)	24,83 ± 3,27	24,42 ± 3,89	23,88 ± 4,22
Tempo de HIV (anos)	14 ± 5,46 ^a	5,92 ± 6,17 ^b	-
Tempo de HAART (anos)	11,25 ± 3,57 ^a	4,32 ± 3,24 ^b	-
CD4 ⁺ (cels/mm ³)	561,67 ± 257,25	539,83 ± 239,66	-
Carga viral (cópias/ml)	Indetectável	Indetectável	-

Nota: Teste de Kruskal Wallis. Os valores são expressos em média ± desvio padrão. Letras diferentes p <0,05. Abreviações: IMC= índice de massa corpórea; HAART= terapia antirretroviral de alta potência; carga viral indetectável: < 50 cópias/ml.

Tabela 2. Perfil bioquímico dos grupos estudados representado por médias e desvio padrão.

EXAMES	HIV ⁺ LIPO ⁺	HIV ⁺ LIPO ⁻	CONTROLE
	(Média ± DP)	(Média ± DP)	(Média ± DP)
Glicemia (mg/dl)	102,27 ± 30,03	96,41 ± 16,05	84,12 ± 6,07
Insulina (μU/ml)	6 ± 3,69 ^a	3,3 ± 3,36 ^{a,b}	2,09 ± 3,28 ^b
HOMA-IR	1,61 ± 1,17 ^a	0,79 ± 0,87 ^{a,b}	0,46 ± 0,72 ^b
Triglicérides (mg/dl)	132,8 ± 52,08	130,34 ± 78,52	89,1 ± 57,31
Colesterol total (mg/dl)	147,79 ± 33,31	149,32 ± 31,26	158,25 ± 36,76
HDL-colesterol (mg/dl)	35,54 ± 11,16 ^{a,b}	34,98 ± 11,15 ^a	45,07 ± 7,94 ^b
LDL-colesterol (mg/dl)	85,69 ± 25,42	88,28 ± 24,11	95,36 ± 34,24
TGO (U/L)	8,82 ± 5,05	8,58 ± 6,67	8,28 ± 2,51
TGP (U/L)	22,18 ± 7,42 ^{a,b}	19,6 ± 4,64 ^a	25,6 ± 3,75 ^b
Fosfatase alcalina (U/L)	26,75 ± 10,19 ^a	27,91 ± 6,77 ^a	17,27 ± 2,1 ^b
Ferro sérico (μg/dl)	122,83 ± 38,35	119,48 ± 35,61	154,21 ± 33,27
Ferritina (ng/ml)	335,43 ± 359,08 ^a	161,87 ± 59,37 ^a	76,65 ± 80,65 ^b
TNF-α (pg/ml)	5,35 ± 1,83	4,83 ± 3,98	3,81 ± 0,82
PCR (mg/ml)	1,44 ± 1,76	3,91 ± 7,69	1,19 ± 1,46

Nota: Teste de Kruskal Wallis. Os valores são expressos em média ± desvio padrão. Letras diferentes p <0,05. Abreviações: HOMA-IR: *homeostasis model assessment – insulina resistance*; HDL: *High Density Lipoprotein* ; LDL: *Low Density Lipoprotein*; TGO: Transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: Transaminase glutâmico-pirúvica; TNF-α: Fator de Necrose Tumoral-α; PCR: Proteína C Reativa.

Tabela 3: Correlação de Person, entre risco absoluto de infarto e morte em 10 anos, as variáveis bioquímicas e as características relacionadas à infecção pelo HIV .

Parâmetros	Risco absoluto de infarto e morte em 10 anos (%)	P
Glicemia de jejum	0,71	<0,0001
HOMA-IR	0,49	0,002
Ferritina	0,22	0,20
Ferro sérico	-0,10	0,57
Colesterol total	0,21	0,22
Triglicérides	0,45	0,006
HDL-colesterol	-0,398	0,02
LDL-colesterol	0,20	0,25
TNF- α	0,049	0,78
PCR	-0,046	0,79
Tempo de HIV	0,14	0,50
Tempo de HAART	0,33	0,12

Nota: Valores significativos $p < 0,05$. Abreviações: HOMA-IR: *homeostasis model assessment – insulina resistance*; HDL : *High Density Lipoprotein* ; LDL: *Low Density Lipoprotein*; TNF- α : Fator de Necrose Tumoral- α ; PCR: Proteína C Reativa; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; HAART: Terapia Antirretroviral de Alta Potência.

FIGURAS

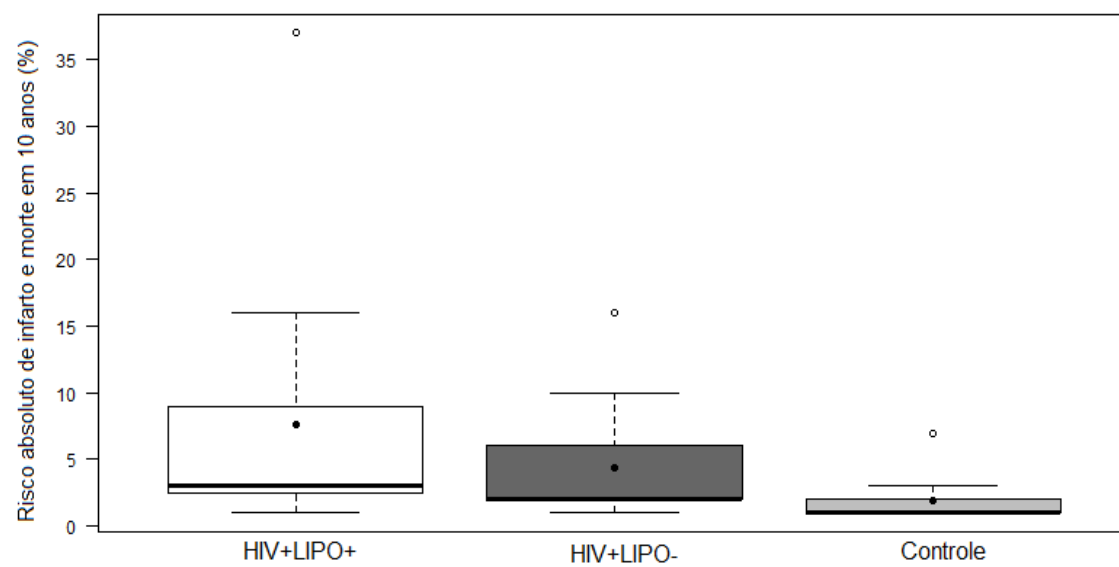


Figura 1: Porcentagem de risco absoluto de infarto e morte em 10 anos nos grupos do estudo.

Apêndices

APÊNDICE I – Definição da Síndrome da Lipodistrofia

Alterações na distribuição da gordura corporal	Paciente	Pesquisador
Perda de gordura facial		
Lipoatrofia pernas		
Lipoatrofia braços		
Presença de giba		
Aumento da gordura abdominal		

APÊNDICE II – Cópia da aprovação do trabalho no Comitê de Ética em Pesquisa

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

www.hcrp.usp.br

USP - RIBEIRÃO
ACADEMIA - SAÚDE - PESQUISA

Ribeirão Preto, 06 de julho de 2011

Ofício nº 2334/2011
CEP/MGV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **"FERRO COMO MARCADOR DE RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES SOROPOSITIVO PARA HIV COM LIPODISTROFIA"** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 327ª Reunião Ordinária realizada em 04/07/2011 e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 3900/2011.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS datada de 21 de março de 2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE - apondo sua assinatura na última página do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE - apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Atenciosamente,

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
PROF. DR. ANDERSON MARLIERE NAVARRO
TAILA SANTOS DE FREITAS (Discente)
Depto. de Clínica Médica

Comitê de Ética em Pesquisa HCRP e FMRP-USP - Campus Universitário
FWA - 0000 2733; IRB - 0000 2188 e Registro SISNEP/CONEP nº 4
Fone (16) 3602-2228 - E-mail: cep@hcrp.usp.br
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP

APÊNDICE III

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

GRUPO CONTROLE

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) para participar do estudo chamado “Ferro como marcador de risco cardiovascular em pacientes soropositivo para HIV com lipodistrofia”. Mesmo o(a) senhor(a) não ser paciente HIV, é importante para o estudo avaliar também o sangue de indivíduos saudáveis para permitir comparações com os outros dois grupos (soropositivo para HIV com lipodistrofia e soropositivo para HIV sem lipodistrofia). É importante ressaltar que a escolha dos voluntários para a participação do estudo foi feita de forma aleatória, obedecendo somente os critérios de inclusão e exclusão, e sua participação não terá qualquer risco a sua saúde.

Este estudo está sendo realizado pelo Prof^o. Dr. Anderson Marliere Navarro e pela aluna Taila Santos de Freitas, e tem como objetivo principal avaliar os níveis de ferro no organismo e o perfil lipídico, e observar, a partir de análises estatísticas, se há alguma relação entre níveis elevados de reserva de ferro no organismo com o risco para doenças cardiovasculares, conforme vários outros estudos evidenciam. Para isto o(a) senhor(a) será convidado(a) a vir até o Hospital das Clínicas, no horário à combinar, em jejum de 12 horas, onde nós iremos realizar a coleta de 1 tubo de 10ml de sangue, que equivale a 2 colheres de chá.

Durante a coleta de sangue o(a) senhor(a) poderá sentir um desconforto e poderá formar uma manchinha roxa no local (hematoma), mas o profissional que realizará esse procedimento é qualificado, experiente e seguirá todas as etapas de segurança, utilizando material totalmente descartável.

Com a amostra de sangue coletada serão realizadas análises para avaliar o funcionamento do fígado e a quantidade de gordura, ferro e açúcar no sangue.

O benefício deste estudo é que ele possibilitará a comparação entre o sangue de indivíduos saudáveis e de indivíduos soropositivos para HIV com e sem lipodistrofia, trazendo mais conhecimentos para a área da saúde e possibilitando uma melhor intervenção médica, e consequente melhor qualidade de vida aos pacientes. O(a) senhor(a) também irá ter conhecimento se as quantidades de gordura, ferro e açúcar no seu sangue, e se o funcionamento do seu fígado estão normais. Caso seja observado, a partir do presente estudo, alguma anormalidade, iremos encaminhá-lo(a) para o devido acompanhamento médico.

O senhor tem o direito de desistir do estudo em qualquer momento, sem prejudicar o tratamento que o senhor recebe aqui no Hospital das Clínicas ou no Centro de Saúde Escola ou no Centro de Referência Dr. José Roberto Campi. Destacamos que não haverá pagamentos financeiros referentes à sua participação como voluntário(a) e que as vindas ao

Hospital das Clínicas será agendada com os retornos já previstos sem aumentar seus gastos com transporte.

Caso seja necessário comparecer ao serviço para fins específicos da pesquisa, será garantido reembolso com gastos referentes a transporte e alimentação.

Todas as informações coletadas serão mantidas em segredo sem a sua identificação.

Eu, _____, número do registro: _____, fui convidado(a) e aceito livremente participar do estudo chamado “Ferro como marcador de risco cardiovascular em pacientes soropositivo para HIV com lipodistrofia”, sob a responsabilidade do pesquisador Prof^o. Dr. Anderson Marliere Navarro, docente do departamento de Clínica Médica do HCFMRP-USP e aluna Taila Santos de Freitas.

_____, ____ de _____ de _____

Assinatura do participante

_____, ____ de _____ de _____

Taila Santos de Freitas

Departamento de Clínica Médica – FMRP – USP

Av. Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre – Ribeirão Preto

Fone: (16) 30252501, Cel. 16 91555727

Email: taila.freitas@hotmail.com

_____, ____ de _____ de _____

Anderson Marliere Navarro

Departamento de Clínica Médica - FMRP – USP

Av. Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre – Ribeirão Preto

Fone: 3602 3097, Cel. 16 9770 2920

Email: navarro@fmrp.usp.

APÊNDICE IV

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

GRUPO HIV⁺ LIPO⁻

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) para participar do estudo chamado “Ferro como marcador de risco cardiovascular em pacientes soropositivo para HIV com lipodistrofia”. Mesmo o(a) senhor(a) não apresentando diagnóstico de lipodistrofia, é importante para o estudo avaliar também o sangue desse grupo de indivíduos (soropositivos para HIV, sem lipodistrofia) para possibilitar possíveis comparações com o grupo soropositivo para HIV com lipodistrofia.

Este estudo está sendo realizado pelo Prof^o. Dr. Anderson Marliere Navarro e pela aluna Taila Santos de Freitas, e tem como objetivo principal avaliar os níveis de ferro no organismo e o perfil lipídico, e observar, a partir de análises estatísticas, se há alguma relação entre níveis elevados de reserva de ferro no organismo com o risco para doenças cardiovasculares, conforme vários outros estudos evidenciam. Para isto o(a) senhor(a) será convidado(a) a vir até o Hospital das Clínicas, no horário à combinar, em jejum de 12 horas, onde nós iremos realizar a coleta de 1 tubo de 10ml de sangue, que equivale a 2 colheres de chá.

Durante a coleta de sangue o(a) senhor(a) poderá sentir um desconforto e poderá formar uma manchinha roxa no local (hematoma), mas o profissional que realizará esse procedimento é qualificado, experiente e seguirá todas as etapas de segurança, utilizando material totalmente descartável.

Com a amostra de sangue coletada serão realizadas análises para avaliar o funcionamento do fígado e a quantidade de gordura, ferro e açúcar no sangue.

O benefício deste estudo é que ele irá trazer mais conhecimentos sobre as alterações no sangue dos indivíduos infectados pelo HIV, em uso da terapia antirretroviral de alta potencia e com lipodistrofia, e suas possíveis interações, possibilitando uma melhor intervenção pelo profissional da saúde e proporcionando uma melhor qualidade de vida ao paciente. O(a) senhor(a) também irá ter conhecimento se as quantidades de gordura, ferro e açúcar no seu sangue, e se o funcionamento do seu fígado estão normais. Caso seja observado, a partir do presente estudo, alguma anormalidade, iremos encaminhá-lo(a) para o devido acompanhamento médico.

O senhor tem o direito de desistir do estudo em qualquer momento, sem prejudicar o tratamento que o senhor recebe aqui no Hospital das Clínicas ou no Centro de Saúde Escola ou no Centro de Referência Dr. José Roberto Campi. Destacamos que não haverá pagamentos financeiros referentes à sua participação como voluntário(a) e que as vindas ao Hospital das Clínicas será agendada com os retornos já previstos sem aumentar seus gastos com transporte.

Caso seja necessário comparecer ao serviço para fins específicos da pesquisa, será garantido reembolso com gastos referentes a transporte e alimentação.

Todas as informações coletadas serão mantidas em segredo sem a sua identificação.

Eu, _____, número do registro: _____, fui convidado(a) e aceito livremente participar do estudo chamado “Ferro como marcador de risco cardiovascular em pacientes soropositivo para HIV com lipodistrofia”, sob a responsabilidade do pesquisador Prof^o. Dr. Anderson Marliere Navarro, docente do departamento de Clínica Médica do HCFMRP-USP e aluna Taila Santos de Freitas.

_____, ____ de _____ de _____

Assinatura do participante

_____, ____ de _____ de _____

Taila Santos de Freitas
Departamento de Clínica Médica – FMRP – USP
Av. Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre – Ribeirão Preto
Fone: (16) 30252501, Cel. 16 91555727
Email: taila.freitas@hotmail.com

_____, ____ de _____ de _____

Anderson Marliere Navarro
Departamento de Clínica Médica - FMRP – USP
Av. Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre – Ribeirão Preto
Fone: 3602 3097, Cel. 16 9770 2920
Email: navarro@fmrp.usp.

APÊNDICE V

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

GRUPO HIV⁺ LIPO⁺

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) para participar do estudo chamado “Ferro como marcador de risco cardiovascular em pacientes soropositivo para HIV com lipodistrofia”. Este estudo está sendo realizado pelo Prof^o. Dr. Anderson Marliere Navarro e pela aluna Taila Santos de Freitas, e tem como objetivo principal avaliar os níveis de ferro no organismo e o perfil lipídico, e observar, a partir de análises estatísticas, se há alguma relação entre níveis elevados de reserva de ferro no organismo com o risco para doenças cardiovasculares, conforme vários outros estudos evidenciam. Para isto o(a) senhor(a) será convidado(a) a vir até o Hospital das Clínicas, no horário à combinar, em jejum de 12 horas, onde nós iremos realizar a coleta de 1 tubo de 10ml de sangue, que equivale a 2 colheres de chá.

Durante a coleta de sangue o(a) senhor(a) poderá sentir um desconforto e poderá formar uma manchinha roxa no local (hematoma), mas o profissional que realizará esse procedimento é qualificado, experiente e seguirá todas as etapas de segurança, utilizando material totalmente descartável.

Com a amostra de sangue coletada serão realizadas análises para avaliar o funcionamento do fígado e a quantidade de gordura, ferro e açúcar no sangue.

O benefício deste estudo é que ele irá trazer mais conhecimentos sobre as alterações no sangue dos indivíduos infectados pelo HIV, em uso da terapia antirretroviral de alta potência e com lipodistrofia, e suas possíveis interações, possibilitando uma melhor intervenção pelo profissional da saúde e proporcionando uma melhor qualidade de vida ao paciente. O(a) senhor(a) também irá ter conhecimento se as quantidades de gordura, ferro e açúcar no seu sangue, e se o funcionamento do seu fígado estão normais. Caso seja observado, a partir do presente estudo, alguma anormalidade, iremos encaminhá-lo(a) para o devido acompanhamento médico.

O senhor tem o direito de desistir do estudo em qualquer momento, sem prejudicar o tratamento que o senhor recebe aqui no Hospital das Clínicas ou no Centro de Saúde Escola ou no Centro de Referência Dr. José Roberto Campi. Destacamos que não haverá pagamentos financeiros referentes à sua participação como voluntário(a) e que as vindas ao Hospital das Clínicas será agendada com os retornos já previstos sem aumentar seus gastos com transporte.

Caso seja necessário comparecer ao serviço para fins específicos da pesquisa, será garantido reembolso com gastos referentes a transporte e alimentação.

Todas as informações coletadas serão mantidas em segredo sem a sua identificação.

Eu, _____, número do registro: _____, fui convidado(a) e aceito livremente participar do estudo chamado “Ferro como marcador de risco cardiovascular em pacientes soropositivo para HIV com

lipodistrofia”, sob a responsabilidade do pesquisador Prof^o. Dr. Anderson Marliere Navarro, docente do departamento de Clínica Médica do HCFMRP-USP e aluna Taila Santos de Freitas.

_____, ____ de _____ de _____

Assinatura do participante

_____, ____ de _____ de _____

Taila Santos de Freitas
Departamento de Clínica Médica – FMRP – USP
Av. Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre – Ribeirão Preto
Fone: (16) 30252501, Cel. 16 91555727
Email: taila.freitas@hotmail.com

_____, ____ de _____ de _____

Anderson Marliere Navarro
Departamento de Clínica Médica - FMRP – USP
Av. Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre – Ribeirão Preto
Fone: 3602 3097, Cel. 16 9770 2920
Email: navarro@fmrp.usp.