

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares

Intervenção Nutricional Previne Alterações do Perfil Lipídico
em Indivíduos HIV-Positivo que Iniciam Terapêutica Anti-
Retroviral: um Ensaio Clínico Randomizado

Rosmeri Kuhmmer Lazzaretti

Orientador: Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro

Co-Orientador: Prof. Dr. Eduardo Sprinz

Porto Alegre

2007

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares

Intervenção Nutricional Previne Alterações do Perfil Lipídico
em Indivíduos HIV-Positivo que Iniciam Terapêutica Anti-
Retroviral: um Ensaio Clínico Randomizado

Rosmeri Kuhmmer Lazzaretti

Orientador: Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro

Co-Orientador: Prof. Dr. Eduardo Sprinz

Dissertação de Mestrado
apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências da
Saúde: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares para obtenção
do título de Mestre em Ciências
Cardiovasculares.

Porto Alegre

2007

Aos que acreditam nos meus sonhos

Ronaldo e Afonso

AGRADECIMENTOS

Ao meu marido, Ronaldo, companheiro de todas as horas, principal incentivador, e pelo amor que sempre me dedica.

Ao meu filho, Afonso, pelo maravilhoso fato de sua existência, pelo seu sorriso encantador, que apesar de sua tenra idade compreendeu o motivo de minha ausência em alguns momentos de sua vida, e pelo imenso carinho que me dedica.

À minha irmã, Regina, co-autora deste trabalho, pelo companheirismo, carinho, incentivo e apoio científico.

Ao Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro, orientador deste trabalho, pelo apoio, confiança e exemplo de profissional.

Ao Prof. Dr. Eduardo Sprinz, co-orientador deste trabalho, pela confiança, competência profissional e disponibilidade em auxiliar a execução deste estudo.

À Prof^ª. Dr^ª. Carisi Anne Polanczyk e ao Mathias Bressel pelo auxílio na análise estatística.

Ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Prof^ª. Dr^ª. Nadine Clausell, pela oportunidade, pelo exemplo de caráter e ética profissional.

À Sirlei Reis, pelo acolhimento, amizade e pelas palavras de incentivo constante.

À Denise Lindstrom Bandeira, pela amizade, incentivo e revisão deste trabalho.

Aos residentes e acadêmicos do Ambulatório de HIV/AIDS, pela contribuição e carinho dedicados durante a realização deste estudo.

Aos professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, pela dedicação à pesquisa e ao desenvolvimento da ciência, pela contribuição, apoio e incentivo recebidos, fundamentais ao meu crescimento.

Aos pacientes do Ambulatório de HIV/AIDS, sem os quais este estudo não seria realizado, pela disponibilidade, confiança e carinho dedicados.

À Coordenação de Aperfeiçoamento do Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente me apoiaram durante esta caminhada.

SUMÁRIO

Lista de Figuras	i
Lista de Tabelas	ii
Lista de Anexos	iii
Lista de Siglas	iv
Resumo	v
Abstract	v
Capítulo I – Artigo de Revisão	1
Introdução	2
Panorama Atual da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida	2
Síndrome de Lipodistrofia e a Infecção pelo HIV e AIDS	4
Fisiopatologia da Dislipidemia Secundária à Terapia Anti-Retroviral	5
Doença Aterosclerótica na Infecção pelo HIV e AIDS	8
Incidência de Dislipidemia na Infecção pelo HIV e AIDS	13
Modificação no Estilo de Vida e Dislipidemia na Infecção pelo HIV e AIDS	16
Ômega 3 e Dislipidemia na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida	20
Terapia Medicamentosa e Dislipidemia na Infecção pelo HIV e AIDS	22
Conclusão	25
Referências Bibliográficas	26
Capítulo II – Artigo em Português	38
Introdução	39
Métodos	41
Seleção da Amostra	41
Protocolo do Estudo	41
Avaliação Bioquímica	42
Avaliação Antropométrica	42
Avaliação Dietética	43
Análise Estatística	44
Resultados	45
Avaliação Dietética	46
Avaliação Antropométrica	49
Avaliação Bioquímica	51
Discussão	52
Referências Bibliográficas	60
Anexo I. Artigo em Inglês	67
Anexo II. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	98

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma dos participantes do estudo	45
Figura 2. Efeito da intervenção nutricional durante 12 meses sobre índice de massa corporal (Painel A), níveis plasmáticos do colesterol total (Painel B), lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) (Painel C) e triglicerídeos (Painel D).....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização basal da amostra	47
Tabela 2. Caracterização da medicação	48
Tabela 3. Estimativa do inquérito recordatório de 24 horas realizado antes, durante e após a intervenção nutricional	49
Tabela 4. Medidas do perfil lipídico, do índice de massa corporal e da razão cintura/quadril antes, durante e após a intervenção nutricional	50
Tabela 5. Desfecho do perfil lipídico antes, durante e após a intervenção.....	53

LISTA DE ANEXOS

Anexo I. Artigo em Inglês	67
Anexo II. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	98

LISTA DE SIGLAS

3TC	Lamivudina
ACTG	<i>Adult AIDS Clinical Trials Group</i> (em Inglês)
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> (em Inglês) Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (em Português)
ATZ	Atazanavir
ATZ/r	Atazanavir com Ritonavir
d4T	Estavudina
DP	Desvio Padrão
EFV	Efavirenz
HDL-C	<i>High Density Lipoprotein Cholesterol</i> (em Inglês) Lipoproteína de Alta Densidade (em Português)
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (em Inglês) Vírus da Imunodeficiência Humana (em Português)
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IMC	Índice de Massa Corporal
IPs	Inibidores da Protease
IR-24h	Inquérito Recordatório de 24 horas
ITRN	Inibidor Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo
ITRNN	Inibidor da Transcriptase Reversa Não-Análogo de Nucleosídeo
LDL-C	<i>Low Density Lipoprotein Cholesterol</i> (em Inglês) Lipoproteína de Baixa Densidade (em Português)
LDL-R	<i>Low Density Lipoprotein Receptor</i> (em Inglês) Receptor da Lipoproteína de Baixa Densidade (em Português)
NCEP ATP III	<i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines</i> (em Inglês)
RCQ	Razão Cintura/Quadril
TARV	Terapia Anti-Retroviral
VLDL-C	<i>Very Low Density Lipoprotein Cholesterol</i> (em Inglês) Lipoproteína de Densidade Muito Baixa (em Português)
ZDV	Zidovudina

RESUMO

Introdução: A Terapia Anti-Retroviral combinada (TARV) em indivíduos infectados com HIV-1 está associada ao desenvolvimento de dislipidemia, que é caracterizada por hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. As diretrizes atuais recomendam dieta e exercício físico como primeira intervenção para indivíduos HIV-1 com dislipidemia secundária aos anti-retrovirais, mas não há evidências clínicas com estudos randomizados que sustentem estas recomendações.

Objetivo: Avaliar a influência da intervenção nutricional no desenvolvimento de dislipidemia em indivíduos com HIV-1 que iniciam TARV.

Métodos: Indivíduos em acompanhamento regular e que preencheram os critérios de inclusão (necessidade de iniciar terapia anti-retroviral, idade ≥ 18 anos e aceitar participar do estudo) e exclusão (gestantes, doença oportunista ativa, deficiência mental, diabetes melito, uso de drogas que alteram o perfil lipídico, hipolipemiantes ou drogas ilícitas), foram selecionados no ambulatório de HIV/AIDS do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Brasil). Os pacientes foram randomizados para receberem orientação nutricional para uma reeducação alimentar antes de iniciar a terapia anti-retroviral, e posteriormente orientação trimestral enfocando as dislipidemias, baseada no *National Cholesterol Education Program* (NCEP), (n = 43), durante 12 meses, ou para um grupo controle que recebeu a mesma orientação nutricional basal, porém sem seguimento orientado (n = 40). Perfil lipídico, índice de massa corporal (IMC) e razão cintura/quadril foram avaliados a cada três meses. Dados foram analisados por intenção de tratar, usando modelo linear misto. Após a randomização as características basais foram semelhantes entre os grupos.

Resultados: A intervenção dietoterápica propiciou uma redução nas calorias totais (média \pm DP: de 2662 ± 614 para 2281 ± 512 kcal/dia) e o no percentual de gorduras

(de 31 ± 7 para $21 \pm 3\%$) ingerido, enquanto que o grupo controle aumentou a ingestão de calorias (de 2594 ± 550 para 2806 ± 653 kcal/dia) e não houve mudanças no percentual de gordura ingerido. O IMC manteve-se constante no grupo intervenção enquanto que no grupo controle aumentou significativamente ($23,5 \pm 3$ para $24,2 \pm 3$ e $23,3 \pm 3$ para $26,2 \pm 4$; $p < 0,001$, respectivamente). A razão cintura/quadril aumentou em ambos os grupos, porém mais acentuadamente no grupo controle ($0,86 \pm 0,06$ para $0,89 \pm 0,06$ e $0,86 \pm 0,05$ para $0,91 \pm 0,06$; $p = 0,049$, respectivamente). O colesterol total (de 151 ± 29 mg/dl para 190 ± 33 mg/dl) e o LDL-C (de 85 ± 24 mg/dl para 106 ± 31 mg/dl) aumentaram significativamente no grupo controle e permaneceram inalterados no grupo intervenção. Os níveis plasmáticos de triglicerídeos reduziram no grupo intervenção (135 ± 67 mg/dl para 101 ± 42 mg/dl) e aumentaram no controle (134 ± 70 mg/dl para 160 ± 76 mg/dl). Após 12 meses de acompanhamento, 21% dos indivíduos que receberam intervenção nutricional apresentaram níveis lipídicos compatíveis com dislipidemia comparados com 68% ($p < 0,001$) no grupo controle.

Conclusão: O estudo demonstra que a intervenção nutricional previne dislipidemia associada à TARV em indivíduos infectados com HIV-1 em início de tratamento.

Palavras-chave: HIV/AIDS, terapia anti-retroviral, nutrição, dislipidemia.

ABSTRACT

Background: Treatment of HIV-1-infected individuals with Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) is associated with dyslipidemia, which is characterized by hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia. Current guidelines recommend diet and exercise as first step intervention for HIV-1-infected individuals with HAART-related dyslipidemia, but there is no evidence from randomized trials to support this recommendation.

Objective: To evaluate the effects of dietary intervention on the development of dyslipidemia in HIV-1 infected individuals who are started on HAART.

Methods: Eighty-three HIV-1- infected patients naive from previous treatment were randomized to receive HAART with dietary intervention (n = 43) or HAART without dietary intervention (controls, n = 40) for 12 months. Dietary intervention, according to the National Cholesterol Education Program, was given every 3 months. Before and after intervention, 24 h food records, body mass index, weight/hip ratio, and lipid profile were obtained. Data were analyzed by intention to treat, using mixed-effects models.

Results: After randomization, groups had similar characteristics. Dietary intervention resulted in reduction in total caloric intake (mean \pm SD: from $2,662 \pm 14$ to $2,281 \pm 512$ kcal/day) and percentage of fat intake (from 31 ± 7 to $21 \pm 3\%$ of calories), while controls increased caloric intake (from $2,594 \pm 550$ to $2,806 \pm 653$ kcal/day), with no change in percentage of fat intake. Body mass index stayed in the group intervention while in the group control it increased significantly (from $23,5 \pm 3$ to $24,2 \pm 3$ and $23,3 \pm 3$ to $26,2 \pm 4$; $p < 0,001$, respectively). The waist/hip ratio increased in both groups, however more strongly in the group control (from $0,86 \pm 0,06$ to $0,89 \pm 0,06$ and $0,86 \pm$

0,05 to $0,91 \pm 0,06$; $p = 0,049$, respectively). Plasma cholesterol (from 151 ± 29 to 190 ± 33 mg/dl) and LDL-C-cholesterol (from 85 ± 24 to 106 ± 31 mg/dl) increased in the controls and were unchanged in the dietary intervention group. Plasma triglycerides were reduced by dietary intervention (from 135 ± 67 to 101 ± 42 mg/dl) and increased in controls (from 134 ± 70 to $160,76$ mg/dl). After one year follow-up, 21% of patients who received dietary intervention had lipid profile compatible with dyslipidemia, while 68% ($p < 0.001$) of controls had dyslipidemia.

Conclusion: This randomized trial demonstrates that dietary intervention prevents dyslipidemia associated with HAART in HIV-1-infected individuals.

Key words: HIV/AIDS, highly active anti-retroviral therapy, nutrition, dyslipidemia.

CAPÍTULO I

DISLIPIDEMIA EM HIV/AIDS

Introdução

A Terapia Anti-Retroviral (TARV) modificou favoravelmente o prognóstico dos indivíduos infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).¹⁻³ No entanto, ao lado do sucesso clínico obtido para os indivíduos com boa adesão aos medicamentos, várias questões têm sido consideradas.³ Entre elas, as que dizem respeito às alterações do metabolismo dos lipídios, que são comumente encontradas naqueles com distúrbios metabólicos e que estão associadas com maior chance de eventos cardiovasculares e morte.⁴ Estas condições clínicas inter-relacionadas têm prevalência significativamente maior entre indivíduos em uso de TARV.^{4,5}

As relações entre TARV, dislipidemia e eventos cardiovasculares constituem um intrincado universo fisiopatogênico, ainda com muitas lacunas. O manejo dessas alterações poderá vir a ser decisivo para a longevidade e qualidade de vida dos indivíduos HIV-positivo. O objetivo desta revisão é contextualizar a dislipidemia nas doenças cardiovasculares em indivíduos com HIV/AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida).

Panorama Atual da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

A epidemia da infecção pelo HIV-1, o agente etiológico da AIDS, teve seus primeiros relatos em 1981 e, desde então, tomou dimensões globais, sendo hoje uma pandemia, resultando em mais de 65 milhões de infecções e 25 milhões de pessoas mortas em todo o planeta.⁶ O Relatório do Programa das Nações Unidas para AIDS de 2006 estima que 4,3 milhões foram infectadas neste ano e que 39,5 milhões de pessoas vivem atualmente com o HIV no mundo. Apesar de atualmente ser uma doença tratável,

as taxas de infecção e morte pela doença ainda têm aumentado, e cerca de 2,9 milhões de pessoas morreram em 2006 de AIDS ou de doenças relacionadas.⁶

No Brasil, o vírus foi identificado pela primeira vez em 1982, mas, considerando os conhecimentos sobre a história natural, é provável que a introdução do vírus no país tenha ocorrido no final da década de 70.⁷ O número total de casos de AIDS acumulados entre julho de 1980 e junho de 2006 é de 433.067. Em 2006, nos seis primeiros meses, foram notificados 13.214 casos. Estima-se que aproximadamente 600 mil pessoas vivam com HIV e AIDS no Brasil.⁸

A infecção pelo vírus do HIV desencadeia um processo vírico ativo que, embora podendo evoluir com fases assintomáticas, está associado a uma imunodeficiência progressiva, sendo sempre uma doença crônica e potencialmente letal. A história natural da infecção caracteriza-se por intensa e contínua replicação viral em diversos compartimentos celulares e anatômicos, que resulta, principalmente, na destruição e disfunção de linfócitos T que expressam o antígeno de membrana CD4 (linfócitos T-CD4+) e de outras células do sistema imune. Desde a exposição até a manifestação da doença, ocorre um período médio de incubação de 8 a 10 anos, sendo que aproximadamente 80% das pessoas permanecem assintomáticas em média por 10 anos.⁹ A distinção entre infecção HIV e AIDS tem, sobretudo depois da introdução da TARV combinada, um interesse limitado e com pouco significado clínico, mantendo, no entanto, o seu interesse histórico e para fins de vigilância epidemiológica.

Os progressos na TARV proporcionaram uma revolução no manejo da AIDS, com uma importante diminuição na morbimortalidade.^{4,5,10,11} Antes da disponibilidade da combinação dos medicamentos anti-retrovirais potentes, a mortalidade anual excedia 20%.^{2,3,12} Atualmente, com a TARV, é inferior a 2%^{2,3} e estima-se que o prognóstico de um indivíduo contaminado pelo HIV supere os 30 anos.¹² A terapia combinada resultou

em maior sobrevida a partir de 1996, com um aumento de cinco meses nos anos 80 para 58 meses, após diagnóstico de AIDS.² Palella e colaboradores¹ relataram uma redução na taxa de mortalidade de 29,4/100 pessoas/ano em 1995 para 16,7/100 pessoas/ano em 1996 e 8,8/100 em 1997. No Brasil, dentre as estratégias para combater a epidemia, destaca-se a política de distribuição universal de medicamentos anti-retrovirais na rede pública de saúde, aos portadores do HIV.² Quando da avaliação da mortalidade pelo HIV em pacientes em uso da TARV no primeiro ano de tratamento, comparando países industrializados e em desenvolvimento, a TARV nos países pobres esteve associada com uma maior mortalidade nos primeiros meses de tratamento, mas quando o mesmo era oferecido conforme critério internacional de elegibilidade e de forma gratuita aos pacientes, esse excesso de mortalidade foi reduzido de forma significativa.³

Síndrome de Lipodistrofia e a Infecção pelo HIV e AIDS

Os benefícios da TARV superam seus potenciais riscos. Entretanto, o emprego destes medicamentos não está isento de eventos adversos importantes, sobretudo aqueles associados com a utilização de inibidores da protease (IPs) e da transcriptase reversa, análogos aos nucleosídeos (ITRN). Alterações mitocondrial e metabólica constituem os principais responsáveis pela toxicidade da TARV no médio e longo prazo.¹³ O conjunto destas alterações foi chamado de “Síndrome da Lipodistrofia associada ao HIV”,^{14,15} e envolve várias alterações como a dislipidemia, lipoatrofia, acúmulo de gordura centrípeta intra-abdominal e síndrome metabólica. Contudo, ainda não está claro se constituem alterações distintas ou se são componentes inter-relacionados de uma mesma síndrome. No entanto, evidências levam a crer que exista uma associação direta entre TARV e dislipidemia, um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular.^{5,16}

A prevalência da síndrome de lipodistrofia, descrita inicialmente em 1998,^{14,15} varia de 11 a 83% em estudos transversais.^{17,18} As modificações corporais estão associadas tanto com acúmulo (lipohipertrofia) quanto com perda (lipoatrofia) na gordura corporal, que podem ocorrer isoladas ou em conjunto. Na lipohipertrofia, pode haver aumento da circunferência abdominal (omental, mesentérico e retroperitoneal), aumento das mamas em mulheres e acúmulo de gordura em região dorsocervical (giba de búfalo). A lipoatrofia, que está mais relacionada aos ITRN (principalmente aos análogos timidínicos), inclui a perda de tecido adiposo subcutâneo na região glútea, braços e pernas, acompanhada de proeminência vascular em membros superiores e inferiores, diminuição do coxim gorduroso temporal e periorbital, com afinamento da face e surgimento de dupla prega nasolabial.¹⁹⁻²²

As modificações corpóreas geralmente se associam com alterações nos lípides plasmáticos e com a síndrome metabólica. Pode haver um aumento do colesterol total, da fração de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e dos triglicerídeos,^{23,24} que estão associados com um perfil que favorece a aterogênese.^{25,26} Na síndrome metabólica ocorre resistência periférica e hepática à insulina, com ou sem o desenvolvimento de hiperglicemia. Menos freqüentemente, intolerância à glicose e diabetes melito tipo II podem ser diagnosticados.^{27,28}

Fisiopatologia da Dislipidemia Secundária à Terapia Anti-Retroviral

A etiologia da síndrome de lipodistrofia ainda não está totalmente elucidada. Todavia, permanecem hipóteses que tentam explicar a sua gênese, através de mecanismos distintos para a ação dos IPs e dos ITRN. No entanto, contribuições individuais da infecção, agentes anti-retrovirais específicos, fatores genéticos e mudanças associadas com a idade devem ser considerados.¹³

Antes do uso dos medicamentos anti-retrovirais de forma combinada, o aumento dos triglicerídeos, devido em parte à diminuição da depuração da lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL-C) e à redução da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) na circulação, já era descrito em indivíduos com HIV/AIDS.²⁹ As alterações do metabolismo lipídico causadas pelo próprio vírus e os mecanismos responsáveis poderiam ser produzidos por fatores inflamatórios envolvidos na resposta imunológica à infecção.²⁹⁻³²

Várias teorias têm sido propostas para explicar o efeito dos IPs sobre a dislipidemia, embora, individualmente, nenhuma delas explique todos os aspectos destas alterações. Os IPs podem afetar várias vias metabólicas e são, etiologicamente, associados ao desenvolvimento de dislipidemia, resistência à insulina e lipohipertrofia. Carr e colaboradores propuseram uma teoria baseada no achado de homologia estrutural molecular entre o sítio catalítico da protease do HIV-1 e duas proteínas humanas envolvidas no metabolismo lipídico, a proteína ligadora do ácido retinóico citoplasmático tipo I (CRABP-1 – *Cellular Retinoic Acid Binding Protein 1*) e proteína relacionada ao receptor da lipoproteína de baixa densidade (LDL-R). Assim, os IPs inibiriam etapas do metabolismo lipídico, dependendo provavelmente da expressão gênica dos receptores envolvidos.¹⁴ A analogia encontrada na seqüência de aminoácidos da protease do HIV-1 foi de 63% com a região que incorpora o sítio de ligação do lipídio com o LDL-R e de 58% com a região terminal da CRABP-1.¹⁴ Os IPs ligados ao CRABP-1 parecem diminuir a ativação do receptor do ácido 9-cis retinóico e a dimerização com o receptor ativado por proliferadores do peroxissoma γ (PPAR γ – *Peroxisome Proliferator Activated-Receptor Gamma*), que têm papel fundamental na diferenciação dos adipócitos e na apoptose dessas células, além de melhorar a

sensibilidade periférica à insulina. Essas alterações levariam às hiperlipidemias e à liberação de lipídios na circulação.¹⁴

A inibição da atividade da lipase lipoprotéica plasmática, após a introdução dos IPs, que se ligam ao LDL-R, é outro dos mecanismos propostos. A dificuldade na captação hepática do quilomícron e a depuração de triglicerídeos pelo complexo lipoproteína lipase-LRP endotelial, por sua vez, implicaria numa menor captação dos triglicerídeos pelo fígado e clivagem destes a ácidos graxos e glicerol.¹⁴ Entretanto, esta hipótese não foi confirmada.^{33,34}

Fatores que aumentam a atividade da proteína de ligação ao elemento regulador do esterol 1 (SREBP-1 - *Sterol Regulatory Element Binding Protein 1*) poderiam levar ao aumento da lipogênese e ao aumento na produção de VLDL-C. Experimentos em animais com ritonavir demonstram um aumento na produção de VLDL-C, o qual foi mais marcante na presença de dieta rica em gordura.³⁵ Além disso, o ritonavir não teve efeito sobre a depuração de lipoproteína na circulação e na expressão de enzimas responsáveis pela síntese de triglicerídeos.³⁵ Entretanto, foi observado um aumento significativo nos níveis hepáticos de apolipoproteína B (Apo B).³⁵ Isto leva à hipótese de que o aumento nos triglicerídeos ocasionado pelo ritonavir seja devido ao aumento na produção hepática de lipoproteína, por inibição da degradação mediada pelo proteossoma da Apo B e SREBP-1 no fígado.³⁶

Da mesma forma, a predisposição genética pode explicar, em parte, a variabilidade entre pacientes em relação aos efeitos dos IPs sobre o metabolismo dos lipídios. Alguns indivíduos quando expostos ao ritonavir podem ter elevações significativas nos níveis plasmáticos de triglicerídeos; enquanto que em outros este aumento não ocorre.³⁷⁻³⁹ No entanto, os genes envolvidos nestes fenômenos ainda não são conhecidos.

Por outro lado, a classe dos ITRN também pode estar associada com o desenvolvimento da dislipidemia. Os ITRNs (principalmente os análogos timidínicos, estavudina e zidovudina) diminuem a síntese do DNA mitocondrial através da inibição do DNA polimerase gama.^{40,41} Em consequência há uma depleção do DNA mitocondrial, deficiência enzimática, fosforilação oxidativa e indução de apoptose dos adipócitos subcutâneos.⁴²

Doença Aterosclerótica na Infecção pelo HIV e AIDS

Com a introdução da TARV, houve redução significativa na letalidade dos pacientes e aumento substancial na sobrevida. Em compensação, novos desafios se sobrepõem na assistência às pessoas com HIV/AIDS: os efeitos adversos dos medicamentos, as interações bioquímicas e fisiopatológicas, a efetividade e a eficácia dos tratamentos considerando-se as comorbidades e as co-infecções, os aspectos psíquicos e sociais, que também afetam o estado nutricional. A síndrome consumptiva,^{43,44} que foi a alteração clínica mais comum até a introdução dos IPs, cedeu lugar às alterações na distribuição da gordura corporal e alterações metabólicas, incluindo resistência à insulina e dislipidemia.^{4,13}

Atualmente, com o caráter crônico da doença e seu tratamento, os distúrbios metabólicos em pessoas que vivem com HIV/AIDS são motivo de crescente desafio e investigação devido ao fato de aumentarem o risco de doenças cardiovasculares. Vários são os estudos que procuram relacionar a TARV combinada em pessoas HIV-positivo com aumento de eventos coronarianos, quando comparados com a população HIV-negativo; porém, os resultados não são consensuais.^{5,45-48}

Aterosclerose prematura foi descrita em pessoas infectadas pelo HIV logo após a introdução da TARV. A observação foi suportada por um estudo de autópsias, que

verificou um aumento significativo de placas ateroscleróticas nas últimas duas décadas nas pessoas em TARV.⁴⁹ Numa análise retrospectiva, Rickerts e colaboradores⁴⁵ relataram um aumento quatro vezes maior na incidência anual de infarto agudo do miocárdio (IAM) entre portadores de HIV após tratamento com TARV baseada em IPs quando comparada com o período pré-TARV (3,41/1000 e 0,86/1000 pacientes, respectivamente). Esses achados foram confirmados por Holmberg e colaboradores entre os anos de 1993 e 2002.⁴⁶

Nos últimos anos, foram divulgados os resultados de diversos estudos^{11,48,50-52} observando uma maior incidência de efeitos adversos cardiovasculares nas pessoas em TARV, que pode estar relacionada com a dislipidemia e com a duração da terapêutica com anti-retrovirais.^{50,51} Embora o benefício clínico do tratamento da dislipidemia induzida pela terapêutica anti-retroviral não tenha sido demonstrado, os investigadores são consensuais em considerar que a avaliação e o tratamento das dislipidemias devem ser incluídos na prática clínica habitual das pessoas infectadas com HIV.

O maior estudo sobre epidemiologia cardiovascular até hoje realizado com indivíduos HIV-positivo em TARV é o *Data Collection on Adverse Effects of Anti-Retroviral Drugs* (DAD). O objetivo principal deste estudo foi determinar se a exposição à TARV está independentemente associada ao risco de IAM. Foi demonstrado um risco relativo aumentado de IAM de 1,26 (26% maior) por ano de exposição à TARV combinada nos primeiros quatro a seis anos, após ajustes para outros fatores de risco de doença coronariana. Do mesmo modo, risco semelhante foi também observado para acidente vascular cerebral, embora a taxa absoluta de eventos tenha sido relativamente baixa (3,5 por 1.000 pessoas/ano). Porém, a prevalência dos fatores de risco tradicionais para doença coronariana foi alta (56,2% de tabagismo, 45,9% de dislipidemia, 7,2% de hipertensão e 2,8% de diabetes melito).⁵ Apesar de a proporção de

indivíduos com dois ou mais fatores de risco cardiovasculares ter aumentado de 34,6% para 42,4% entre dezembro de 1999 e janeiro de 2004, quando são realizados ajustes para mudanças em fatores de risco cardiovascular ocorre uma redução substancial no risco de IAM. Isto pode ser reflexo de intervenções com agentes para a redução de lipídios, aconselhamento nutricional ou modificações nos esquemas anti-retrovirais.⁵³ Mais recentemente, o mesmo grupo mostrou que, em sete anos de acompanhamento, 345 indivíduos em uso de TARV apresentaram IAM, a taxa relativa aumentou em 16% por ano de exposição à terapia e a incidência em 3,7 por 1.000 pessoas/ano, demonstrando, ainda, que a utilização de IPs constitui num fator de risco independente.⁵⁴

O estudo de Triant e colaboradores⁴⁸ também mostrou uma associação significativa entre a infecção pelo HIV e o risco de IAM, com uma incidência duas vezes maior nos indivíduos HIV-positivo independente do uso de TARV. Fatores de risco cardiovascular tradicionais, como dislipidemia, diabetes e hipertensão também foram mais comuns nestes indivíduos.⁴⁸ Em análise preliminar, Klein e colaboradores observaram um risco relativo para IAM ajustado por idade de 1,16 por ano de exposição a IPs, o mesmo encontrado no estudo DAD.^{53,55} A indicação de medicamentos para redução de lipídios cresceu de menos de 1% em 1997 para 6% em indivíduos que não recebiam TARV e para 29% em indivíduos tratados com IPs, em 2005.⁵⁵

O *HIV Outpatient Study* (HOPS)⁵⁶ teve início em 1993 e foram avaliados, até o momento, 1.807 pacientes, 57 dos quais apresentaram evidências de doenças cardiovasculares (IAM, doença vascular periférica, doença coronariana sem IAM ou acidente vascular encefálico). Na coorte HOPS, o número de casos de IAM atingiu pico entre 2000 e 2002, em decréscimo desde então. Fatores de risco cardiovasculares tradicionais como idade, hiperlipidemia preexistente, diabetes melito e baixos níveis de

HDL-C foram associados ao risco de IAM. Ao contrário do estudo DAD, não foi observada relação entre os medicamentos anti-retrovirais e risco cardiovascular. No entanto, incluíram no seu modelo de risco as alterações lipídicas, que podem ser afetadas pelos IPs. No DAD, quando as alterações lipídicas foram incluídas no modelo, o risco cardiovascular atribuído aos IPs diminuiu, sugerindo que parte do risco pode ser explicada por alterações lipídicas associadas.⁵⁴

Com o objetivo de estimar e relacionar o risco de eventos cardiovasculares em 10 anos com o tempo de exposição à TARV, o escore de Framingham foi aplicado na coorte do DAD. A incidência do primeiro evento cardiovascular aumentou com o tempo de exposição (risco relativo por ano da exposição: 1,26; 95%, IC: 1,15 a 1,38). Nestes indivíduos, os números observados de IAM são semelhantes ou maiores que os números previstos pelo escore de Framingham: 9 observados e 5,5 eventos preditos (para 1 ano); 14 e 9,8 (para 1 a 2 anos); 22 e 14,9 (para 2 a 3 anos); 31 e 23,2 (para 3 a 4 anos); e 47 e 37 para mais que 4 anos de exposição à TARV. Em pacientes que não receberam TARV, o número observado foi menor (3 observados e 7,6 preditos).⁵⁷ Estes dados estão de acordo com os achados de Bergersen e colaboradores,⁵⁸ que descreveram uma prevalência duas vezes maior de risco coronariano em indivíduos tratados com TARV quando comparado com o grupo não tratado e o grupo controle (12%, 6%, 5%, respectivamente). Entre os fatores de risco observados, a prevalência de níveis mais elevados de colesterol total e reduzidos de HDL-C foram maiores no grupo de pacientes HIV tratados do que nos controles (36%, 9% e 22%, respectivamente).

No Estudo de Estratégias para Abordar a Terapia Anti-Retroviral (SMART – *Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy*),⁵⁹ os indivíduos foram randomizados para continuar com a TARV ou para interromper temporariamente o seu tratamento quando a contagem de células CD4 fosse superior a 350 células/mm³, e para

recomeçá-lo quando baixasse para 250 células/mm³. Este estudo foi prematuramente interrompido pela alta incidência de desfechos sólidos desfavoráveis no grupo com interrupção guiada por CD4. Os indivíduos no grupo de interrupção do tratamento apresentaram maior incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Dada à impressão geral de que a TARV está associada com maior risco de doença cardiovascular, seria de se esperar que houvesse uma diminuição desses eventos. No entanto, o risco relativo dessas complicações foi 1,5 vezes maior em pacientes no grupo de interrupção do tratamento em comparação com os do grupo em terapia contínua. Dentre as classes de medicamentos associadas com doença cardiovascular, aqueles com um regime que incluía um inibidor da transcriptase reversa não-análogo aos nucleosídeos (ITRNN) foram duas vezes mais propensos a sofrer um evento cardiovascular do que aqueles com um IP.⁵⁹ Isto reforça a hipótese na qual o próprio HIV é considerado como fator de risco para doença cardiovascular.

Em contraposição, Bozzette e colaboradores⁴⁷ avaliaram retrospectivamente 36.766 indivíduos HIV-positivo em uso de TARV, entre 1993 e 2001, no que diz respeito à mortalidade geral, mortalidade específica por eventos cardiovasculares e cerebrovasculares e taxas de internação hospitalar. As admissões hospitalares por doenças cérebro e cardiovasculares e a incidência de mortes diminuíram (1,7 para 0,9%; 21,3 para 5,0% de 1995 para 2001, respectivamente). Não encontraram associação significativa entre o uso de qualquer classe de anti-retrovirais e a incidência de eventos durante este período. Entretanto, a prescrição de agentes hipolipemiantes aumentou, gradativamente, de 61 usuários em 1990, 140 em 1995 para 2.417 em 2001.⁴⁷ Além de ser uma análise retrospectiva, o estudo apresenta como principal limitante o fato de o hospital onde foi realizado o estudo não ter um serviço de referência para doenças cardiovasculares.

Em resumo, os achados são consistentes em sugerir que a incidência de eventos cardiovasculares aumenta em paralelo ao tempo de exposição medicamentosa, e que o aumento no risco de IAM pode ser explicado, em parte, pelos fatores de risco convencionais induzidos pela TARV. Assim, os indivíduos HIV-positivo parecem ser suscetíveis a doenças crônicas e afecções relacionadas a fatores de risco comuns à população em geral, e condições relacionadas ao HIV ou ao seu tratamento são fatores de risco adicionais.

Incidência de Dislipidemia na Infecção pelo HIV e AIDS

O primeiro estudo epidemiológico a associar um fator de risco a doenças cardiovasculares foi realizado na década de 50, em que foram relacionados os hábitos alimentares da população, evidenciando o colesterol como um dos principais marcadores da doença arterial coronariana.⁶⁰ Desde então, diversos estudos vêm confirmando a importância dos fatores de risco na patogênese das doenças cardiovasculares, sugerindo que ela pode ser evitada com o controle dos fatores de risco modificáveis, tais como, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo e dislipidemia.⁶¹⁻⁶⁷ Da mesma forma, o *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines* (NCEP), a *American Heart Association* e a Sociedade Brasileira de Cardiologia têm salientado as implicações da obesidade, da inatividade física e da dieta no risco cardiovascular.⁶⁸⁻⁷⁰

No Brasil, a hiperlipidemia é um dos fatores de risco de maior magnitude para o desenvolvimento de doença arterial coronariana, acompanhada de hipertensão arterial, tabagismo, diabetes melito, obesidade, sedentarismo, acúmulo de gordura abdominal, estresse psicossocial e dieta pobre em frutas e vegetais.⁷¹ A média dos níveis séricos de colesterol total da população brasileira está próxima do limite superior aceitável como

normal pelo NCEP (183 ± 40 mg/dl), sendo que em 32% dessa população os níveis são superiores (> 200 mg/dl) e em 9% os níveis estão acima dos considerados como limítrofes (> 239 mg/dl). Os níveis mais elevados de colesterolemia foram observados nas faixas etárias mais altas e na população do extremo sul do país.⁷²

Antes da TARV, a principal alteração metabólica encontrada era a síndrome consumptiva, uma desnutrição protéico-energética, caracterizada pela depleção de massa magra e de gordura.⁷³ A patogênese da desnutrição protéico-energética era multifatorial e os tratamentos nutricionais eram, em sua maior parte, ineficazes se não houvesse estabilização da doença. A introdução da TARV trouxe resultados notáveis¹ na redução da incidência de desnutrição grave e progressiva. As modificações desfavoráveis no perfil lipídico, com redução nos níveis de HDL-C e discreta elevação nos níveis de triglicerídeos, também ocorriam na doença avançada devido a alterações nas citocinas inflamatórias,²⁹ fenômeno também encontrado em outros distúrbios inflamatórios crônicos não causados pelo HIV.

Entretanto, as modificações dos lipídios plasmáticos são mais frequentes e acentuadas nas pessoas que recebem TARV com os IPs.^{74,75} Da mesma forma, elevações dos níveis de triglicerídeos têm sido também associadas, ao uso do efavirenz, um ITRNN.⁷⁶ De acordo com a literatura, as anormalidades no perfil lipídico ocorrem após o início da TARV, regularmente entre o terceiro e o sexto mês, mas o seu aparecimento pode ser mais precoce em regimes contendo IPs.^{4,31,77-81}

O papel pró-aterogênico das alterações no metabolismo lipídico está bem documentado, e está associado com um maior risco de eventos cardiovasculares em pacientes infectados pelo HIV expostos à TARV.^{5,16} Os estudos epidemiológicos em pacientes HIV-positivo em uso de medicamentos registram prevalências de dislipidemia que oscilam de 30% a 80%, incluindo hipertrigliceridemia na maioria dos casos (40% a

80%), seguida por hipercolesterolemia (10 a 50%).^{4,17,82,83} Esta dispersão deriva da falta de uniformidade para os critérios utilizados para a definição de dislipidemia nesse grupo e dos diferentes fármacos implicados em cada estudo.⁴

Evidências laboratoriais sugerem importante papel dos IPs na gênese das alterações do metabolismo dos lipídios. A prevalência de dislipidemia é significativamente maior nos indivíduos expostos a IPs do que nos não expostos.^{17,78,79,84} Na terapia com IPs, a hipertrigliceridemia pode ser extrema, particularmente quando o ritonavir⁸⁵ faz parte do esquema proposto.⁸⁶ Por outro lado, mudanças nos níveis lipídicos também têm sido observadas durante a terapia com os ITRN⁸⁷ e com os ITRNN.⁸⁸ Quando comparados indivíduos expostos e não expostos a TARV os níveis plasmáticos de triglicerídeos, colesterol total, LDL-C e HDL-C são maiores nos indivíduos em uso de TARV.⁸⁹

No estudo observacional descritivo de Rimolo e colaboradores⁹⁰ os indivíduos em uso de IPs e ITRN apresentaram aumento nos níveis de colesterol total, triglicerídeos e LDL-C, e uma diminuição nos níveis de HDL-C (de 193 mg/dl para 247 mg/dl; de 240 mg/dl para 521 mg/dl; de 111 mg/dl para 135 mg/dl; de 38 mg/dl para 33 mg/dl, respectivamente). Aqueles em uso de ITRN e ITRNN apresentaram aumento nos níveis de colesterol total (de 203 mg/dl para 253 mg/dl) e, quando o regime terapêutico dos ITRN era constituído por zidovudina e lamivudina, houve aumento dos níveis de HDL-C, enquanto que quando o regime terapêutico dos ITRN era constituído por estavudina e lamivudina, houve diminuição dos níveis de HDL-C, o que mostra uma ação mais deletéria da estavudina sobre o metabolismo lipídico. Os indivíduos em uso da associação de IPs, de ITRN e de ITRNN apresentaram aumento nos níveis de triglicerídeos e redução nos níveis de HDL-C (de 221 para 589 e de 37 para 21, respectivamente).

A dislipidemia tem se apresentado como um freqüente problema entre os pacientes infectados pelo vírus do HIV em tratamento com anti-retrovirais. Há, ainda, muitas perguntas a serem respondidas em relação à sua etiologia, conseqüências, tratamento e mesmo prevenção. Com os dados disponíveis até o momento, a abordagem da dislipidemia nesse grupo é feita de forma semelhante à da população geral,⁴ porém estas recomendações não encontram base em ensaios clínicos randomizados com pacientes portadores de HIV-1.

Modificação no Estilo de Vida e Dislipidemia na Infecção pelo HIV e AIDS

Evidências científicas a respeito do efeito da dieta indicam que uma ingestão energética limitada procedente de gorduras e açúcares simples, a substituição de gordura saturada e *trans* por gordura insaturada, o aumento do consumo de frutas, legumes e verduras, assim como cereais integrais, nozes e similares conferem significativos benefícios para a saúde da população em geral.^{68,91-95} Assim, o equilíbrio energético para o controle de peso, uma dieta balanceada nutricionalmente e atividade física regular são componentes de um estilo de vida saudável.

A transição nutricional integra os processos de transição demográfica e epidemiológica de forma complexa, multidirecional e não linear, caracterizando-se por modificações seqüenciais no padrão de nutrição e de consumo da população, como conseqüência das transformações econômicas, sociais, demográficas e sanitárias. As pesquisas epidemiológicas têm demonstrado o efeito sinérgico das modificações do estilo de vida, como hábitos alimentares “saudáveis” que proporcionam uma proteção contra o desenvolvimento de várias doenças crônicas não-transmissíveis, incluindo doenças cardiovasculares,^{68,95} hipertensão arterial sistêmica,^{95,96} diabetes melito,⁹⁷ obesidade,⁶⁸ dislipidemia.^{68,95}

A efetividade do aconselhamento dietético individualizado e o efeito modulador da dieta no tratamento das dislipidemias estão bem documentados em indivíduos HIV-negativo, com os benefícios das dietas Fase I e Fase II baseadas no NCEP.^{98,99} Da mesma forma, porém em estudos não controlados em indivíduos HIV-positivo, as intervenções com orientação dietética e exercício físico reduziram os níveis de colesterol e triglicerídeos (de 11% a 18% e de 21% a 25%, respectivamente).^{86,100} Mais recentemente, ensaios clínicos randomizados, mas pequenos e de curta duração não confirmaram esta hipótese.^{101,102}

Nosso grupo, ao estudar o condicionamento físico e dieta com baixos teores de lipídios e seus efeitos favoráveis em indivíduos HIV-positivo com dislipidemia e lipodistrofia, não encontrou mudanças consistentes nos níveis de lipídios plasmáticos. Contudo o estudo teve curta duração e abordou fundamentalmente o exercício aeróbico como intervenção terapêutica.¹⁰¹ Fitch e colaboradores¹⁰² avaliaram se modificações no estilo de vida poderiam ter efeito benéfico sobre fatores de risco cardiovascular em pacientes tratados com anti-retrovirais e manifestações da síndrome metabólica. O estudo randomizou 34 indivíduos HIV-positivo com síndrome metabólica, segundo a definição do NCEP, para seis meses de aconselhamento nutricional e exercícios moderados ou para nenhuma intervenção. Apesar da melhora no condicionamento físico, na medida da circunferência abdominal e nos hábitos alimentares, os pacientes no grupo que alterou o estilo de vida não apresentaram melhoras significativas, após seis meses, em aferições de lipídios plasmáticos em comparação com o grupo controle.

A quantidade de fibras, álcool e gorduras na dieta podem desempenhar um papel importante na lipodistrofia associada ao HIV, para problemas metabólicos derivados da infecção e do efeito dos anti-retrovirais. Apesar de existirem ainda incertezas sobre a etiopatogenia da lipodistrofia, Hadigan e colaboradores sugerem que

mudanças dietéticas podem ser benéficas e que os hábitos alimentares podem estar associados ao metabolismo e à composição corporal em pessoas HIV-positivo com lipodistrofia.¹⁰³ Componentes modificáveis da dieta, tais como gordura saturada, poliinsaturada e monoinsaturada, fibra e álcool, foram diretamente associados à resistência à insulina e à hipercolesterolemia, enquanto que dieta rica em fibra foi inversamente associada.^{103,104} Além disso, quantidades elevadas de álcool foram relacionadas a níveis elevados de LDL-C. Estas associações foram independentes da idade, do sexo, da distribuição da gordura corporal e do tempo de exposição aos IPs.¹⁰³ Em contraposição, o estudo transversal de Betterham e colaboradores não demonstrou associação significativa entre o consumo de gordura na dieta e níveis elevados do perfil lipídico.¹⁰⁵

Barrios e colaboradores¹⁰⁶ avaliaram prospectivamente, em apenas um grupo, a eficácia da dieta com menor teor de lipídios na redução dos níveis de colesterol e triglicerídeos em 230 indivíduos portadores do HIV (66% com lipodistrofia, 40% somente hipercolesterolemia, 7% somente hipertrigliceridemia e 53% ambos). A TARV administrada incluiu dois ITRN mais um IP (47%) ou um ITRNN (50%) ou outro ITRN (3%). Os indivíduos com boa adesão à dieta tiveram uma redução de 11% e 10% nos níveis de colesterol e 12% e 23% nos níveis de triglicerídeos em 3 e 6 meses, respectivamente. Boa adesão à dieta também foi associada com perda significativa de peso. A redução nos níveis de colesterol e triglicerídeos foi maior nos indivíduos que estavam com tratamentos baseado em IPs e em 6 meses. Os níveis de colesterol reduziram 13 e 22% e os níveis de triglicerídeos 15 e 49% em 3 e 6 meses, respectivamente. A adesão à dieta pode, também, resultar em uma redução significativa nos níveis de triglicerídeos, sem comprometer o estado nutricional dos pacientes. Contudo, menos da metade dos pacientes relataram boa adesão dietoterápica.

O aumento no consumo de proteínas totais de alto valor biológico, gordura *trans*, e a redução do consumo de fibra solúvel, assim como em indivíduos HIV-negativo, pode contribuir para a dislipidemia em indivíduos HIV-positivo em uso de TARV. O estilo de vida (tabagismo, exercícios, dieta e perfil lipídico) de 51 pessoas HIV-positivo expostas a IPs, foi investigado em um estudo transversal. Nos homens, as concentrações médias do colesterol total, HDL-C, triglicerídeos e não-HDL-C foram 212 ± 70 , 35 ± 7 , 325 ± 230 e 169 ± 44 mg/dl, respectivamente. A dieta relatada foi rica em colesterol (390 ± 212 mg) e em percentual energético de gorduras saturadas ($12,2 \pm 3,3\%$) e *trans* ($2,4 \pm 1,2\%$), e pobre em fibras solúveis ($6,9 \pm 2,3$ g). O percentual do consumo energético de proteínas totais e de alto valor biológico foi positivamente relacionada aos níveis de colesterol total, triglicerídeos e não-HDL-C; a gordura *trans* foi positivamente relacionada aos triglicerídeos, e a fibra solúvel foi negativamente relacionada ao não-HDL-C. O exercício aeróbico (67% dos homens) tendeu a estar associado com o aumento no HDL-C ($r = 0,30$; $p = 0,07$).¹⁰⁷

Os resultados dos estudos abordados sugerem que indivíduos HIV/AIDS possam obter benefícios na função cardiovascular, assim como antropométrica e na qualidade de vida, como consequência de uma mudança no estilo de vida com reeducação alimentar e atividade física. Entretanto, o tratamento dietético para hiperlipidemia em indivíduos HIV/AIDS tem sido pouco avaliado e nem sempre há uma melhora significativa nos níveis lipídicos.^{100,101,106} Há uma grande variação entre os resultados dos estudos, embora na população em geral, a resposta às dietas hipolipídicas também seja altamente variável. Ela depende da adesão ao tratamento dietoterápico e de fatores biológicos. As razões mais frequentes, responsáveis pela pobre adesão às dietas prescritas, dizem respeito às dificuldades na mudança dos hábitos alimentares e ao inadequado conhecimento e entendimento dos aconselhamentos dietéticos recebidos.

O estado nutricional de indivíduos infectados com HIV prevê fortemente o seu estado funcional e sobrevivência ao longo do tempo. O manejo dos indivíduos HIV-positivo com dislipidemia, assim como dos HIV-negativo, necessita ser específico e individualizado. Atualmente as recomendações do *Adult AIDS Clinical Trials Group* (ACTG),⁴ baseadas no NCEP devem ser seguidas para a prevenção e manejo das dislipidemias secundárias a TARV em indivíduos portadores de HIV. Estas diretrizes são baseadas em primeiro adequar a quantidade de exercício físico e uma dieta balanceada,⁴ contudo esta abordagem não dispõe, até o momento, de comprovação de eficácia baseada em ensaios clínicos randomizados.

Ômega 3 e Dislipidemia na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Desde a constatação, em 1976, de que a baixa incidência de eventos isquêmicos nos esquimós da Groenlândia poderia ser decorrente do alto consumo de peixe, estudos têm sido realizados com a finalidade de comprovar tal fato.¹⁰⁸ No entanto, há poucos estudos em indivíduos na população HIV-positivo. A suplementação com óleo de peixe (ômega 3), exercício e dieta foram comparados em pacientes HIV-positivo que apresentavam níveis de triglicerídeos maiores que 200 mg/dl. Após 16 semanas de acompanhamento, não houve diferença significativa na redução dos níveis de triglicerídeos entre os grupos. Porém, tanto no grupo que recebeu ômega 3, quanto no grupo dieta e exercício houve um aumento nos níveis de LDL-C (22% vs 18%, respectivamente).¹⁰⁹

Gerber e colaboradores¹¹⁰ randomizaram 100 pacientes HIV-positivo com hipertrigliceridemia (definida como triglicerídeos > 400 mg/dl) para receber fenofibrato ou óleo de peixe durante oito semanas. A resposta ao tratamento foi definida como uma diminuição nos triglicerídeos para \leq 200 mg/dl. Os indivíduos que responderam

continuaram o tratamento que recebiam. Mas, caso não houvesse resposta após as oito semanas, o segundo agente era acrescentado ao tratamento inicial e a resposta avaliada novamente após oito semanas de terapia combinada. A proporção de indivíduos que alcançaram níveis de triglicerídeos preconizados com um dos dois agentes foi baixa: 8,5% com óleo de peixe e 16,7% com fenofibrato. Também não houve diferença estatisticamente significativa entre a resposta com fenofibrato em comparação com o óleo de peixe. Quando ambos os agentes foram oferecidos aos indivíduos que não responderam, 22% a mais atingiram os níveis predeterminados de triglicerídeos. E assim como no estudo de Wohl e colaboradores os níveis de LDL-C aumentaram.^{109,110}

Indivíduos HIV-positivo com níveis de triglicerídeos acima de 300 mg/dl foram randomizados para um estudo cruzado (n = 122) em que todos receberam orientação nutricional no início. Se o nível de triglicerídeos permanecesse acima de 200 mg/dl após quatro semanas, eram randomizados para receber óleo de peixe ou óleo de parafina como controle. Na oitava semana, os pacientes que receberam óleo de peixe apresentaram uma redução média de 25% nos níveis de triglicerídeos em comparação a um aumento de 1% naqueles que receberam o óleo de parafina. Os pesquisadores também analisaram outros parâmetros que podem ser clinicamente relevantes, como o número de pacientes em que houve normalização do nível de triglicerídeos (22% no grupo do óleo de peixe e 6% no grupo do óleo de parafina) e o número de pacientes que apresentaram redução de pelo menos 20% dos triglicerídeos (cerca de 60% no grupo do óleo de peixe e 33% no grupo do óleo de parafina).¹¹¹ Esse último resultado sugere que a orientação nutricional continua sendo importante para essa população.

Embora o uso de óleo de peixe ou de ácidos graxos poliinsaturados ômega 3, venha sendo bastante abordada em pessoas com hipertrigliceridemia, ainda não foi amplamente estudado em pacientes com infecção pelo HIV.

Terapia Medicamentosa e Dislipidemia na Infecção pelo HIV e AIDS

A terapia medicamentosa torna-se necessária quando mudanças no estilo de vida não são efetivas em diminuir os níveis de lipídios. Os agentes de primeira escolha são representados pelas estatinas para a diminuição do colesterol total ou LDL-C e fibratos (principalmente genfibrozil, fenofibrato e bezafibrato) para concentrações elevadas nos níveis de triglicerídeos.⁴ No entanto, o ideal seria evitar ao máximo o uso destes medicamentos, pois estão associados com eventos adversos, potenciais interações medicamentosas com os medicamentos anti-retrovirais e aumento nos custos.

Henry e colaboradores⁸⁶ investigaram o efeito de genfibrozil e atorvastatina em comparação a dieta e exercício em indivíduos HIV-positivo hipertrigliceridêmicos. Dieta e exercício diminuíram os níveis de colesterol total e triglicerídeos em 11 e 21%, respectivamente, enquanto que genfibrozil em combinação com atorvastatina reduziram os níveis de colesterol total e triglicerídeos em 30% e 60%, respectivamente. Entretanto, neste estudo o tratamento não foi randomizado e os níveis lipídicos basais eram significativamente menores no grupo que recebeu dieta e exercício.⁸⁶ Da mesma forma, Miller e colaboradores demonstraram que genfibrozil e dieta (baixa gordura saturada) diminuíram os níveis séricos de triglicerídeos em 120 mg/dl, quando comparando com dieta ($p = 0,08$).¹¹² Moyle e colaboradores¹¹³ demonstraram que, após 24 semanas, pacientes hipercolesterolêmicos recebendo IPs tratados com pravastatina e recebendo orientação nutricional reduziram significativamente os níveis de colesterol total (17,3%) enquanto orientação nutricional reduziu em 4% ($p = 0,51$).

Para avaliar a eficácia dos fibratos (bezafibrato, genfibrozil e fenofibrato) e das estatinas (pravastatina e fluvastatina) no manejo da hiperlipidemia secundária a administração de TARV baseada em IPs, Calza e colaboradores¹¹⁴ acompanharam 288 indivíduos dislipidêmicos submetidos à dieta hipolipemiante e atividade física. No final

de pelo menos três meses, 61% dos indivíduos responderam à dieta e 106 (39%) que não tiveram seus níveis lipídicos reduzidos foram randomizados para tratamento hipolipemiante medicamentoso. O perfil lipídico foi avaliado antes de iniciar a terapia e subsequente em 3, 6, 9 e 12 meses. Os indivíduos tratados com fibratos tiveram uma redução de 41% e 23%, nos níveis de triglicerídeos e colesterol total, respectivamente, após seis meses de tratamento e 41% e 22% em um ano, enquanto o LDL-C diminuiu em 23% e o HDL-C aumentou em 20%. Enquanto que no grupo estatina reduziu em 36% e 27% os níveis de triglicerídeos e colesterol total em 6 meses e 34% e 25% em um ano, o LDL-C reduziu em 26% e o HDL-C aumentou em 24%.

Recentemente, 138 pacientes foram avaliados durante 12 meses quanto à eficácia da troca de IPs para ITRNN (nevirapina ou efavirenz) ou hipolipemiantes (fibrato e estatina). No final do seguimento, houve uma redução nos níveis de triglicerídeos de 25% no grupo com nevirapina, 9% no grupo com efavirenz, 41% com pravastatina e 47% com bezafibrato, com uma diferença significativa entre os grupos que realizaram a troca versus os que receberam hipolipemiantes. Resultados semelhantes foram encontrados em relação aos níveis de colesterol total e LDL-C. Este estudo mostrou que, na hiperlipidemia mista associada à TARV combinada e não-responsiva a modificações no estilo de vida, o tratamento com fibrato e estatina foi mais efetivo no manejo do que a troca do IP para o ITRNN.¹¹⁵

Na população brasileira foi analisada a variação do perfil lipídico antes e após o início de IP. Foi encontrado aumento médio de 31% nos níveis de colesterol total e de 146% nos níveis de triglicerídeos. Neste mesmo estudo, treze pacientes com hipertrigliceridemia persistente após dieta foram submetidos a tratamento com fenofibrato. Foi observada queda de 6,6% do nível de colesterol total e de 45,7% dos níveis de triglicerídeos.¹¹⁶ Recentemente, os mesmos pesquisadores, avaliaram o

comportamento do perfil lipídico, antes e após tratamento com bezafibrato, em 84 indivíduos que apresentavam hipertrigliceridemia persistente após dieta. Houve uma redução significativa nos níveis de triglicerídeos (de 640 mg/dl para 372 mg/dl; $p < 0,001$) e nos níveis de colesterol total (de 253 mg/dl para 228 mg/dl; $p < 0,01$).¹¹⁷

O tratamento medicamentoso para a dislipidemia em pessoas infectadas pelo HIV tratadas com TARV pode ser complexo, dadas as possíveis interações medicamentosas, a toxicidade, intolerância e a redução da adesão a esquemas terapêuticos com múltiplos medicamentos.^{4,86,118} O uso associado de fibratos não implica interações medicamentosas significativas com IPs, no entanto, com exceção da pravastatina, da fluvastatina, da rosuvastatina e da atorvastatina, o uso das estatinas é restrito pela interação farmacocinética na via de metabolização da isoenzima 3A4 do citocromo P450, que é inibida pelos IPs.^{4,119} Efavirenz, por outro lado, é um indutor do CYP3A4 e um inibidor de algumas isoenzimas CYP, incluindo o CYP3A4. Outros compostos que são substratos do CYP3A4 podem apresentar concentrações plasmáticas diminuídas quando co-administrados com efavirenz.¹²⁰

Os dados disponíveis sobre o controle da dislipidemia relacionada à TARV com hipolipemiantes trazem resultados aparentemente promissores quanto à utilização da terapia medicamentosa, contudo limitam-se a poucos estudos clínicos, a maioria deles observacionais, não-randomizados e não controlados com placebo, envolvendo um pequeno número de indivíduos e com curto período de acompanhamento.^{86,112,113,121} Os estudos avaliam fundamentalmente o perfil lipídico como desfecho substituto, que não é capaz de prever a eficácia em prevenir desfechos primordiais (mortalidade).

Conclusão

Dentre os avanços no conhecimento da infecção pelo HIV/AIDS destaca-se a evolução na TARV. O início foi marcado pelo uso de monoterapia, entre 1994 a 1996 consolidou-se a terapia dupla como padrão terapêutico e, a partir de 1996, a terapia tríplice. O Brasil segue a tendência observada nos países industrializados de mudanças qualitativas na abordagem clínica do indivíduo HIV-positivo. Estes avanços substanciais têm se mantido, porém, com o aumento da longevidade, as alterações tardias da infecção assumem um papel cada vez mais importante. As alterações nas concentrações dos lípides plasmáticos em direção a um perfil mais aterogênico podem significar maior risco de complicações cardiovasculares. A fisiopatologia das alterações metabólicas, bem como seus agentes causais, ainda não foi totalmente esclarecida, assim como consensos específicos para o tratamento das alterações metabólicas do HIV não estão disponíveis. Ensaios clínicos randomizados de longo prazo devem ser conduzidos para determinar se os valores desejáveis dos lípides e o papel de intervenções farmacológicas e não farmacológicas para esse grupo populacional são os mesmos que para a população geral.

Referências Bibliográficas

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
2. Marins JR, Jamal LF, Chen SY, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS* 2003;17:1675-82.
3. Tuboi SH, Brinkhof MWG, Egger M, et al. Discordant responses to potent antiretroviral treatment in previously naive HIV-1-infected adults initiating treatment in resource-constrained countries: the antiretroviral therapy in low-income countries (ART-LINC) collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:52-9.
4. Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003;37:613-27.
5. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003;17:1179-93.
6. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO). Report on the global AIDS epidemic 2006. Disponível em: http://www.unaids.org/en/HIV_data/2006GlobalReport/default.asp. Acesso em: 02/01/2007.
7. Bastos FI, Szwarcwald CL, Castilho EA. A epidemia de AIDS em São Paulo: subsídios da análise espacial. In: Ministério da Saúde, AIDS - Boletins Epidemiológicos, Brasília, Ano VIII, n. 03, 1995 b.
8. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Programa Nacional de DST e Aids. Boletim Epidemiológico AIDS ano III 2006;1. Disponível em: www.aids.gov.br. Acesso em: 02/01/2007.

9. Fauci AS. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science* 1988;239:617-22.
10. Hoyert DL, Arias E, Smith BL, et al. Deaths: final data for 1999. *Natl Vital Stat Rep* 2001;49:1-134.
11. Kuritzkes DR, Currier J. Cardiovascular risk factors and antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2003;348:679-80.
12. Fang CT, Chang YY, Hsu HM, et al. Life expectancy of patients with newly-diagnosed HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Q J Med* 2007;100:97-105.
13. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005;352:48-62.
14. Carr A, Sâmaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:51-8.
15. Carr A, Cooper DA. Lipodystrophy associated with an HIV-protease inhibitor. *N Engl J Med* 1998;339:1296.
16. The DAD Study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356:1723-35.
17. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353:2093-9.
18. Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifiro G, et al. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:465-71.
19. Miller KD, Jones E, Yanowski JA, et al. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998;351:871-5.
20. Safrin S, Grunfeld C. Fat Distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS* 1999;13:2493-505.

21. Wanke CA, Falutz JM, Shevitz A, et al. Clinical Evaluation and Management of Metabolic and Morphologic Abnormalities Associated with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* 2002;34:248-59.
22. Grunfeld C, Tien P. Difficulties in understanding the metabolic complications of acquired immune deficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003;37:S43-46.
23. Stein, J.H. Dyslipidemia in the era of HIV protease inhibitors. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45:293-304.
24. Asztalos BF, Schaefer EJ, Horvath KV, et al. Protease inhibitor-based HAART, HDL, and CHD-risk in HIV-infected patients. *Atherosclerosis* 2006;184:72-7.
25. Périard D, Telenti A, Sudre P, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation*, 1999;100:700-5.
26. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;104:257-62.
27. Grinspoon S. Mechanisms and strategies for insulin resistance in acquired immune deficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003;37:S85-90.
28. Gelato MC. Insulin and carbohydrate dysregulation. *Clin Infect Dis* 2003;36:S91-5.
29. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, et al. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1045-52.
30. Zangerle R, Sarcletti M, Gallati H, et al. Decreased plasma concentrations of HDL cholesterol in HIV-infected individuals are associated with immune activation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7:1149-56.
31. Periard D, Telenti A, Sudre P, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation* 1999;100:700-5.

32. Salas-Salvadó L, García-Lorda P. The metabolic puzzle during the evolution of HIV infection. *Clin Nutr* 2001;20:379-91
33. Mooser V, Carr A. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidaemia in HIV disease. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:313-19.
34. Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH, et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS* 2000;14:51-7.
35. Riddle TM, Kuhel DG, Woollett LA, et al. HIV protease inhibitor induces fatty acid and sterol biosynthesis in liver and adipose tissues due to the accumulation of activated sterol regulatory element-binding proteins in the nucleus. *J Biol Chem* 2001;276:37514-9.
36. Liang JS, Distler O, Cooper DA, et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nat Med* 2001;7:1327-31.
37. Grunfeld C, Doerrler W, Pang M, et al. Abnormalities of apolipoprotein E in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3734-40.
38. Lister RK, Youle M, Nair DR, et al. Latent dysbetalipoproteinaemia precipitated by HIV-protease inhibitors. *Lancet* 1999;353:1678.
39. Shahmanesh M, Jaleel H, DeSilva Y, et al. Protease inhibitor related type III hyperlipoproteinaemia is common and not associated with apolipoprotein-E E2/E2 phenotype. *Sex Transm Infect* 2001;77:283-6.
40. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999;354:1112-5.
41. Anderson PL, Fletcher CV. Updated clinical pharmacologic considerations for HIV-1 protease inhibitors. *Curr HIV/AIDS Rep* 2004;1:33-9.
42. Nolan D, Hammond E, Martin A, et al., Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *Aids* 2003;17:1329-38.

43. Macallan DC. Nutrition and immune function in human immunodeficiency virus infection. *Proceedings of the Nutrition Society* 1999;58:743-48.
44. Shevitz AH, Knox TA. Nutrition in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2001;32:1769-75.
45. 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.
46. Holmberg S, Moorman A, Williamson JM, et al. Protease inhibitor use and adverse cardiovascular outcome in patients with HIV-1. *Lancet* 2002;360:1747-8.
47. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;348:702-10.
48. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2506-12.
49. Morgello S, Mahboob R, Yakoushina T, et al. Autopsy findings in a human immunodeficiency virus-infected population over 2 decades. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:182-90.
50. Matetzky S, Domingo M, Kar S et al. Acute Myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med* 2003;163:457-60.
51. Varriale P, Saravi G, Hernandez E, Carbon F. Acute myocardial infarction in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am Heart J* 2004;147:55-9.
52. Hsue P, Giri K, Erickson S et al. Clinical features of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation* 2004;109:316-19.
53. Sabin C, Morfeldt L, Friis-Moller N, et al. Changes over time in the use of antiretroviral therapy and risk factors for cardiovascular disease in the DAD study (Abstract 866). In: Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Boston) Massachusetts 2005.

54. Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr W, et al. Exposure to PI and NNRTI and risk of myocardial infarction: results from the DAD study (Abstract 144). Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Denver) Colorado 2006.
55. Klein D, Hurley L, Quesenberry C, et al. Hospitalizations for CHD and MI among Northern California HIV+ and HIV- men: changes in practice and Framingham risk scores (Abstract 737). Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Denver) Colorado 2006.
56. Lichtenstein K, Armon C, Buchacz K, et al. Analysis of cardiovascular risk factors in the HIV Outpatient Study cohort (Abstract 735). Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Denver) Colorado 2006.
57. Law MG, Friis-Møller N, El-Sadr WM, et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the DAD Study. *HIV Medicine* 2006;7:218-30.
58. Bergersen BM, Sandvik L, Bruun JN, Tonstad S. Elevated Framingham risk score in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy: results from a Norwegian study of 721 subjects. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:625-30.
59. El-Sadr WM, Lundgren JS, Neaton JD. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-96.
60. Negri E, Franzosi MG, LA Vecchia C, et al. Tar Yield of cigarettes and risk of acute myocardial infarction. *BMJ* 1993;36:1567-70.
61. Wolk A, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1999;281:1998-2004.
62. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson TE, et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischaemic stroke. *JAMA* 1999;282:1233-9.

63. Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, et al. Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr* 2001;73:61-7.
64. Hu FB, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr* 2000;72:912-21.
65. Aschiero A, Rimm EB, Spiegelman D, et al. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ* 1996;313:84-90.
66. Lorigeril M, Salen P, Monjaud I, Delaye J. The 'diet heart' hypothesis in secondary prevention of coronary heart disease. *Eur Heart J*. 1997;18:13-8.
67. Kannel WB, McGee D, Gordon T. The Framingham Study: A general cardiovascular risk profile. *Am J. Cardiol*. 1976;38:46-51.
68. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
69. Krauss RM, Eckel RH, Howard, et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000;102:2284-99.
70. 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):2-19.
71. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamento familiares (2002-2003). Análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil. Disponível em: www.ibge.com.br. Acesso em: 29/03/2006.
72. Guimarães AC, Lima M, Mota E, et al. The cholesterol level of a selected level of a selected Brazilian salaried population: biological and socioeconomic influences. *Cardiovascular Disease Prevention* 1998;1:306-317.

73. Kotler DP. Nutritional alterations associated with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25:S81-7.
74. Carr A, Cooper A. Adverse side effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000;356:1423-30.
75. Jain RG, Furfine ES, Pedneault L, et al. Metabolic complications associated with antiretroviral therapy. *Antiviral Res* 2001;51:151-77.
76. Martinez E, García-Viejo MA, Blanco JL, et al. Impact of switching from human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2000;31:1266-73.
77. Purnell JQ, Zambon A, Knopp, et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS* 2000;14:51-7.
78. Segerer S, Bogner JR, Walli R, Loch O, Goebel FD. Hyperlipidemia under treatment with proteinase inhibitors. *Infection* 1999;27:77-81.
79. Murphy RL, Brun S, Hicks C, et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48-week results. *AIDS* 2001;115:1-9.
80. Calza L, Manfred R, Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:10-14.
81. Clotet B, Negredo E. HIV protease inhibitors and dyslipidemia. *AIDS Rev* 2003;5:19-24.
82. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:35-43.
83. Savès M, Raffi F, Capeau J, et al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002;34:1396-1405.

84. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch Inter Med* 2000;160:2050-6.
85. Danner SA, Carr A, Leonard JM, et al. A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. *N Engl J Med* 1995;333:1528-33.
86. Henry K, Melroe H, Huebesch J, et al. Atorvastatin and gemfibrozil for protease-inhibitor-related lipid abnormalities. *Lancet* 1998;352:1031-2.
87. Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:21-31.
88. Doser N, Sudre P, Telenti A, et al. Persistent dyslipidemia in HIV-infected individuals switched from a protease inhibitor-containing to an efavirenz-containing regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:389-90.
89. Guimarães MMM, Greco DB, Júnior ARO, Penido MG, Machado LJC. Distribuição da gordura corporal e perfis lipídico e glicêmico de pacientes infectados pelo HIV. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51:42-51.
90. Rimolo LSM, Cardozo CA, Mesquita ET, Rimolo TSM. Fatores de Risco Cardiovascular em Pacientes Portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). *SOCERJ* 2007;20:103-11.
91. Watts GF, Lewis B, Brunt JN, et al. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992;339:563-569.
92. Hooper L, Summerbell CD, Higgins JP, et al. Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. *BMJ* 2001;322:757-63.
93. Iestra JA, Kromhout D, Schouw YT, et al. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: A systematic review. *Circulation* 2005;112:924-34.

94. Varady KA, Jones PJ. Combination diet and exercise interventions for the treatment of dyslipidemia: an effective preliminary strategy to lower cholesterol levels? *J. Nutr* 2005;135:1829-35.
95. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006. A Scientific Statement From the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006;114:000-000.
96. Mion JR, Machado D, Gomes CA, et al. IV Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2004;82:SIV. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2004001000001&lng=es&nrm=isso&tlng=pt. Acesso em: 02/01/2007.
97. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2006. *Diabetes Care* 2006;29:4-42.
98. Tang JL, Armitage JM, Lancaster T, et al. Systematic review of dietary intervention trials to lower blood total cholesterol in free-living subjects. *BMJ* 1998;316:1213-20
99. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, et al. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:632-46.
100. Jones SP, Doran DA, Leatt PB, et al. Short-term exercise training improves body composition and hyperlipidaemia in HIV-positive individuals with lipodystrophy. *AIDS* 2001;2049-51.
101. Terry L, Sprinz E, Stein R, et al. Exercise training in HIV-1-infected individuals with dyslipidemia and lipodystrophy. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:411-7.
102. Fitch KV, Anderson EJ, Hubbard JL, et al. Effects of a lifestyle modification program in HIV-infected patients with the metabolic syndrome. *AIDS* 2006;20:1843-50.
103. Hadigan C, Jeste S, Anderson EJ, et al. Modifiable dietary habits and their relation to metabolic abnormalities in men and women with human

- immunodeficiency virus infection and fat redistribution. *Clin Infect Dis* 2001;33:710-7.
104. Batterham MJ, Brown D, Workman C. Modifying dietary fat intake can reduce serum cholesterol in HIV-associated hypercholesterolemia. *AIDS* 2002;17:1414-6.
 105. Batterham MJ, Garsia R, Greenop PA. Dietary intake, serum lipids, insulin resistance and body composition in the era of highly active antiretroviral therapy 'Diet FRS Study'. *AIDS* 2000;14:1839-43.
 106. Barrios A, Blanco F, García-Benayas T, et al. Effect of dietary intervention on highly active antiretroviral therapy-treated dyslipidemia. *AIDS* 2002;16:2079-81.
 107. Shah M, Tierney K, Adams-Huet B, et al. The role of diet, exercise and smoking in dyslipidaemia in HIV-infected patients with lipodystrophy. *HIV Med* 2005;6:291-8.
 108. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr* 1980;33:2657-61.
 109. Wohl DA, Tien HC, Busby M, et al. Randomized study of the safety and efficacy of fish oil (omega-3 fatty acid) supplementation with dietary and exercise counseling for the treatment of antiretroviral therapy-associated hypertriglyceridemia. *Clin Infect Dis* 2005;41:1498–504.
 110. Gerber J, Kitch D, Aberg J, et al. The safety and efficacy of fish oil in combination with fenofibrate in subjects on ART with hypertriglyceridemia who had an incomplete response to either agent alone: results of ACTG A5186 (Abstract 146). Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Denver) Colorado 2006.
 111. De Truchis P, Kirstetter M, Perier A, et al. Treatment of hypertriglyceridemia in HIV-infected patients under HAART, by (n-3) polyunsaturated fatty acids: a double-blind randomized prospective trial in 122 patients (Abstract 39). Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Boston) Massachusetts 2005.

112. Miller J, Brown D, Amin J, et al. A randomized, double-blind study of gemfibrozil for the treatment of protease inhibitor-associated hypertriglyceridemia. *AIDS* 2002;16:2195–200.
113. Moyle GJ, Lloyd M, Reynolds B, et al. Dietary advice with or without pravastatin for the management of hypercholesterolaemia associated with protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001;15:1503-8.
114. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003;17:851-9.
115. Calza L, Manfredi R, Colangeli V, et al. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. *AIDS* 2005;19:1051-8.
116. Caramelli B, Bernoche CY, Sartori AMC, et al. Hyperlipidemia related to the use of HIV-protease inhibitors: natural history and results of treatment with fenofibrate. *Braz J Infect Dis* 2001;5:332-8.
117. Hajjar LA, Carleraro D, Yu PC, et al. Cardiovascular manifestations in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85:363-77.
118. Kannel WB, Giordano M. Long-term cardiovascular risk with protease inhibitors and management of the dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2004;94:901-6.
119. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001;344:984-96.
120. Gerber JG, Rosenkranz SL, Fichtenbaum, et al. Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of simvastatin, atorvastatin, and pravastatin: results of AIDS Clinical Trials Group 5108 Study. *JAIDS* 2005;39:307-12.
121. Badiou S, Merle De Boever C, Dupuy AM. Fenofibrate improves the atherogenic lipid profile and enhances LDL resistance to oxidation in HIV-positive adults. *Atherosclerosis* 2004;172:273-9.

CAPÍTULO II

Intervenção nutricional previne alterações do perfil lipídico em indivíduos HIV-positivo que iniciam terapêutica anti-retroviral: um ensaio clínico randomizado

Introdução

A terapia anti-retroviral (TARV) mudou o prognóstico da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1), que resultou na diminuição na mortalidade e na melhora da qualidade de vida dos indivíduos infectados com HIV,^{1,2} não só nos países desenvolvidos, mas também naqueles com poucos recursos. Atualmente, a eficácia das associações terapêuticas, aliada à acessibilidade aos medicamentos, permite classificar essa infecção como uma doença crônica, deslocando progressivamente a atenção aos pacientes para a rede ambulatorial.^{3,4} Contudo, o uso destes medicamentos é associado, a curto e a longo prazo, com o desenvolvimento de eventos adversos importantes, como anemia, miopatia e síndrome de lipodistrofia, podendo limitar a sua eficácia.^{5,6}

A partir de 1998, uma série de alterações metabólicas e mitocondriais passou a ser descrita em indivíduos HIV-positivo, particularmente naqueles em uso da TARV. As complicações metabólicas surgiram como um dos principais desafios clínicos no tratamento global da doença.^{5,7} Da mesma forma, os aspectos nutricionais da AIDS modificaram-se em poucos anos, sendo os problemas clínicos graves de desnutrição progressiva e potencialmente letal substituídos pela atrofia da gordura subcutânea, acúmulo de gordura visceral e anormalidades metabólicas, freqüentemente no contexto de uma carga viral indetectável e reconstituição imunológica.⁸ Atualmente, o ganho de peso, a redistribuição de gordura, a obesidade e a dislipidemia, caracterizada por hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, são os novos desafios nutricionais dos

indivíduos com HIV/AIDS expostos à TARV.⁹ De acordo com a literatura, as anormalidades no perfil lipídico ocorrem após o início da TARV, regularmente entre o terceiro e o sexto mês, mas o seu aparecimento pode ser mais precoce com determinados anti-retrovirais ou pode ocorrer, até mesmo, após um ano.^{5,7,10-12}

Embora a etiologia da dislipidemia não esteja completamente elucidada, admite-se que sua gênese seja multifatorial, com fatores importantes atuando no seu desencadeamento, como os genéticos, os ambientais, a TARV e a própria infecção pelo HIV.^{5,7} Em resposta a essas complicações, o *Adult AIDS Clinical Trials Group* (ACTG)⁷ formulou diretrizes para o tratamento das dislipidemia em pessoas com HIV, seguindo as recomendações do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines* (NCEP)¹³ para intervenção da população em geral, ou seja, mudança no estilo de vida e farmacoterapia. Porém, os dados sobre a eficácia e a segurança de programas de dieta e exercício, assim como a seleção dos agentes hipolipemiantes apropriados, são limitados. Uso de medicamentos hipolipemiantes é preocupante, devido a sua toxicidade, intolerância, potencial interação com os medicamentos anti-retrovirais e adesão ao tratamento. Dieta e exercício físico, em conjunto com indicação de restrição do consumo de álcool e fumo, constituem a primeira linha de tratamentos nas dislipidemias da população em geral.¹³

Em indivíduos HIV-negativo, o efeito da dieta e do exercício físico na redução do perfil lipídico está bem documentado.¹³⁻¹⁵ Embora estudos observacionais sugiram que a intervenção com dieta e exercício possa melhorar o perfil lipídico de pacientes HIV-positivo,¹⁶ recentes ensaios clínicos randomizados não confirmaram esta hipótese.^{17,18} Entretanto, são pequenos estudos, com curta duração ou com pequenas amostras. Por outro lado, o uso de intervenção nutricional de longo prazo em indivíduos que iniciam TARV não foi avaliado formalmente por ensaios clínicos randomizados.

Portanto, o objetivo desse estudo é avaliar a influência da intervenção nutricional no desenvolvimento de dislipidemia em indivíduos com HIV/AIDS que iniciam TARV.

Métodos

Seleção da Amostra

Pacientes com diagnóstico de infecção por HIV-1 segundo os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention*,¹⁹ com mais de 17 anos, virgens de tratamento e com indicação clínica para iniciar TARV foram recrutados consecutivamente, entre março de 2004 e abril de 2006 no ambulatório de HIV/AIDS do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Rio Grande do Sul, Brasil). Não foram incluídos no estudo gestantes, aqueles com doença oportunista ativa, deficiência mental, diabetes melito e pacientes em uso de medicamentos que alteram o perfil lipídico ou drogas ilícitas. O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e todos os participantes assinaram um termo de consentimento informado (Anexo 1).

Protocolo do Estudo

Durante a avaliação inicial, todos os participantes receberam orientações sobre estado nutricional e estilo de vida, enfatizando-se os benefícios da adoção de hábitos alimentares saudáveis e aplicou-se inquérito recordatório de 24 horas (IR-24h). Após, os pacientes foram randomizados para grupo intervenção, que recebeu orientação nutricional trimestral enfocando as dislipidemias, baseada na dieta Fase II do NCEP,¹³ e foram acompanhados até completar 12 meses de tratamento com a terapia anti-retroviral. O grupo controle recebeu a mesma orientação nutricional basal, porém sem seguimento nutricional orientado. O IR-24h foi repetido em ambos os grupos no 6º mês

e no final do estudo (12º mês). Perfil lipídico, índice de massa corporal (IMC) e razão cintura/quadril (RCQ) foram avaliados pré-terapia anti-retroviral e, posteriormente, a cada três meses, nos dois grupos. Para a randomização foi gerada uma seqüência de alocação com base em uma tabela de números aleatórios.²⁰

Avaliação Bioquímica

O perfil lipídico incluiu determinações do colesterol total (CT), da lipoproteína de alta densidade (HDL-C), dos triglicerídeos (TG) e, quando possível, da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) após jejum de 12 horas. O LDL-C foi calculado pela Fórmula de Friedewald²¹: $LDL-C = CT - HDL-C - TG/5$ (níveis de triglicerídeos abaixo de 400 mg/dl). O colesterol total e os triglicerídeos foram dosados pelo método Enzimático Colorimétrico e o HDL-C pelo Enzimático Colorimétrico Homogêneo, com equipamento Hitachi 917 da Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha.

Dislipidemia foi definida por níveis plasmáticos de triglicerídeos em jejum ≥ 150 mg/dl e/ou de colesterol total em jejum ≥ 200 mg/dl e/ou de LDL-C ≥ 130 mg/dl.¹³ Os participantes foram orientados para não realizarem nenhuma atividade física vigorosa e para não ingerirem bebida alcoólica nas 24 horas antecedentes à coleta de sangue.¹³

Avaliação Antropométrica

A circunferência da cintura foi mensurada no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca, e a do quadril no ponto de maior protuberância dos glúteos, com precisão de $\pm 0,10$ mm em 1 m, utilizando-se uma fita antropométrica inextensível da marca Sanny®, São Paulo, Brasil. A estatura e o peso corporal foram aferidos com balança antropométrica mecânica da marca Filizola, São Paulo, Brasil, com capacidade

máxima de 150 kg, divisão para pesagem de 100 g e escala antropométrica com altura máxima de 2 m e graduação de 0,5 cm. O IMC foi calculado a partir do peso dividido pela estatura ao quadrado ($IMC = \text{Peso (kg)} / [\text{Estatura (cm)}]^2$). Todas as medidas antropométricas foram realizadas por um único profissional.

Avaliação Dietética

Os esquemas alimentares foram planejados individualmente considerando as necessidades nutricionais, a situação socioeconômica e os hábitos alimentares de cada indivíduo. As dietas foram elaboradas com calorias totais para manter ou reduzir o peso, quando necessário, com 25% do valor calórico total em lipídios (5% ácidos graxos saturados, 10% monoinsaturados e 10% poliinsaturados), 15% de proteína (50% de alto valor biológico), 60% de carboidratos, incluindo 30 gramas/dia de fibra e 200 mg de colesterol dietético. Além disso, os voluntários foram orientados a não consumirem alimentos com ácidos graxos *trans*.^{13,22}

O plano alimentar fornecido continha descrição detalhada dos tipos de alimentos por grupo, com substituições, horários e quantidades diárias em medidas caseiras, além de uma lista de alimentos proibidos. Quanto ao aconselhamento dietético, o paciente recebia instruções sobre seleção, quantidade e técnicas de preparo dos alimentos. As orientações eram feitas após anamnese alimentar e consistiam, basicamente, no ajuste do consumo de gorduras totais, na redução de gorduras saturadas, do colesterol e dos ácidos graxos *trans* e do aumento de fibras, principalmente, as solúveis.

As informações sobre consumo alimentar foram obtidas através do método IR-24h, nos quais os pacientes relataram detalhadamente os alimentos e bebidas consumidos nas 24 horas anteriores à entrevista. Foram questionadas as quantidades

ingeridas e o tamanho das porções em medidas caseiras. Para aumentar a confiabilidade das medidas relatadas pelos entrevistados, foi utilizado, como material de apoio, um manual de registro fotográfico para inquéritos dietéticos.²³

As medidas caseiras foram convertidas em gramas e mililitros, para análise quantitativa de energia e dos nutrientes ingeridos através do Programa de Apoio à Nutrição – NutWin – do Centro de Informática em Saúde da Escola Paulista de Medicina, versão 1.5 - 2002. Os alimentos e preparações que não constavam da listagem fornecida pelo programa foram incluídos com o auxílio de tabelas complementares^{24,25} ou informação nutricional da rotulagem dos produtos industrializados. Além das calorias totais, foram selecionados carboidratos, proteínas, lipídios, fibras, colesterol, ácidos graxos saturados, monoinsaturados e poliinsaturados para a análise de acordo com as recomendações das diretrizes do NCEP¹³ e do ACTG.⁷

Análise Estatística

O cálculo do tamanho da amostra foi feito com o programa Pepi versão 4.0. Assumindo um aumento de 20% nos níveis de triglicerídeos sem intervenção nutricional,^{26,27} com um poder estatístico de 80% e $\alpha = 5\%$, a amostra foi estimada em 88 pacientes em cada grupo. No desenvolvimento do estudo, após a inclusão de 30 pacientes e acompanhamento de seis meses, o cálculo foi refeito, considerando o resultado encontrado, mantendo o erro tipo I fixado em 5% e o poder em 80%, a amostra foi estimada em 26 pacientes em cada grupo.

As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão e as categóricas como proporção. Após a randomização, os grupos foram comparados com teste t de *Student* para variáveis contínuas e testes Qui-quadrado e Exato de Fisher para variáveis categóricas. As medidas repetidas nos diferentes intervalos de tempo foram

comparadas pela análise de Modelos Lineares Mistos.^{28,29} Todas as análises foram realizadas com abordagem da população por intenção de tratar, e um valor de p menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Os testes foram realizados com o software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) 14.0 para Windows.

Resultados

Dos 105 pacientes triados, 90 (85,7%) foram considerados elegíveis e incluídos no estudo, destes, 83 foram analisados. Sete pacientes (cinco do grupo controle) foram excluídos da análise por não terem cumprido com o regime terapêutico anti-retroviral, contudo nenhum indivíduo desistiu do estudo ou saiu por infecção ou doença (Figura 1).

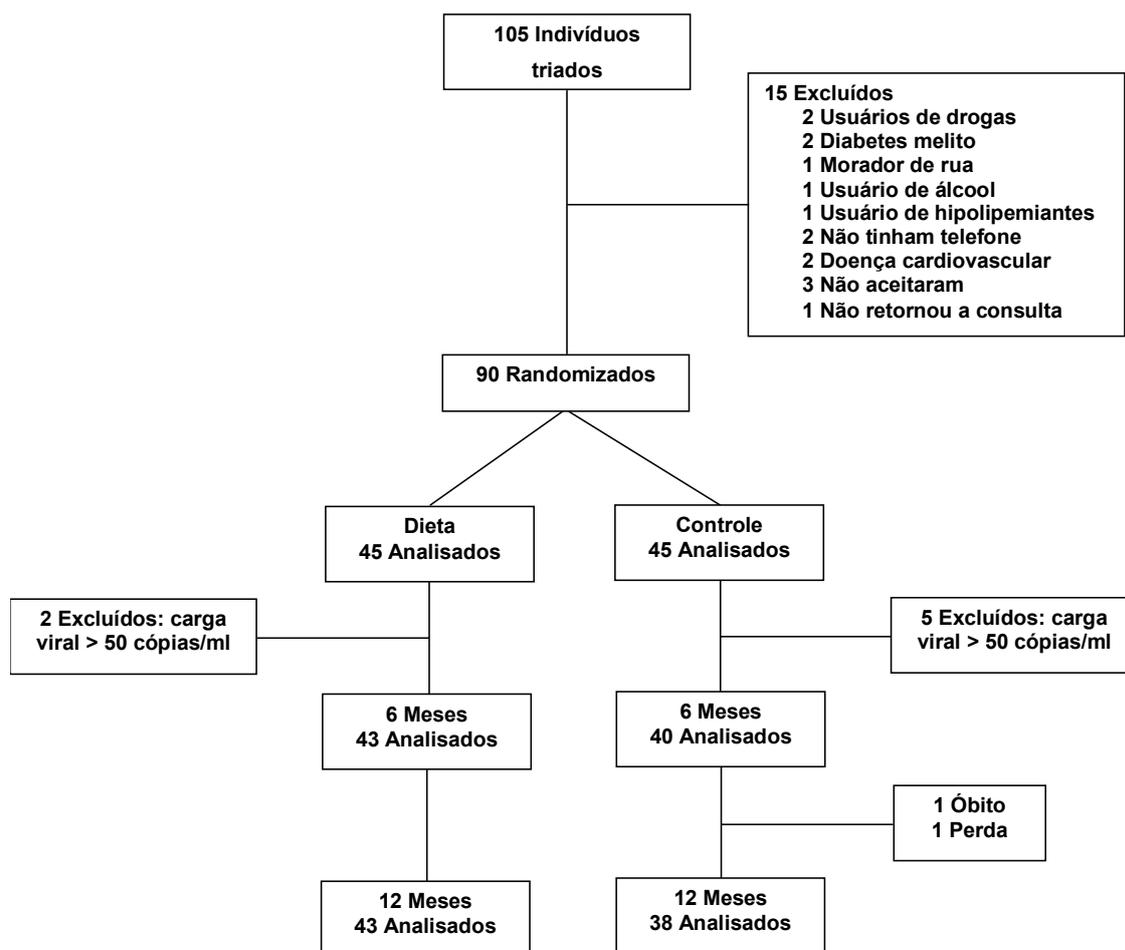


Figura 1. Fluxograma dos participantes do estudo

Todos os pacientes (83) permaneceram nas análises até o 6º mês de estudo. Após este período, houve a ocorrência de uma gravidez no grupo dieta e no grupo controle dois participantes iniciaram medicamentos hipolipemiantes. Além disso, no grupo controle houve uma perda de contato e um óbito (crise convulsiva com fratura craniana), excluídos da análise.

A Tabela 1 apresenta as características demográficas, antropométricas, bioquímicas, de consumo alimentar e a TARV prescrita para grupos controle e dieta na avaliação inicial. Os grupos apresentaram características semelhantes, com predomínio de mulheres. Os esquemas terapêuticos de todos os pacientes incluíram dois inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeos (ITRN) e um inibidor da protease (IP) administrado ou não com baixa dose de ritonavir (19%) ou um inibidor da transcriptase reversa não-análogo dos nucleosídeos (ITRNN) (81%).³⁰ No entanto, a maioria usou a combinação de zidovudina, lamivudina e efavirenz (80,7%).

No decorrer do estudo, nove pacientes precisaram substituir a medicação que foi iniciada (cinco do grupo dieta), devido à toxicidade (intolerância gastrointestinal, anemia e *rash* cutâneo). No entanto, todas as trocas de esquemas anti-retrovirais ocorreram até o terceiro mês do estudo (dieta: 66 ± 33 dias; controle: 67 ± 29 dias) e os grupos permaneceram similares, mesmo após as substituições dos medicamentos ($p = 0,919$) (Tabela 2).

Avaliação Dietética

A Tabela 3 apresenta a estimativa de consumo alimentar habitual de energia e macronutrientes que foi obtida pelo IR-24h, no momento zero, no 6º e no 12º mês de estudo. A intervenção nutricional resultou na redução da ingestão de calorias totais, do colesterol e dos percentuais de lipídios e ácidos graxos saturados. Resultou, também, no

aumento do percentual de carboidratos e do consumo de fibras. Os percentuais de proteína e ácidos graxos poliinsaturados mantiveram-se constantes ao longo do estudo, em ambos os grupos. Contudo, houve uma redução significativa no percentual de ingestão de ácidos graxos monoinsaturados no grupo que recebeu intervenção nutricional.

Tabela 1. Caracterização basal da amostra

Características	Dieta (n = 43)	Controle (n = 40)	P
Gênero, n (%)			
Masculino	17 (39,5)	14 (35,0)	0,842*
Idade, anos*	38 ± 11	37 ± 10	0,668**
Fumantes, n (%)	12 (28)	10 (25)	0,959*
Índice de Massa Corporal, kg/m²*	24 ± 3,4	23 ± 3,2	0,620**
Razão cintura/quadril, cm*	0,86 ± 0,06	0,86 ± 0,05	0,900**
Terapia anti-retroviral, n (%)			
ZDV + 3TC + EFV	33 (76,7)	34 (85,0)	0,683***
ZDV + 3TC + LPV/r	2 (4,7)	3 (7,5)	
ZDV + 3TC + ATZ	4 (9,3)	2 (5,0)	
ZDV + 3TC + ATZ/r	2 (4,7)	1 (2,5)	
ZDV + 3TC + IDV/r	1 (2,3)	0	
d4T + 3TC + EFV	1 (2,3)	0	
CD4*	173 ± 100	181 ± 121	0,749**
Perfil lipídico*			
Colesterol Total, mg/dl	153 ± 36	151 ± 29	0,735**
HDL-C, mg/dl	40 ± 16	39 ± 17	0,709**
LDL-C, mg/dl	85 ± 26	85 ± 24	0,933**
Triglicerídeos, mg/dl	135 ± 67	134 ± 70	0,921**
Componentes da dieta*			
Calorias Totais, kcal/dia	2662 ± 614	2594 ± 550	0,594**
Carboidrato (%)	52 ± 7	51 ± 6	0,402**
Proteína (%)	16 ± 4	16 ± 3	0,882**
Lipídio (%)	31 ± 7	32 ± 5	0,445**
Ácido Graxo Saturado (%)	12 ± 4	12 ± 3	0,623**
Ácido Graxo Monoinsaturado (%)	11 ± 3	12 ± 3	0,109**
Ácido Graxo Poliinsaturado (%)	5 ± 2	5 ± 2	0,702**
Colesterol, mg/dia	406 ± 156	366 ± 153	0,233**
Fibra, g/dia	19 ± 6	19 ± 7	0,642**

ZDV = Zidovudina, 3TC = Lamivudina, EFV = Efavirenz, LPV = Lopinavir, RTV = Ritonavir, ATZ = Atazanavir, IDV = Indinavir, d4T = Estavudina, HDL-C = lipoproteína de alta densidade, LDL-C = lipoproteína de baixa densidade

* Valores expressos como média ± DP

* Valor obtido pelo Teste Qui-quadrado com correção de Yates

** Valor obtido pelo Teste t-Student para amostras independentes

*** Valor obtido pelo Teste Qui-quadrado sem correção de Yates

Tabela 2. Caracterização da medicação

Terapia anti-retroviral	Basal			6 meses			12 meses		
	Dieta (n = 43)	Controle (n = 40)	P	Dieta (n = 43)	Controle (n = 40)	P	Dieta (n = 43)	Controle (n = 38)	P
ZDV + 3TC + EFV, n (%)	33 (76,7)	34 (85,0)		30 (68,9)	31 (77,5)		30 (69,8)	29 (76,3)	
ZDV + 3TC + LPV/r, n (%)	2 (4,7)	3 (7,5)		3 (7,0)	2 (5,0)		3 (7)	2 (5,3)	
ZDV + 3TC + ATZ, n (%)	4 (9,3)	2 (5,0)		4 (9,3)	4 (10,0)		4 (9,3)	4 (10,5)	
ZDV + 3TC + ATZ/r, n (%)	2 (4,7)	1 (2,5)	0,683	3 (7,0)	2 (5,0)	0,896	3 (7,0)	2 (5,3)	0,919
ZDV + 3TC + IDV/r, n (%)	1 (2,3)	0		1 (2,3)	0		1 (2,3)	0 (0,0)	
d4T + 3TC + EFV, n (%)	1 (2,3)	0		2 (4,7)	1 (2,5)		2 (4,7)	1 (2,6)	
2 ITRN + 1 ITRNN, n (%)	34 (79,0)	34 (85,0)		32 (74,4)	32 (80,0)		32 (74,4)	30 (78,9)	
2 ITRN + 1 IP, n (%)	4 (9,3)	3 (7,5)		4 (9,3)	4 (10,0)		4 (9,3)	4 (10,5)	
2 ITRN + 1 IP/r, n (%)	5 (11,6)	3 (7,5)		7 (16,3)	4 (10,0)		7 (16,3)	4 (10,5)	
DIETA			CONTROLE						
2 ZDV + 3TC + EFV ⇒ 2 d4T + 3TC + EFV			2 ZDV + 3TC + EFV ⇒ 2 ZDV + 3TC + ATZ						
1 ZDV + 3TC + EFV ⇒ 1 ZDV + 3TC + ATZ/r			1 ZDV + 3TC + EFV ⇒ 1 d4T + 3TC + EFV						
1 ZDV + 3TC + EFV ⇒ 1 ZDV + 3TC + LPV/r			1 ZDV + 3TC + LPV/r ⇒ 1 ZDV + 3TC + ATZ/r						
1 d4T + 3TC + EFV ⇒ 1 ZDV + 3TC + EFV									

ZDV = Zidovudina, 3TC = Lamivudina, EFV = Efavirenz, d4T = Estavudina, ATZ = Atazanavir, ATZ/r = Atazanavir/ritonavir, LPV/r = Lopinavir/ritonavir
 ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeos; ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeos;
 IP = inibidor da protease; IP/r = inibidor da protease/ritonavir

Tabela 3. Estimativa do inquérito recordatório de 24 horas realizado antes, durante e após a intervenção nutricional

Variáveis	Grupo		P		
	Dieta	Controle	Grupo	Tempo	Interação
Calorias Totais, kcal/dia					
Basal	2662 ± 614 (43)	2594 ± 550 (40)			
6 meses	2193 ± 519 (43)	2738 ± 806 (40)	0,006	0,005	< 0,001
12 meses	2281 ± 512 (43)	2806 ± 653 (38)			
Carboidrato (%)					
Basal	52 ± 7 (43)	51 ± 6 (40)			
6 meses	61 ± 3 (43)	54 ± 6 (40)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
12 meses	63 ± 3 (43)	51 ± 6 (38)			
Proteína (%)					
Basal	16 ± 4 (43)	16 ± 3 (40)			
6 meses	15 ± 3 (43)	16 ± 7 (40)	0,300	0,809	0,774
12 meses	16 ± 3 (43)	17 ± 6 (38)			
Lipídio (%)					
Basal	31 ± 7 (43)	32 ± 5 (40)			
6 meses	24 ± 4 (43)	31 ± 5 (40)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
12 meses	21 ± 3 (43)	31 ± 6 (38)			
AGS (%)					
Basal	12 ± 4 (43)	12 ± 3 (40)			
6 meses	6 ± 2 (43)	11 ± 3 (40)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
12 meses	6 ± 1 (43)	11 ± 3 (38)			
AGM (%)					
Basal	11 ± 3 (43)	12 ± 3 (40)			
6 meses	9 ± 2 (43)	12 ± 3 (40)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
12 meses	8 ± 1 (43)	12 ± 3 (38)			
AGP (%)					
Basal	5 ± 2 (43)	5 ± 2 (40)			
6 meses	6 ± 2 (43)	5 ± 2 (40)	0,180	0,096	0,051
12 meses	5 ± 1 (43)	5 ± 2 (38)			
Colesterol, mg/dia					
Basal	406 ± 156 (43)	366 ± 153 (40)			
6 meses	135 ± 68 (43)	352 ± 163 (40)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
12 meses	144 ± 65 (43)	395 ± 185 (38)			
Fibra, g/dia					
Basal	19 ± 6 (43)	19 ± 7 (40)			
6 meses	29 ± 9 (43)	21 ± 7 (40)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
12 meses	33 ± 10 (43)	22 ± 8 (38)			

AGS = Ácido Graxo Saturado, AGM = Ácido Graxo Monoinsaturado, AGP = Ácido Graxo Poliinsaturado

Valores expressos como média ± DP (n);

p - Valores obtidos por Modelos Lineares Mistos

Avaliação Antropométrica

A Tabela 4 apresenta os valores de índice de massa corporal (IMC) e razão cintura/quadril dos participantes do estudo. De acordo com os resultados encontrados, o IMC permaneceu estável no grupo intervenção, enquanto no grupo controle houve um aumento significativo após 12 meses de acompanhamento nutricional (Figura 2A), e a

razão da circunferência cintura/quadril apresentou discreto aumento em ambos os grupos, porém mais acentuado no grupo controle.

Tabela 4. Medidas do perfil lipídico, do índice de massa corporal e da razão cintura/quadril antes, durante e após a intervenção nutricional

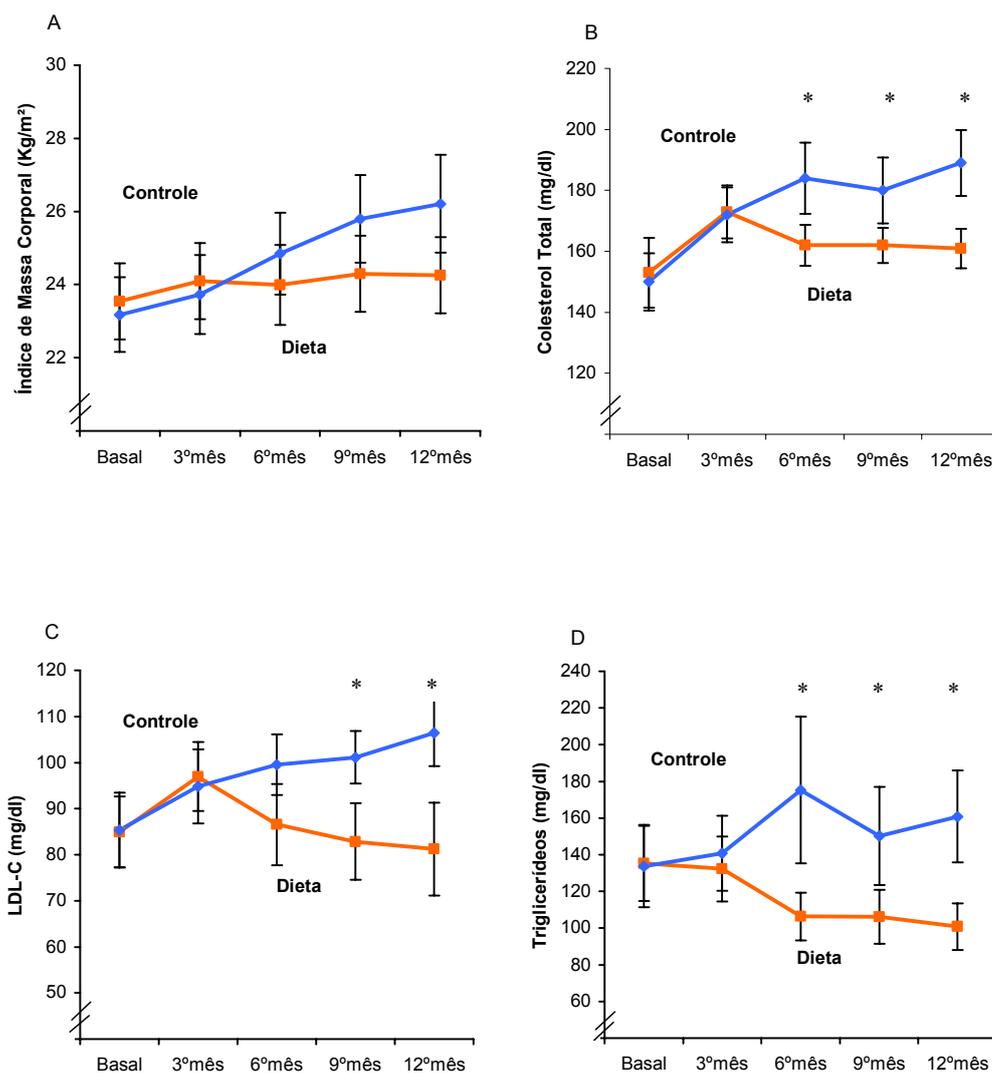
Variáveis	Grupo		P		
	Dieta	Controle	Grupo	Tempo	Interação
Colesterol Total, mg/dl					
Basal	153 ± 36 (43)	151 ± 29 (40)			
3 meses	172 ± 28 (43)	172 ± 28 (40)			
6 meses	162 ± 21 (43)	184 ± 36 (40)	0,007	< 0,001	< 0,001
9 meses	162 ± 20 (43)	180 ± 33 (37)			
12 meses	161 ± 22 (43)	190 ± 33 (38)			
HDL-C, mg/dl					
Basal	40 ± 16 (43)	39 ± 17 (40)			
3 meses	49 ± 12 (43)	49 ± 15 (40)			
6 meses	54 ± 14 (43)	52 ± 18 (40)	0,199	< 0,001	0,126
9 meses	58 ± 13 (43)	50 ± 16 (37)			
12 meses	59 ± 17 (43)	54 ± 19 (38)			
LDL-C, mg/dl					
Basal	85 ± 26 (43)	85 ± 24 (40)			
3 meses	97 ± 26 (43)	95 ± 23 (40)			
6 meses	86 ± 21 (43)	99 ± 27 (37)	0,006	0,003	< 0,001
9 meses	83 ± 18 (43)	101 ± 25 (37)			
12 meses	81 ± 23 (43)	106 ± 31 (38)			
Triglicerídeos					
Basal	135 ± 67 (43)	134 ± 70 (40)			
3 meses	132 ± 58 (43)	141 ± 64 (40)			
6 meses	106 ± 42 (43)	175 ± 125 (40)	0,002	0,833	< 0,001
9 meses	106 ± 48 (43)	150 ± 80 (37)			
12 meses	101 ± 42 (43)	160 ± 76 (38)			
IMC, kg/m²					
Basal	23,5 ± 3,4 (43)	23,2 ± 3,2 (40)			
3 meses	24,1 ± 3,4 (43)	23,7 ± 3,4 (40)			
6 meses	24,0 ± 3,6 (43)	24,8 ± 3,5 (40)	0,385	< 0,001	< 0,001
9 meses	24,3 ± 3,4 (43)	25,8 ± 3,6 (37)			
12 meses	24,2 ± 3,3 (43)	26,2 ± 4,1 (38)			
RCQ, cm					
Basal	0,86 ± 0,06 (43)	0,86 ± 0,05 (40)			
3 meses	0,87 ± 0,06 (43)	0,87 ± 0,06 (40)			
6 meses	0,87 ± 0,06 (43)	0,88 ± 0,06 (40)	0,245	< 0,001	0,049
9 meses	0,88 ± 0,06 (42)	0,90 ± 0,06 (37)			
12 meses	0,89 ± 0,06 (42)	0,91 ± 0,06 (38)			

HDL-C = lipoproteína de alta densidade, LDL-C = lipoproteína de baixa densidade,

IMC = índice de massa corporal, RCQ = razão cintura/quadril;

Valores expressos como média ± DP (n);

p - Valores obtidos por Modelos Lineares Mistos



* Valores considerados significativos entre os grupos ($p < 0,05$)

Figura 2. Efeito da intervenção nutricional durante 12 meses sobre índice de massa corporal (Painel A), níveis plasmáticos do colesterol total (Painel B), lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) (Painel C) e triglicérides (Painel D)

Avaliação Bioquímica

Com relação à resposta metabólica dos participantes disposta na Tabela 4, o acompanhamento nutricional manteve estável os níveis plasmáticos do colesterol total (Figura 2B) e do LDL-C (Figura 2C) no grupo intervenção, com aumento estatisticamente significativo no grupo controle. Os níveis de triglicérides (Figura 2D)

diminuíram no grupo intervenção, enquanto que no grupo controle aumentaram significativamente. Houve um aumento similar nas concentrações plasmáticas de HDL-C intragrupos ao longo do estudo, mas não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Ao final do período de observação de um ano, hipercolesterolemia foi diagnosticada em 14 (39%) pacientes do grupo controle e em 3 (7%) do intervenção. Hipertrigliceridemia em 20 (51%) e em 7 (16%), respectivamente, sendo que nove (21%) pacientes que receberam intervenção nutricional apresentaram alterações no perfil lipídico compatível com dislipidemia, comparado com 26 (68%) ($p < 0,001$) no grupo controle (Tabela 5). Medicamentos hipolipemiantes foram indicados para dois pacientes do grupo controle no decorrer do estudo.

Discussão

A influência do estilo de vida nas alterações do perfil lipídico na população em geral está fundamentada.¹³⁻¹⁵ Porém, poucos estudos têm avaliado o efeito da dieta no controle das dislipidemias em indivíduos HIV-positivo e os disponíveis têm apresentado falhas por várias questões metodológicas.^{16,18,31,32} O presente estudo relata os resultados de um ensaio clínico randomizado que levantou a hipótese de que uma dieta equilibrada baseada nos parâmetros recomendados pelo NCEP¹³ reduziria a incidência de dislipidemia após 12 meses de terapia anti-retroviral. As orientações nutricionais que utilizamos priorizaram a qualidade dos lipídios consumidos, objetivando uma redução das gorduras saturadas e *trans* e um incremento tanto nas fibras solúveis quanto nas fibras insolúveis, assim como uma redução do consumo diário de colesterol.¹³ Nossos dados demonstram que intervenção nutricional, concomitante ao início da TARV, é eficaz no controle do perfil lipídico de indivíduos com HIV. No grupo que

Tabela 5. Desfecho do perfil lipídico antes, durante e após a intervenção

Componentes	Grupo		P
	Dieta	Controle	
Colesterol Total			
Basal - Média ± DP (n)	153 ± 36 (43)	151 ± 29 (40)	
< 200 - n (%)	38 (88,4)	39 (97,5)	0,203*
≥ 200 - n (%)	5 (11,6)	1 (2,5)	
6 meses - Média ± DP (n)	162 ± 21 (43)	184 ± 37 (40)	
< 200 - n (%)	42 (97,7)	28 (70,0)	0,002**
≥ 200 - n (%)	1 (2,3)	12 (30,0)	
12 meses - Média ± DP (n)	161 ± 22 (43)	190 ± 33 (38)	
< 200 - n (%)	40 (93,0)	22 (61,1)	0,001**
≥ 200 - n (%)	3 (7,0)	14 (38,9)	
HDL-C			
Basal - Média ± DP (n)	40 ± 16 (43)	39 ± 17 (40)	
< 40 - n (%)	20 (46,5)	26 (65)	
≥ 40 - n (%)	23 (53,5)	14 (35)	0,141**
6 meses - Média ± DP (n)	54 ± 14 (43)	52 ± 18 (40)	
< 40 - n (%)	4 (9,3)	8 (20,0)	
≥ 40 - n (%)	39 (90,7)	32 (80,0)	0,284**
12 meses - Média ± DP (n)	59 ± 17 (43)	54 ± 19 (38)	
< 40 - n (%)	4 (9,3)	10 (26,3)	
≥ 40 - n (%)	39 (90,7)	28 (73,7)	0,084**
LDL-C			
Basal - Média ± DP (n)	85 ± 26 (43)	85 ± 24 (40)	
< 130 - n (%)	41 (97,7)	38 (95,0)	
≥ 130 - n (%)	1 (2,3)	2 (5,0)	0,607*
6 meses - Média ± DP (n)	86 ± 21 (43)	99 ± 27 (37)	
< 130 - n (%)	42 (97,7)	31 (83,8)	
≥ 130 - n (%)	1 (2,3)	6 (16,2)	0,045*
12 meses - Média ± DP (n)	81 ± 23 (43)	106 ± 31 (38)	
< 130 - n (%)	42 (97,7)	31 (81,6)	
≥ 130 - n (%)	1 (2,3)	7 (18,4)	0,023*
Triglicerídeos			
Basal - Média ± DP (n)	135 ± 67 (43)	134 ± 70 (40)	
< 150 - n (%)	28 (65,1)	28 (70,0)	
≥ 150 - n (%)	15 (34,9)	12 (30,0)	0,810**
6 meses - Média ± DP (n)	106 ± 42 (43)	175 ± 125 (40)	
< 150 - n (%)	36 (83,7)	22 (55,0)	
≥ 150 - n (%)	7 (16,3)	18 (45,0)	0,009**
12 meses - Média ± DP (n)	101 ± 42 (43)	160 ± 76 (38)	
< 150 - n (%)	36 (83,7)	18 (47,4)	
≥ 150 - n (%)	7 (16,3)	20 (52,6)	0,001**
Dislipidemia			
Basal			
Sim - n (%)	18 (41,9)	13 (32,5)	0,513**
Não - n (%)	25 (58,1)	27 (67,5)	
6 meses			
Sim - n (%)	8 (18,6)	16 (40,0)	< 0,001**
Não - n (%)	35 (81,4)	24 (60,0)	
12 meses			
Sim - n (%)	9 (20,9)	26 (68,4)	< 0,001**
Não - n (%)	34 (79,1)	12 (31,6)	

HDL-C = lipoproteína de alta densidade, LDL-C = lipoproteína de baixa densidade

* Valor obtido pelo Teste Exato de Fisher

** Valor obtido pelo Teste Qui-quadrado com correção de Yates

recebeu intervenção dietoterápica, os níveis plasmáticos médios do colesterol total, dos triglicerídeos, de LDL-C e do IMC praticamente não oscilaram durante os 12 meses de acompanhamento. Os pacientes do grupo controle apresentaram risco três vezes maior de desenvolver dislipidemia do que o grupo dieta.

Em conjunto, os nossos resultados sugerem que indivíduos que iniciam TARV têm maior risco de desenvolver dislipidemia, o que pode ser prevenido pelos efeitos favoráveis de boa adesão a dieta orientada. No entanto, nossos achados diferem de estudos prévios randomizados,^{17,18} possivelmente por questões metodológicas, pela abordagem do estudo, pelo tempo de acompanhamento ou pelo tamanho da amostra estudada. Fitch e colaboradores¹⁸ postularam um programa de mudanças no estilo de vida para os indivíduos HIV-positivo com síndrome metabólica. Apesar do aumento da atividade física e das mudanças na circunferência abdominal e na dieta, não encontraram significância estatística, após seis meses, nas aferições dos lipídios plasmáticos em comparação com o grupo controle. Uma limitação marcante que pode explicar as divergências deste trabalho com o nosso é o pequeno número de indivíduos incluídos no estudo e as perdas adicionais. Dos 42 indivíduos elegíveis, 34 foram incluídos e apenas 28 completaram o protocolo (12 no grupo modificação no estilo de vida; 16 no grupo controle).¹⁸ Uma segunda explicação seria que a intervenção nutricional simultânea ao início da TARV possa ser mais eficaz no controle dos níveis plasmáticos dos lipídios ou pelo impacto do início do tratamento, que leva o indivíduo a fazer modificações em sua rotina, e este seria um momento importante para a intervenção nutricional.

Em contraposição, Barrios e colaboradores,³² apesar do número reduzido de indivíduos com boa adesão à dieta e sem um grupo controle, encontraram reduções significativas nos níveis de colesterol total e triglicerídeos após três e seis meses de

dieta com baixo teor de gordura. Também na análise retrospectiva de Betterham e colaboradores¹⁶ foram encontradas reduções significativas nas mesmas variáveis após modificações na dieta. Porém, os estudos não divulgam os resultados obtidos com a LDL-C. A manutenção de LDL-C no nosso estudo se deve, provavelmente, à redução da ingestão de ácidos graxos saturados e colesterol na dieta. Segundo Schaefer,³³ com uma redução de 1% no consumo de gordura saturada e de 100 mg/dia de colesterol há uma redução de 1,34% e 3,35% nos níveis de LDL-C, respectivamente, em condições isoenergéticas.

Estudos epidemiológicos demonstraram uma relação inversa entre níveis sanguíneos de HDL-C e risco de doença aterosclerótica em indivíduos HIV-negativo.³⁴⁻³⁶ Embora o maior enfoque dado à relação entre AIDS e alterações metabólicas seja sobre efeitos colaterais da TARV, trabalhos da era pré-TARV estabeleceram que a própria infecção pelo HIV determina um perfil lipídico mais desfavorável, com moderado aumento nos níveis de triglicerídeos e baixos níveis HDL-colesterol.^{37,38} Foi observada, inclusive, implicação prognóstica dessas alterações; quanto mais baixa a contagem de linfócitos CD4 maior o nível de triglicerídeos e mais baixos os níveis de HDL-C.^{39,40} Estes motivos juntamente com a utilização do efavirenz^{41,42} podem justificar o aumento similar dos níveis de HDL-C nos dois grupos do nosso estudo. Evidências indicam que os ITRNN, quando utilizados no início da terapia ou em substituição a um IP, podem aumentar os níveis de HDL-C (12,9% e 26,6%, respectivamente).^{41,42}

Os indivíduos randomizados neste estudo apresentavam índice de massa corporal (IMC) e razão cintura/quadril (RCQ) médios dentro dos limites da normalidade. A média da RCQ aumentou nos dois grupos, contudo mais significativamente no controle. Este resultado pode ser, até certo ponto, explicado pela

proporção cintura/quadril basal estar dentro de faixa aceitável para essa população,¹⁸ tornando difíceis melhoras adicionais.

Embora estimativas da ingestão alimentar variem substancialmente entre os estudos,^{16,31,43,44,45} tem sido sugerida uma relação entre os hábitos alimentares e o perfil lipídico de indivíduos HIV-positivo.^{43,44,45} De acordo com relatos recentes, confirmamos que a orientação nutricional reduz o consumo de calorias totais da proporção de calorias provenientes da gordura total, saturada e colesterol da dieta, e aumenta o consumo de fibras.^{16,18} Nossa meta de melhorar o consumo de lipídios totais consumidos foi atingida, manteve estável a proporção de ácidos graxos poliinsaturados, porém reduziu a proporção de ácidos graxos monoinsaturados. Essa redução pode ser atribuída à diminuição do consumo de carne, de leite integral e derivados, que são as principais fontes de ácidos graxos monoinsaturados da dieta “ocidental”.⁴⁶

O presente trabalho não permite identificar o possível mecanismo pelo qual a dieta previne as alterações no perfil lipídico de indivíduos HIV-positivo, entretanto algumas hipóteses têm sido levantadas em relação à TARV. Os ITRN podem diminuir a síntese de DNA mitocondrial através da inibição de DNA polimerase gama.⁴⁷ Em consequência, há uma depleção do DNA mitocondrial, deficiência enzimática, fosforilação oxidativa e indução de apoptose dos adipócitos subcutâneos.⁴⁸ Carr e colaboradores⁴⁹ propuseram que o sítio de ligação da proteína viral dos inibidores de protease tem estrutura molecular similar a algumas proteínas envolvidas no metabolismo lipídico. Portanto, uma inibição parcial ou total do metabolismo lipídico pode ocorrer, dependendo provavelmente da expressão gênica dos receptores envolvidos. A inibição dos receptores de LDL-C é outro mecanismo proposto. Com a inibição da atividade lipolítica, ocorre uma redução na hidrólise dos quilomícrons, provocando um aumento dos triglicerídeos plasmáticos.⁴⁹ Os IP, também por

similaridade molecular, podem competir pelo sítio de ligação dos receptores hepáticos dos remanescentes de quilomícrons, levando a um aumento dos níveis de colesterol total e triglicerídeos.⁴⁹ Nossos dados indicam que uma limitação na oferta de ácidos graxos saturados e colesterol impede, pelo menos parcialmente, estes efeitos.

Até o momento, não há um consenso sobre qual o método mais adequado para refletir o consumo alimentar real de uma população.⁵⁰ Utilizamos inquérito recordatório de 24 horas (IR-24h) por ser um instrumento bem aceito pela maioria dos entrevistados, não promover alterações na dieta atual, uma vez que o relato é posterior à ingestão, e obter um grande número de informações e detalhes sobre o modo de preparo e ingredientes utilizados em receitas caseiras.^{51,52} E, como o período de ingestão é imediatamente anterior, reduz o viés de memória. A desvantagem do IR-24h é que o relato de apenas um dia não reflete os hábitos alimentares de uma população. Contudo, o nosso objetivo não foi estimar a proporção da população que tem ou não dietas adequadas, mas sim adequar à alimentação a partir da orientação nutricional.

O IR-24h foi reavaliado no 6º mês e no final do estudo, com objetivo de determinar a adesão à dieta prescrita. No entanto, ressaltam-se como limitações não termos aplicado um registro alimentar de mais de um dia ou um questionário de frequência alimentar para aumentar a confiabilidade dos resultados obtidos, porém estão refletidos nos resultados dos exames laboratoriais e no contexto entre o que se come e o que se deve comer, uma vez que os integrantes do grupo intervenção estavam submetidos a prescrição dietética. E, ainda que questionados quanto ao consumo de alimentos ricos em ácidos graxos *trans* e orientados para restringi-los na dieta, estas gorduras não foram computadas no IR-24h. Contudo, esse foi um estudo pequeno, planejado para avaliar desfechos intermediários e não incidência de eventos.

É importante salientar que alguns medicamentos anti-retrovirais estão mais associados a alterações no metabolismo dos lipídios, principalmente a estavudina (ITRN), o efavirenz (ITRNN), e os IPs (com a possível exceção de atazanavir que é o IP menos associado a dislipidemia).⁵³⁻⁵⁶ Não obstante, como mostra a Tabela 2, no esquema terapêutico dos participantes do nosso estudo, 23% dos pacientes estavam em uso de pelo menos um IP, entretanto, 10% em uso do atazanavir como parte do esquema terapêutico, cujo uso está menos associado com o desenvolvimento de dislipidemia.^{53,54,56,57} Estes pacientes estavam igualmente distribuídos entre os grupos, tendo, portanto, este viés de seleção não influenciado os resultados.

Recentemente, uma meta-análise com mais de 90.000 indivíduos HIV-negativo demonstrou que, para cada 39 mg/dl reduzidos nos níveis de LDL-C, há uma redução em 23% na taxa de eventos cardiovasculares, independentemente dos valores basais de LDL-C.⁵⁸ Se aplicássemos estas estimativas a nossa população, poderíamos estimar uma potencial redução de 15% na taxa de eventos cardiovasculares, pelo fato de termos verificado um aumento médio relativo 31% (25 mg/dl) maior nos níveis de LDL-C no grupo controle. Entretanto, estas estimativas não podem ser diretamente aplicadas na população de indivíduos HIV-positivo e grandes ensaios clínicos, com resultados sólidos, devem ser realizados para avaliar o potencial efeito protetor da dieta em desfechos cardiovasculares.

Juntamente com as modificações do estilo de vida, a utilização de medicamentos que controlam ou diminuem as alterações lipídicas é extensamente utilizada em indivíduos HIV-positivo em uso de TARV, podendo variar de 5% a 25%.⁵⁹⁻⁶³ No entanto, no nosso estudo somente para dois pacientes (grupo controle) foi prescrito medicamento hipolipemiante. Neste contexto, uma intervenção nutricional seria uma abordagem segura para reduzir a necessidade do uso de estatinas ou fibratos,

classes de medicamentos geralmente empregados para controlar as mudanças do perfil lipídico, podendo diminuir o custo do tratamento, a probabilidade de interação medicamentosa e o desenvolvimento de eventos adversos.⁶⁴⁻⁶⁶

Em conclusão, nosso estudo demonstra que a intervenção nutricional pode ser segura e eficaz na prevenção das alterações do perfil lipídico (incidência três vezes maior de dislipidemia no grupo controle do que no dieta), no consumo alimentar, no controle de peso em indivíduos HIV-positivo em início de TARV. Estes achados sugerem que a intervenção nutricional deve ser considerada em todos os pacientes que iniciam TARV.

Referências Bibliográficas

1. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996: recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA. JAMA 1996;276:146-54.
2. Tuboi SH, Brinkhof MWG, Egger M, et al. Discordant responses to potent antiretroviral treatment in previously naive HIV-1-infected adults initiating treatment in resource-constrained countries: the antiretroviral therapy in low-income countries (ART-LINC) collaboration. J Acquir Immune Defic Syndr 2007;45:52-9.
3. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med 1998;338:853-60.
4. Marins JR, Jamal LF, Chen SY, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. AIDS 2003;17:1675-82.
5. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. N Engl J Med 2005;352:48-62.
6. Arnaudo E, Dalakas M, Shanske S, et al. Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. Lancet 1991;337:508-10.
7. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. Clin Infect Dis 2003;37:613-27.
8. Macallan DC. Nutrition and immune function in human immunodeficiency virus infection. Proceedings of the Nutrition Society 1999;58:743-48.
9. Shevitz AH, Knox TA. Nutrition in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2001;32:1769-75.
10. Périard, D, Telenti A, Sudre P, et al., Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. Circulation 1999;100:700-5.

11. Clotet B, Negredo E. HIV protease inhibitors and dyslipidemia. *AIDS Rev* 2003;5:19-24.
12. Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 Infection: Recommendations of an International AIDS Society–USA Panel. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:257-75.
13. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
14. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:632–46.
15. Iestra JA, Kromhout D, Schouw YT, Grobbee DE, Boshuizen HC, Staveren WA. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation* 2005;112:924-34.
16. Batterham MJ, Brown D, Workman C. Modifying dietary fat intake can reduce serum cholesterol in HIV-associated hypercholesterolemia. *AIDS* 2003;17:1414-16.
17. Terry L, Sprinz E, Stein R, Medeiros NB, Oliveira J, Ribeiro JP. Exercise training in HIV-1-infected individuals with dyslipidemia and lipodystrophy. *Med Sci Sports Exerc* 2006;411-17.
18. Fitch KV, Anderson EJ, Hubbard JL, et al. Effects of a lifestyle modification program in HIV-infected patients with the metabolic syndrome. *AIDS* 2006;20:1843-50.
19. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection. *MMWR Morb Mortal Weekly Rep* 1999;13:29-31. (Accessed May 16, 2007, at <http://www.cdc.gov/epo/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4813a2.htm>.)

20. Callegari-Jacques SM. Bioestatística: princípios e aplicações. Porto Alegre: Artmed, 2003.
21. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
22. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006. A Scientific Statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;114:000-000.
23. Zabotto CB, Viana RPT, Gil MF. Registro fotográfico para inquéritos dietéticos: utensílios e porções. Campinas: Unicamp;1996. 74p.
24. Soares EA, Portella ES, Ishii M. Relação de medidas caseiras de 320 alimentos e respectivas gramagens. São Paulo: Ceane, 1991.
25. Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Benzecry EH, Gomes MCS, Costa VM. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. 4ª ed. Rio de Janeiro, 1998.
26. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore, M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:2050-6.
27. Galli M, Ridolfo A, Adorni F, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:21-31.
28. Molenberghs G, Verbeke G. A review on linear mixed models for longitudinal data, possibly subject to dropout. *Statistical Modelling* 2001;1:235-69.
29. Brown H, Prescott R. *Applied Mixed Models in Medicine*. 2ª ed. England, 2006.
30. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Programa nacional de DST e AIDS. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV 2004. Brasília, DF, 2004. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-3AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7BD0A938FD-0E3D-4FFF-90CB-215B25B>>

9071%7D/consenso%20-%20adultos%20adolescentes%20infectados%20hiv%202004.pdf>. Acesso em: 05 janeiro 2004.

31. Batterham MJ, Garsia R, Greenop PA. Dietary intake, serum lipids, insulin resistance and body composition in the era of highly active antiretroviral therapy. Diet FRS Study. *AIDS* 2000;14:1839-43.
32. Barrios A, Blanco F, Garcia-Benayas T, et al. Effect of dietary intervention on highly active antiretroviral therapy-related dyslipidaemia. *AIDS* 2002;16:2079-81.
33. Schaefer EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75:191–212.
34. Assmann G, Gotto AM. HDL-cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:8-14.
35. Linsel-Nitschke P, Tall A. HDL as a target treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:193-205.
36. Asheikh AA, Kuvin JT, Karas RH. High-density lipoprotein cholesterol in the cardiovascular equation: Does the “good” still count? *Atherosclerosis* 2005;180:217-23.
37. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1045-52.
38. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989;86:27-31
39. Shor-Posner G, Basit A, Lu Y, et al. Hypocholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus-1 infection. *Am J Med* 1993;94:515-19.
40. Constans J, Pellegrin JL, Peuchant E et al. Plasma lipids in HIV-infected patients: a prospective study in 95 patients. *Eur J Clin Invest* 1994;24:416-20.
41. Negrodo E, Ribalta J, Ferré R, et al. Efavirenz induces a striking and generalized increase of HDL-cholesterol in HIV-infected patients. *AIDS* 2004;18:819-21.

42. Fisac C, Fumero E, Crespo M. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. *AIDS* 2005;19:917-25.
43. Hadigan C, Jeste S, Anderson EJ, Tsay R, Cry H, Grinspoon S. Modifiable dietary habits and their relation to metabolic abnormalities in men and women with human immunodeficiency virus infection and fat redistribution. *Clin Infect Dis* 2001;33:710-17.
44. Shah M, Tierney K, Adams-Huet B, Boonyavarakul A, Jacob K, Quittner C, et al. The role of diet, exercise and smoking in dyslipidaemia in HIV-infected patients with lipodystrophy. *HIV Medicine* 2005;6:291-98.
45. Joy T, Keogh HM, Hadigan C, et al. Dietary fat intake and relationship to serum lipid levels in HIV-infected patients with metabolic abnormalities in the HAART era. *AIDS* 2007;21:1591-1600.
46. Steyen NP, Mann J, Bennett PH, et al. The scientific basis for diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes. In: World Health Organization. Food and Agriculture Organization. Joint WHO/FAO expert consultation. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: WHO/FAO;2002.
47. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999;354:1112-5.
48. Nolan D, Watts GF, Herrmann SE, French MA, John M, Mallal S. Endothelial function in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy: does immune competence affect cardiovascular risk? *Q J Med* 2003;96:825-32.
49. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper D. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *The Lancet* 1998;51:1881-83.
50. Block G. A review of validations of dietary assessment methods. *Am J Epidemiol* 1982;115:492-505.
51. Biro G, Hulshof KF, Ovesen L, Amorim Cruz JA. Selection of methodology to assess food intake. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:S25-32.

52. Buzzard IM, Faucett CL, Jeffery RW, et al. Monitoring dietary change in a low-fat diet intervention study: Advantages of using 24-hour dietary recalls vs food records. *J Am Diet Assoc* 1996;96:574-9.
53. Shikuma CM, Yang Y, Glesby MJ, et al. Metabolic effects of protease inhibitor-sparing antiretroviral regimens given as initial treatment of HIV-1 infection (AIDS Clinical Trials Group Study A5095). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:540-50.
54. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:1011-19.
55. Jemsek JG, Arathoon E, Arlotti M, et al. Body fat and other metabolic effects of atazanavir and efavirenz, each administered in combination with zidovudine plus lamivudine, in antiretroviral-naive HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2006;42:273-80.
56. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 2005;19:685-94.
57. Möbius U, Libach-Ruitman M, Castro-Frenzel B, et al. Switching to atazanavir improves metabolic disorders in antiretroviral-experienced patients with severe hyperlipidemia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:174-80.
58. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
59. Bonnet F, Balestre E, Thiébaud R, et al. Fibrates or statins and lipid plasma levels in 245 patients treated with highly active antiretroviral therapy. Aquitaine Cohort, France, 1999–2001. *HIV Medicine* 2004;5:133-9
60. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003;17:851-9.

61. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Use of fibrates in the management of hyperlipidemia in HIV-infected patients receiving HAART. *Infection* 2002;30:26-31.
62. Manfredi R, Chiodo F. Disorders of lipid metabolism in patients with HIV disease treated with antiretroviral agents: frequency, relationship with administered drugs, and role of hypolipidaemic therapy with bezafibrate. *J Infect* 2001;42:181-8.
63. Calza L, Manfredi R, Colangeli V, et al. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. *AIDS* 2005;19:1051-8.
64. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *Aids* 2002;16:569-77.
65. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001;344:984-96.
66. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Hyperlipidaemia in patients with HIV-1 infection receiving highly active antiretroviral therapy: epidemiology, pathogenesis, clinical course and management. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22:89-99.

ANEXO I

Nutritional intervention prevents changes in lipid profile in HIV-positive individuals who start antiretroviral treatment: a randomized trial

*ROSMERI KUHMMER LAZZARETTI¹, EDUARDO SPRINZ³, REGINA KUHMMER¹,
CARISI ANNE POLANCZYK^{1,2}, JORGE P. RIBEIRO^{1,2}*

¹Department of Medicine, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul; Porto Alegre, RS, Brazil.

²Cardiology and ³Internal Medicine Divisions, *Hospital de Clínicas de Porto Alegre*; Supported in part by grants from *Fundo de Incentivo a Pesquisa (FIPE-HCPA)* and *Fundo de Amparo a Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS)*.

Running title: Nutritional intervention in HIV-positive individuals
Word count, manuscript: 3992
Word count, abstract: 375

Address for correspondence:

Jorge P. Ribeiro, MD, ScD
Associate Professor and Chief of Non-invasive Cardiology
Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Rua Ramiro Barcelos 2350/2061
90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil

Phone: +55 51 9982 4984

Fax: +55 51 2101 8657

E-mail: jpribeiro@cpovo.net

Introduction

The use of highly active antiretroviral therapy (HAART) dramatically changed the prognosis of human immunodeficiency virus, type 1 (HIV) infection, which resulted in decreased mortality and improved quality of life in HIV infected individuals,^{1,2} not only in developed countries but also in resource constrained settings. Currently, the effectiveness of HAART allied to the access to drugs makes it possible to consider this infection as a chronic disease, shifting the health care of these patients to outpatient clinics.^{3,4} Unfortunately, the use of these drugs is associated, in short and long term, with the development of important adverse events, such as anemia, myopathy, and lipodystrophic syndrome, that could limit their efficacy.^{5,6}

From 1998 on, several metabolic and mitochondrial disorders have been described in HIV infected individuals, especially in those patients on HAART. Metabolic complications appeared as one of the main clinical challenges in the global treatment of the disease.^{5,7} Similarly, the nutritional aspects of AIDS have changed in the last few years, since the severe and potentially lethal clinical problems related to progressive malnutrition were replaced by subcutaneous fat atrophy, excess of visceral fat and metabolic disorders, often in the context of a undetectable viral load and immunological reconstitution.⁸ At the moment, weight gain, fat redistribution, obesity and dyslipidemia, characterized by hypertriglyceridemia and/or hypercholesterolemia, are the new nutritional challenges of HIV/AIDS individuals exposed to anti-HIV therapy.⁹ The alterations in lipid profile usually can be detected between the third and sixth months, but can develop before the third month or even after a year.^{5,7,10-12}

Although the etiology is not completely elucidated, several factors are considered responsible for development of the dyslipidemia. Genetic and environmental factors play important roles in triggering this process, as well as the current

antiretroviral drugs and the HIV virus itself.^{5,7} With the purpose of treating these complications, the AIDS Clinical Trials Group (ACTG)⁷ designed guidelines for the treatment of dyslipidemia in HIV-infected people, following the recommendations of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines (NCEP)¹³ regarding the intervention in the general population, that is, changes in the life style and/or pharmacotherapy.

Nevertheless, there are limited data about the efficacy and safety of diet and physical exercise programs, as well as the selection of the appropriate drug to decrease lipids levels. The use of hypolipemiant drugs is a reason for concern due to their toxicity, intolerance, potential interaction with antiretroviral drugs and treatment adherence. Diet and physical exercise, together with restricted alcohol and tobacco consumption, are the first-choice treatment for dyslipidemia in the general population.¹³

In HIV-negative individuals, the effect of diet and exercise on lipid profile is well documented.¹³⁻¹⁵ Although observational studies suggest that the diet and exercise interventions are able to improve the lipid profile in HIV-positive patients,¹⁶ recent randomized clinical trials do not corroborate this hypothesis.^{17,18} However, these studies are short trials with reduced number of participants and/or short term follow-up. On the other hand, the use of long-term nutritional intervention in individuals who started HAART was not formally assessed by means of randomized clinical trials. The objective of this study is to assess the influence of nutritional intervention in the development of dyslipidemia in HIV/AIDS individuals who started HAART.

Methods

Study Subjects

From March, 2004 to April, 2006 HIV infected patients (diagnosed according to Centers for Disease Control revised criteria),¹⁹ older than 17 years old, without previously antiretroviral treatment, and with indication to begin HAART were consecutively enrolled at the HIV/AIDS outpatient clinic of *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* (a national reference centre for HIV treatment), Brazil. Pregnant women, patients with active opportunistic disease, mental impairment, diabetes mellitus and those being treated with drugs that cause alterations in lipid profile or illicit drugs were not included. The study protocol was approved by the Ethics on Research Committee of *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* and all participants signed an informed consent.

Study Protocol

During the initial assessment, all participants were instructed about nutritional status and life style, with emphasis on the benefits of having a healthy diet and a 24-hour dietary recall was used (24h-DR). Next, the individuals were randomized to intervention group or control group (randomization based on a random number table, generated by allocation sequence).²⁰ The intervention group received quarterly nutritional guidance focused on dyslipidemia, based on the Phase II diet of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines (NCEP),¹³ and were followed up to the 12th month of treatment with the antiretroviral therapy. The control group received the same baseline nutritional guidance; however, there was no guided nutritional follow-up. The 24h-DR was used in both groups at the 6th month and at the end of the study (12th month). Lipid profile, body mass index (BMI) and waist-

to-hip ratio (WHR) were assessed in both groups before HAART and every three months thereafter.

Biochemical Assessment

Lipid profile included detection of total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL-C), triglycerides (TG) and, whenever possible, low density lipoprotein (LDL-C) after a 12-hour fast. The LDL-C was calculated using the Friedewald Formula²¹: $LDL-C = TC - HDL-C - TG/5$ (not appropriated to use when triglycerides levels > 400 mg/dl). Total cholesterol and triglycerides levels were calculated with the Colorimetric Enzymatic method and the HDL-C was calculated by the Homogeneous Colorimetric Enzymatic method, using Hitachi 917 manufactured by Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany.

Dyslipidemia was defined by plasma levels of fasting triglycerides ≥ 150 mg/dl and/or fasting total cholesterol ≥ 200 mg/dl and/or LDL-C ≥ 130 mg/dl.¹³ Participants were instructed to avoid practicing any vigorous physical exercise and drinking alcohol 24 hours before the blood collection.¹³

Anthropometric Assessment

The waist circumference was measured midway between the lowest rib margin and the iliac crest, and the hip circumference was measured as the widest measure over the buttocks, with accuracy of ± 0.10 mm in 1 m, using an inextensible anthropometric tape, manufactured by Sanny™, São Paulo, Brazil. The height and weight were measured using a mechanical anthropometric scale (Fiziola™, São Paulo, Brazil), with a maximum capacity of 150 kg, weighing division of 100 g and anthropometric scale with maximum height of 2 m and 0.5-cm scaling. BMI was measured based on the

weight divided by the square height ($BMI = \text{Weight (kg)} / [\text{Height (cm)}]^2$). All anthropometric measures were taken by the same person.

Dietary Assessment

Diet programs were planned individually based on nutritional needs, socioeconomic status and, whenever possible, the dietary habits of each person. Diets were designed according to a total amount of calories in order to maintain or reduce weight, as needed, with 25% of the total calories in lipids (5% saturated fatty acids, 10% monounsaturated and 10% polyunsaturated), 15% protein (50% high biologic value), 60% carbohydrates, including 30 g/day of fiber and 200 mg of dietary cholesterol. In addition, the volunteers were instructed not to eat anything containing trans fatty acid.^{13,22}

The diet plan provided included a detailed description of the types of food per group, with possible replacements, times and daily amounts in home measures, besides a list of not allowed types of food. Regarding the dietary counseling, patients received instructions about the selection, amount and techniques of cooking food. The guidelines were provided after dietary anamnesis and were mainly composed of information on the adjustment of total fat intake, reduction of saturated fat, cholesterol and trans fatty acids, and increase of fibers, especially of the soluble type.

Information on food intake was obtained using the 24h-DR method, through which the individuals provided detailed reports on food and beverages consumed during the 24 hours previous to the interview. Questions were asked about amounts and home measured portion sizes. In order to increase the reliability of the measurements reported by the interviewees, a manual of photographic record for dietary enquiries was used as a support material.²³

Home measures were converted into grams and millimeters for quantitative analysis of the consumed energy and nutrients through the Nutritional Support Program (NutWin, version 1.5 2002) of the Health Informatic Center of *Escola Paulista de Medicina*. Food and preparations that were apart from the list provided by the program were included through complementary tables^{24,25} or nutritional information on the label of the manufactured products. In addition to the total calories, carbohydrates, proteins, lipids, fibers, cholesterol, saturated fatty acids, monounsaturated and polyunsaturated acids were selected for analysis according to the recommendations of the guidelines of the NCEP¹³ and of the ACTG.⁷

Statistical Analysis

Sample size was estimated in 88 individuals in each group, considering an increase of 20% in the triglycerides levels without nutritional intervention in persons who start HAART,^{26,27} with a statistical power of 80% and an $\alpha = 5\%$. During the study, after six months of follow-up and lipid results, the calculation was redone, maintaining type I error at 5% and statistical power at 80%, and the sample was reestimated to 26 individuals in each group.

The continuous variables were expressed as mean and standard deviation and categorical variables were expressed as proportion. After randomization, groups were compared by means of Student's t test for continuous variables and Chi-square and Fisher's Exact tests for categorical variables. The measurements taken at different time intervals were compared by the analysis of Mixed Linear Models.^{28,29} All analyses were performed by approaching intent-to-treat population and a p value lower than 0.05 was considered statistically significant. The tests were carried out using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 14.0 for Windows.

Results

Of the 105 screened individuals, 90 (85.7%) were considered eligible and were included in the study, but 7 were excluded from the final analysis due to questions about HAART adherence (5 in the control group) (Figure 1). All individuals (83) reached the 6th month of the study. After this period, one woman in the intervention group became pregnant; and, 2 individuals were further excluded in the control group (one death from cranial fracture due to seizures and one loss to follow-up). Statins were prescribed to 2 individuals in this period in the control group.

Table 1 shows the demographic, anthropometric, and biochemical characteristics, as well as the food intake and HAART prescribed at baseline. The groups presented similar characteristics, with predominance of women. Therapeutic regimens consisted of 2 nucleoside analogs reverse transcriptase inhibitors (NRTI) plus one protease inhibitor (PI) with or without ritonavir low dose (19%) or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) (81%), according to Brazilian national guidelines.³⁰ The most common HAART prescribed was zidovudine plus lamivudine plus efavirenz.

During the study, 9 individuals needed to switch therapy due to toxicity (5 on intervention group). However, all antiretroviral changes occurred in the first 3 months of the study (diet: 66±33 days; control: 67±29 days) and were not related to dyslipidemia. The groups remained similar after these changes ($p = 0.919$) (Table 2).

Dietary Assessment

Table 3 shows the estimate of the usual intake of calories and macronutrients that was reported in the 24h-DR at moment zero, at sixth month and at 12th month of study. The nutritional intervention resulted in the reduction of total calories, cholesterol

and percentage of lipid and saturated fatty acid intake. Another consequence was the increase in the percentage of carbohydrates and fiber consumption. The percentage of protein and polyunsaturated fatty acids remained stable throughout the study in both groups. However, there was a significant reduction in the percentage of monounsaturated fatty acid intake in the group that received nutritional intervention.

Anthropometric Assessment

Table 4 shows the values of body mass index (BMI) and waist-to-hip ratio of the participants. According to our findings, BMI remained stable in the intervention group, while in the control group there was a significant increase after 12 months of nutritional follow-up ($p < 0,001$) (Figure 2A) and the waist-to-hip ratio presented a slight increase in both groups, even though it was higher in the control group.

Biochemical Assessment

Regarding the participants' metabolic response shown on Table 4, the nutritional follow-up maintained total cholesterol plasma levels (Figure 2B) and LDL-C levels (Figure 2C) stable in the intervention group, with statistically significant increase in the control group ($p < 0,001$). The triglycerides levels (Figure 2D) decreased in the intervention group, while in the control group these levels had a significant increase ($p < 0,001$). There was a similar increase in the HDL-C plasma concentrations in both groups throughout the study, but there were no significant changes between the groups.

At the end of the one-year period, hypercholesterolemia was diagnosed in 14 (39%) individuals in the control group and only in 3 (7%) in the intervention group ($p = 0,001$). Hypertriglyceridemia was found in 20 (51%) and in 7 (16%) individuals, respectively ($p = 0,001$). Overall, 9 (21%) individuals who received nutritional intervention developed alterations in lipid profile compatible with dyslipidemia,

compared to 26 (68%) in the control group ($p < 0.001$) (Table 5). Hypolipemiant drugs were prescribed to 2 individuals in the control group during the study.

Discussion

The influence of life style modifications on the alterations of lipid profile in the general population has been well demonstrated.¹³⁻¹⁵ However, few studies have assessed the effect of diet on the control of dyslipidemia in HIV-positive individuals and the available studies presented several methodological flaws.^{16,18,31,32} This study reports the findings of a randomized clinical trial that raised the hypothesis that a balanced diet based on the standards recommended by the NCEP-ATP III¹³ would be able to reduce the incidence of dyslipidemia after a 12-month antiretroviral therapy. The nutritional guidelines used in this study focused on the quality of the lipids consumed, with the purpose of reducing the saturated and *trans* fat and increasing fibers, as well as decreasing the cholesterol daily intake.¹³ Our study demonstrates that nutritional intervention was an efficient measure to control changes in lipid profile in HIV-infected individuals who started HAART. In the group that received dietary intervention, mean plasma levels of total cholesterol, triglycerides, LDL-C and BMI remained stable during the 12-month follow-up. Patients in the control group had 3 times higher chance to develop dyslipidemia than the intervention group according to NCEP III.

Our findings suggest that individuals who start HAART are at risk to develop dyslipidemia (almost 70% in the control group of our study) according to revised NCEP criteria (even with diet guidance), and it could be avoided by the beneficial effects of nutritional intervention as done in our study. However, our results differed from previous randomized studies which did not achieved the same results as we did.^{17,18} The possible explanations for this difference probably rely on of methodological issues, the

time of follow-up and/or limitations in the sample size studied. Fitch et al.¹⁸ suggested a program of changes in the life style of HIV-positive individuals with metabolic syndrome. Even though the improvement in the results regarding physical exercises, waist circumference and diet, the authors did not find statistical significance after six months in the measurement of plasma lipids if compared to the control group. A relevant limitation that may explain the disagreement between Fitch's study and ours is the small number of individuals included in the study and the additional losses. Of the original 42 eligible individuals, 34 were included and only 28 concluded the protocol (12 in the group of life style change; 16 in the control group).¹⁸ Another possible explanation could be the time of nutritional intervention as we started along with HAART whereas Fitch's study was after anti-retroviral initiation. Therefore nutritional intervention at the same time as HAART initiation could be more efficient in the control of plasma levels of lipids or because of the impact of the beginning of the treatment that leads the individual to change his/her routine and this might be an important moment for a nutritional intervention.

On the other hand, there are some non-randomized studies who found similar results. Barrios et al.,³² despite the small number of individuals who adhered to the diet and the absence of a control group, found significant decrease in the total cholesterol and triglyceride levels after 3 and 6 months of low fat diet. In the retrospective analysis of Batterham et al.¹⁶ there were also significant reductions in the same variables after changes in the diet. However, these studies did not present the results for LDL-C. The maintenance in the levels of LDL-C in our study is probably due to the reduced intake of saturated fatty acids and cholesterol. According to Schaefer,³³ with a decrease of 1% in the saturated fat intake and 100 mg/day of cholesterol there is a reduction of 1.34% and 3.35% in the levels of LDL-C, respectively, in isoenergetic states.

Epidemiologic studies showed an inverse relation between the blood levels of HDL-C and the risk of atherosclerotic disease in HIV-negative individuals.³⁴⁻³⁶ Although the greater emphasis given to the relation between AIDS and metabolic disorders is regarding the side effects of current antiretroviral drugs, studies performed before the HAART era associated HIV infection with a negative lipid profile, with a moderate increase in the triglycerides levels and low HDL-C levels.^{37,38} Also, more advanced stages of HIV infection and lower CD4 lymphocyte count, were associated with higher triglycerides level and lower HDL-C levels.^{39,40} These reasons may explain the similar increase in the HDL-C levels in both groups in our study with HAART initiation and viremic control., as well as the prevalence of the use of NNRTI, efavirenz. Evidence have shown that when NNRTI is used in the beginning of the therapy or as a replacement for a PI, it can increase the HDL-C levels (12.9% and 26.6%, respectively).^{41,42}

The randomized individuals presented mean body mass index (BMI) and waist-to-hip ratio (WHR) in normal levels at baseline. After one year, the mean WHR increased in both groups, however, the increase was higher in the control group. This result may be partially explained by the fact that the baseline waist-to-hip proportion is at an acceptable range for this population,¹⁸ making it difficult to achieve further improvement.

Although estimates of food intake present significant variation among the studies,^{16,31,43,44,45} it has been suggested that there is a relation between dietary habits and lipid profile of HIV-positive individuals.^{43,44,45} In agreement with recent reports, we confirmed that nutritional guidance reduces total caloric intake, the proportion of calories from total and saturated fat and cholesterol in diet while increases fiber intake.^{16,18} Our objective of improving total lipid intake was achieved. Although the

proportion of polyunsaturated fatty acids remained stable, there was a reduction in monounsaturated fatty acids intake. This decrease could be related to the reduction in meat, whole milk and dairy intake, which are the main sources of monounsaturated fatty acids of the Western diet.⁴⁶

The present study was not designed to identify the possible mechanisms involved in nutritional intervention that could prevent the alterations in lipid profile of HIV-positive individuals who started HAART, however, some hypotheses have been raised regarding the HAART. NRTI can decrease the mitochondrial DNA synthesis through the inhibition of gamma DNA polymerase,⁴⁷ resulting in mitochondrial DNA depletion, enzymatic impairment, oxidative phosphorylation and induction of subcutaneous adipocytes apoptosis.⁴⁸ Carr et al.⁴⁹ proposed that the binding site of the viral protein of protease inhibitors has a molecular structure similar to some proteins involved in the lipid metabolism. Therefore, the partial or total inhibition of the lipid metabolism might occur depending on the genetic expression of the receptors involved. Another suggested mechanism is the inhibition of the LDL-C receptors. With the inhibition of the lipolytic activity, there is a decrease in the hydrolysis of the chylomicrons, causing an increase in plasma triglycerides.⁴⁹ Likely wise and also related to their molecular similarities, PIs can compete for the binding site of the hepatic receptors of the remaining chylomicrons, which leads to an increase in the total cholesterol and triglycerides levels.⁴⁹ Our study indicates that a reduction in the offer of saturated fatty acids and cholesterol prevents, at least partially, these effects.

Currently, there is no consensus on which is the most adequate method that better reflects the real food intake of the population.⁵⁰ We used the 24-hour dietary recall (24h-DR) because it is a well-accepted instrument among most interviewees, and does not change the current diet, since the report is made after the food intake, and also

because it enables the researchers to get more information and details how food is cooked and which are the ingredients used in homemade recipes.^{51,52} Furthermore, as the intake period is immediately previous to the interview, it reduces the memory bias. The disadvantage of the 24h-DR is the fact that a report about a single day does not show the dietary habits in a population. However, our objective was not to estimate the proportion of the population that eats or doesn't eat a balanced diet, but we intended to adjust diet according to nutritional guidance.

The 24h-DR was used again at the 6th month and at the end of the study with the purpose of checking adherence to the prescribed diet. However, it is important to highlight some limitations such as the fact that we did not use a food intake record longer than a 24-hour recall or a questionnaire of dietary frequency to improve the reliability of our findings, but these findings are reflected in the results of the laboratory tests and in the context between what is eaten and what should be eaten since the individuals in intervention group were submitted to dietary prescription. And even though these individuals were interviewed regarding the intake of trans fatty acids and instructed to reduce their intake, this factor was not calculated in the 24h-DR. However, this was a small study, and it was planned to assess intermediate outcomes and not event incidence.

It is important to notice that some drugs are more likely to produce lipid changes, mainly stavudine (in NRTI), efavirenz (NNRTI), and PIs (with the possible exception of atazanavir, which is the PI less associated to dyslipidemia).⁵³⁻⁵⁶ Nevertheless, as shown in table 2, the groups were comparable regarding HAART regimen, overall, 23% of the individuals were using one PI in their regimen, however, 10% were on atazanavir as a part of HAART, which is known to be less associated with

the development of dyslipidemia.^{42,55,56,57} These patients were evenly distributed between both groups, and therefore, could not interfere with our results.

Recently, a meta-analysis involving more than 90,000 HIV-negative individuals showed that for each 39 mg/dl reduced in the LDL-C levels there is a 23% reduction in the rate of cardiovascular events, regardless the baseline values of LDL-C.⁵⁸ If we use these estimates with our studied population, we could estimate a potential reduction of 15% in the rate of cardiovascular events as we shown a mean increase of 31% (25 mg/dl) in LDL-C levels in the control group. However, we still do not know if these results could be applied to our population and large clinical trials with hard outcomes should be performed in HIV positive individuals to address these issues.

Along with life style modifications, the utilization of drugs that control or decrease lipid alterations is widely used in HIV-positive individuals under antiretroviral treatment, and vary between 11 to 25%.⁵⁹⁻⁶³ Interestingly, only 2 patients in our study (in the control group) were prescribed to use hypolipemiant drugs. In this regard, an efficient nutritional intervention would be a safer approach as it would decrease the need to use statins or fibrates, class of drugs commonly employed to control lipid changes in this context, which increases treatment costs and the chance of potential harmful drug interaction and development of adverse events.⁶⁴⁻⁶⁶

In conclusion, our study showed that nutritional intervention proved to be safe and an efficient tool to prevent changes in lipid profile of HIV-positive individuals who start HAART (the incidence was 3 times higher in the control than in the prevention group). It also helped to control weight and the need to use drugs to lower lipids. Our findings suggest that the nutritional intervention should be considered for all patients who begin HAART.

References

1. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996: recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA. JAMA 1996;276:146-54.
2. Tuboi SH, Brinkhof MWG, Egger M, et al. Discordant responses to potent antiretroviral treatment in previously naive HIV-1-infected adults initiating treatment in resource-constrained countries: the antiretroviral therapy in low-income countries (ART-LINC) collaboration. J Acquir Immune Defic Syndr 2007;45:52-9.
3. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med 1998;338:853-60.
4. Marins JR, Jamal LF, Chen SY, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. AIDS 2003;17:1675-82.
5. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular Risk and Body-Fat Abnormalities in HIV-Infected Adults. N Engl J Med 2005;352:48-62.
6. Arnaudo E, Dalakas M, Shanske S, et al. Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. Lancet 1991;337:508-10.
7. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. Clin Infect Dis 2003;37:613-27.
8. Macallan DC. Nutrition and immune function in human immunodeficiency virus infection. Proceedings of the Nutrition Society 1999;58:743-48.
9. Shevitz AH, Knox TA. Nutrition in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2001;32:1769-75.
10. Périard, D, Telenti A, Sudre P, et al., Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. Circulation 1999;100:700-5.

11. Clotet B, Negredo E. HIV protease inhibitors and dyslipidemia. *AIDS Rev* 2003;5: 19-24.
12. Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 Infection: Recommendations of an International AIDS Society–USA Panel. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:257-75.
13. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
14. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the national cholesterol education program's step I and step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:632–46.
15. Iestra JA, Kromhout D, Schouw YT, Grobbee DE, Boshuizen HC, Staveren WA. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation* 2005;112:924-34.
16. Batterham MJ, Brown D, Workman C. Modifying dietary fat intake can reduce serum cholesterol in HIV-associated hypercholesterolemia. *AIDS* 2003;17:1414-16.
17. Terry L, Sprinz E, Stein R, Medeiros NB, Oliveira J, Ribeiro JP. Exercise training in HIV-1-infected individuals with dyslipidemia and lipodystrophy. *Med Sci Sports Exerc* 2006;41:11-17.
18. Fitch KV, Anderson EJ, Hubbard JL, et al. Effects of a lifestyle modification program in HIV-infected patients with the metabolic syndrome. *AIDS* 2006;20:1843-50.
19. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection. *MMWR Morb Mortal Weekly Rep* 1999;13:29-31. (Accessed May 16, 2007, at <http://www.cdc.gov/epo/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4813a2.htm>.)

20. Callegari-Jacques SM. Bioestatística: princípios e aplicações. Porto Alegre: Artmed, 2003.
21. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
22. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006. A Scientific Statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;114:000-000.
23. Zabotto CB, Viana RPT, Gil MF. Registro fotográfico para inquéritos dietéticos: utensílios e porções. Campinas: Unicamp;1996. 74p.
24. Soares EA, Portella ES, Ishii M. Relação de medidas caseiras de 320 alimentos e respectivas gramagens. São Paulo: Ceane, 1991.
25. Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Benzecry EH, Gomes MCS, Costa VM. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. 4ª ed. Rio de Janeiro, 1998.
26. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore, M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:2050-6.
27. Galli M, Ridolfo A, Adorni F, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:21-31.
28. Molenberghs G, Verbeke G. A review on linear mixed models for longitudinal data, possibly subject to dropout. *Statistical Modelling* 2001;1:235-69.
29. Brown H, Prescott R. *Applied Mixed Models in Medicine*. 2ª ed. England, 2006.
30. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Programa nacional de DST e AIDS. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV 2004. Brasília, DF, 2004. (Accessed January 5, 2004, at <http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7BD0A938FD-0E3D-4FFF-0CB521>

5B25B9071%7D/consenso%20- %20adultos%20adolescentes%20infectados%20hiv %202004. pdf.).

31. Batterham MJ, Garsia R, Greenop PA. Dietary intake, serum lipids, insulin resistance and body composition in the era of highly active antiretroviral therapy. Diet FRS Study. *AIDS* 2000;14:1839-43.
32. Barrios A, Blanco F, Garcia-Benayas T, et al. Effect of dietary intervention on highly active antiretroviral therapy-related dyslipidaemia. *AIDS* 2002;16:2079-81.
33. Schaefer EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75:191–212.
34. Assmann G, Gotto AM. HDL-cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:8-14.
35. Linsel-Nitschke P, Tall A. HDL as a target treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:193-205.
36. Asheikh AA, Kuvin JT, Karas RH. High-density lipoprotein cholesterol in the cardiovascular equation: Does the “good” still count? *Atherosclerosis* 2005;180:217-23.
37. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1045-52.
38. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989;86:27-31
39. Shor-Posner G, Basit A, Lu Y, et al. Hypocholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus-1 infection. *Am J Med* 1993;94:515-19.
40. Constans J, Pellegrin JL, Peuchant E et al. Plasma lipids in HIV-infected patients: a prospective study in 95 patients. *Eur J Clin Invest* 1994;24: 416-20.
41. Negrodo E, Ribalta J, Ferré R, et al. Efavirenz induces a striking and generalized increase of HDL-cholesterol in HIV-infected patients. *AIDS* 2004;18:819-21.

42. Fisac C, Fumero E, Crespo M. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. *AIDS* 2005;19:917-25.
43. Hadigan C, Jeste S, Anderson EJ, Tsay R, Cry H, Grinspoon S. Modifiable dietary habits and their relation to metabolic abnormalities in men and women with human immunodeficiency virus infection and fat redistribution. *Clin Infect Dis* 2001;33: 710-17.
44. Shah M, Tierney K, Adams-Huet B, Boonyavarakul A, Jacob K, Quittner C, et al. The role of diet, exercise and smoking in dyslipidaemia in HIV-infected patients with lipodystrophy. *HIV Medicine* 2005;6:291-98.
45. Joy T, Keogh HM, Hadigan C, et al. Dietary fat intake and relationship to serum lipid levels in HIV-infected patients with metabolic abnormalities in the HAART era. *AIDS* 2007;21:1591-1600.
46. Steyen NP, Mann J, Bennett PH, et al. The scientific basis for diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes. In: World Health Organization. Food and Agriculture Organization. Joint WHO/FAO expert consultation. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: WHO/FAO;2002.
47. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999;354: 1112-5.
48. Nolan D, Watts GF, Herrmann SE, French MA, John M, Mallal S. Endothelial function in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy: does immune competence affect cardiovascular risk? *Q J Med* 2003;96:825-32.
49. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper D. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *The Lancet* 1998;51:1881-83.
50. Block G. A review of validations of dietary assessment methods. *Am J Epidemiol* 1982;115:492-505.
51. Biro G, Hulshof KF, Ovesen L, Amorim Cruz JA. Selection of methodology to assess food intake. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:S25-32.

52. Buzzard IM, Faucett CL, Jeffery RW, et al. Monitoring dietary change in a low-fat diet intervention study: Advantages of using 24-hour dietary recalls vs food records. *J Am Diet Assoc* 1996;96:574-9.
53. Shikuma CM, Yang Y, Glesby MJ, et al. Metabolic effects of protease inhibitor-sparing antiretroviral regimens given as initial treatment of HIV-1 infection (AIDS Clinical Trials Group Study A5095). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:540-50.
54. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:1011-19.
55. Jemsek JG, Arathoon E, Arlotti M, et al. Body fat and other metabolic effects of atazanavir and efavirenz, each administered in combination with zidovudine plus lamivudine, in antiretroviral-naive HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2006;42:273-80.
56. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 2005;19:685-94.
57. Möbius U, Libach-Ruitman M, Castro-Frenzel B, et al. Switching to atazanavir improves metabolic disorders in antiretroviral-experienced patients with severe hyperlipidemia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:174-80.
58. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
59. Bonnet F, Balestre E, Thiébaud R, et al. Fibrates or statins and lipid plasma levels in 245 patients treated with highly active antiretroviral therapy. Aquitaine Cohort, France, 1999–2001. *HIV Medicine* 2004;5:133-9
60. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003;17:851-9.

61. Use of fibrates in the management of hyperlipidemia in HIV-infected patients receiving HAART. *Infection* 2002;30:26-31.
62. Manfredi R, Chiodo F. Disorders of lipid metabolism in patients with HIV disease treated with antiretroviral agents: frequency, relationship with administered drugs, and role of hypolipidaemic therapy with bezafibrate. *J Infect* 2001;42:181-8.
63. Calza L, Manfredi R, Colangeli V, et al. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. *AIDS* 2005;19:1051-8.
64. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *Aids*, 2002. 16(4): p. 569-77.
65. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001;344: 984-96.
66. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Hyperlipidaemia in patients with HIV-1 infection receiving highly active antiretroviral therapy: epidemiology, pathogenesis, clinical course and management. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22:89–99.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Flowchart of the participants

Figure 2. Effect of the nutritional intervention during 12 months on the body mass index (Graph A), total cholesterol plasma levels (Graph B), low density lipoprotein (LDL-C) (Graph C) and triglycerides (Graph D). The values are expressed as mean \pm SD.

* Values considered as significant between the groups correction ($p < 0.05$)

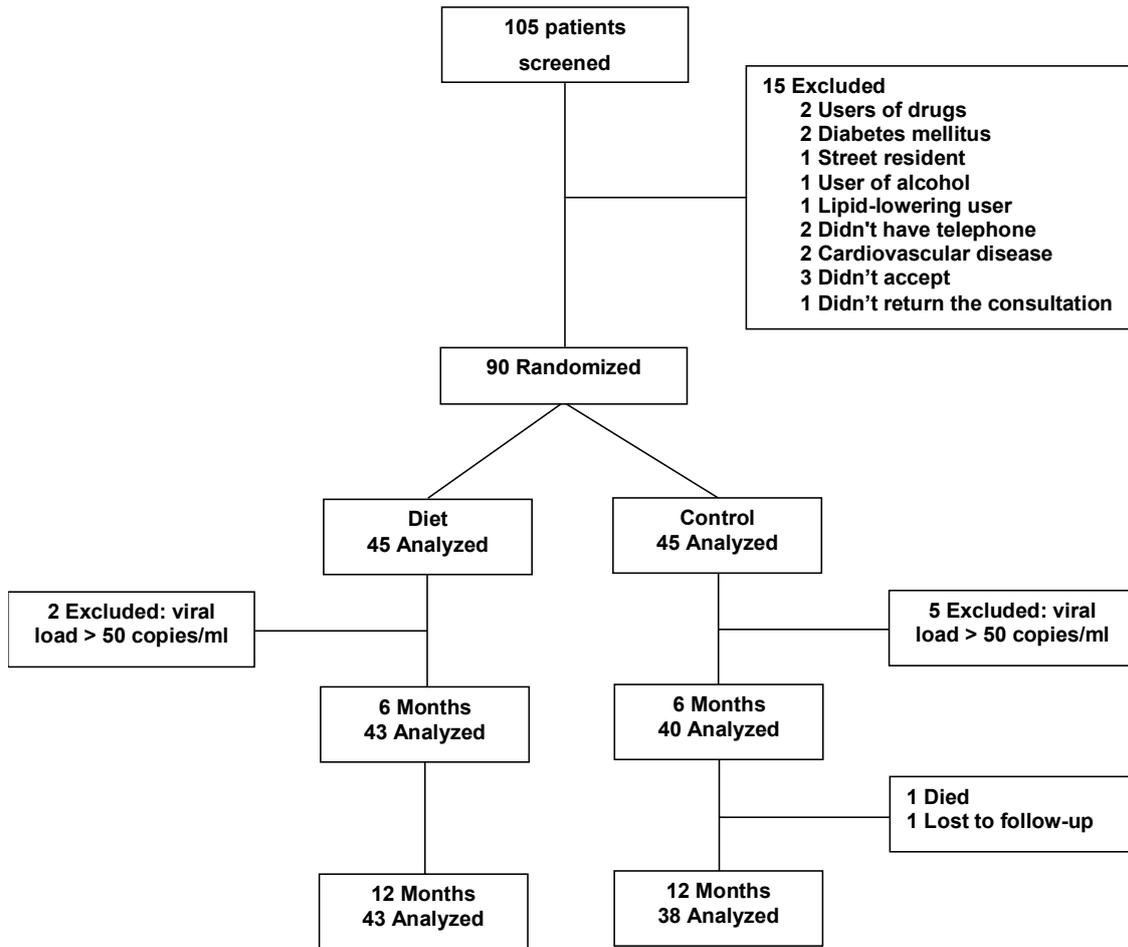


Table 1. Baseline characteristics of the patients

Characteristics	Diet (n = 43)	Control (n = 40)	P
Gender – n (%)			
Male	17 (39.5)	14 (35.0)	0.842*
Age, yr*	38 ± 11	37 ± 10	0.668**
Smoking – n (%)	12 (28)	10 (25)	0.959*
Body mass index, kg/m²*	24 ± 3.4	23 ± 3.2	0.620**
Waist-to-hip ratio, cm*	0.86 ± 0.06	0.86 ± 0.05	0.900**
Medication exposure – n (%)			
AZT + 3TC + EFV	33 (76.7)	34 (85.0)	0.683***
AZT + 3TC + LPV/r	2 (4.7)	3 (7.5)	
AZT + 3TC + ATZ	4 (9.3)	2 (5.0)	
AZT + 3TC + ATZ/r	2 (4.7)	1 (2.5)	
AZT + 3TC + IDV/r	1 (2.3)	0	
d4T + 3TC + EFV	1 (2.3)	0	
CD4*	173 ± 100	181 ± 121	0,749**
Lipids*			
Total cholesterol, mg/dl	153 ± 36	151 ± 29	0.735**
HDL-C, mg/dl	40 ± 16	39 ± 17	0.709**
LDL-C, mg/dl	85 ± 26	85 ± 24	0.933**
Triglycerides, mg/dl	135 ± 67	134 ± 70	0.921**
Nutrients diet*			
Caloric intake, kcal/d	2662 ± 614	2594 ± 550	0.594**
Carbohydrate (%)	52 ± 7	51 ± 6	0.402**
Protein (%)	16 ± 4	16 ± 3	0.882**
Total fat (%)	31 ± 7	32 ± 5	0.445**
Saturated fat acids (%)	12 ± 4	12 ± 3	0.623**
Monounsaturated fat acids (%)	11 ± 3	12 ± 3	0.109**
Polyunsaturated fat acids (%)	5 ± 2	5 ± 2	0.702**
Cholesterol, mg/d	406 ± 156	366 ± 153	0.233**
Fiber, g/d	19 ± 6	19 ± 7	0.642**

AZT denotes Zidovudine, 3TC Lamivudine, EFV Efavirenz, LPV/r Lopinavir/ritonavir, ATZ Atazanavir, ATZ/r Atazanavir/ritonavir, IDV/r Indinavir/ritonavir, and d4T Stavudine.

HDL-C denotes high density lipoprotein, and LDL-C low density lipoprotein.

* Values expressed as means ± SD.

* Value obtained by the chi-square test with correction of Yates.

** Value obtained by the t-Student test for independent samples.

*** Value obtained by the chi-square test without correction of Yates.

Table 2. Characterization of the highly active antiretroviral therapy

HAART	Baseline			6 months			12 months		
	Diet (n = 43)	Control (n = 40)	P	Diet (n = 43)	Control (n = 40)	P	Diet (n = 43)	Control (n = 38)	P
AZT + 3TC + EFV – n (%)	33 (76.7)	34 (85.0)		30 (68.9)	31 (77.5)		30 (69.8)	29 (76.3)	
AZT + 3TC + LPV/r – n (%)	2 (4.7)	3 (7.5)		3 (7.0)	2 (5.0)		3 (7)	2 (5.3)	
AZT + 3TC + ATZ – n (%)	4 (9.3)	2 (5.0)		4 (9.3)	4 (10.0)		4 (9.3)	4 (10.5)	
AZT + 3TC + ATZ/r – n (%)	2 (4.7)	1 (2.5)	0.683	3 (7.0)	2 (5.0)	0.896	3 (7.0)	2 (5.3)	0.919
AZT + 3TC + IDV/r – n (%)	1 (2.3)	0		1 (2.3)	0		1 (2.3)	0 (0.0)	
d4T + 3TC + EFV – n (%)	1 (2.3)	0		2 (4.7)	1 (2.5)		2 (4.7)	1 (2.6)	
2 NRTI + 1 NNRTI – n (%)	34 (79.0)	34 (85.0)		32 (74.4)	32 (80.0)		32 (74.4)	30 (78.9)	
2 NRTI + 1 PI– n (%)	4 (9.3)	3 (7.5)		4 (9.30)	4 (10.0)		4 (9.3)	4 (10.5)	
2 NRTI + 1 PI/r – n (%)	5 (11.6)	3 (7.5)		7 (16.3)	4 (10.0)		7 (16.3)	4 (10.5)	
DIET			CONTROL						
2 AZT + 3TC + EFV ⇒ 2 d4T + 3TC + EFV			2 AZT + 3TC + EFV ⇒ 2 AZT + 3TC + ATZ						
1 AZT + 3TC + EFV ⇒ 1 AZT + 3TC + ATZ/r			1 AZT + 3TC + EFV ⇒ 1 d4T + 3TC + EFV						
1 AZT + 3TC + EFV ⇒ 1 AZT + 3TC + LPV/r			1 AZT + 3TC + LPV/r ⇒ 1 AZT + 3TC + ATZ/r						
1 d4T + 3TC + EFV ⇒ 1 AZT + 3TC + EFV									

HAART denotes highly active antiretroviral therapy

AZT denotes Zidovudine, 3TC Lamivudine, EFV Efavirenz, LPV/r Lopinavir/ritonavir, ATZ Atazanavir, ATZ/r Atazanavir/ritonavir, IDV/r Indinavir/ritonavir and d4T Stavudine

NRTI denotes Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, NNRTI Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, PI protease inhibitor, and PI/r protease inhibitor/ritonavir

Table 3. Estimate of the alimentary consumption of the 24 hours record accomplished before, during and after the nutritional intervention

Variables	Group		P		
	Diet	Control	Group	Time	Interaction
Caloric intake, kcal					
Baseline	2662 ± 614 (43)	2594 ± 550 (40)			
6 months	2193 ± 519 (43)	2738 ± 806 (40)	0.006	0.005	< 0.001
12 months	2281 ± 512 (43)	2806 ± 653 (38)			
Carbohydrate					
Baseline	52 ± 7 (43)	51 ± 6 (40)			
6 months	61 ± 3 (43)	54 ± 6 (40)	< 0.001	< 0.001	< 0.001
12 months	63 ± 3 (43)	51 ± 6 (38)			
Protein					
Baseline	16 ± 4 (43)	16 ± 3 (40)			
6 months	15 ± 3 (43)	16 ± 7 (40)	0.300	0.809	0.774
12 months	16 ± 3 (43)	17 ± 6 (38)			
Total fat					
Baseline	31 ± 7 (43)	32 ± 5 (40)			
6 months	24 ± 4 (43)	31 ± 5 (40)	< 0.001	< 0.001	< 0.001
12 months	21 ± 3 (43)	31 ± 6 (38)			
SFA (%)					
Baseline	12 ± 4 (43)	12 ± 3 (40)			
6 months	6 ± 2 (43)	11 ± 3 (40)	< 0.001	< 0.001	< 0.001
12 months	6 ± 1 (43)	11 ± 3 (38)			
MFA (%)					
Baseline	11 ± 3 (43)	12 ± 3 (40)			
6 months	9 ± 2 (43)	12 ± 3 (40)	< 0.001	< 0.001	< 0.001
12 months	8 ± 1 (43)	12 ± 3 (38)			
PSA (%)					
Baseline	5 ± 2 (43)	5 ± 2 (40)			
6 months	6 ± 2 (43)	5 ± 2 (40)	0.180	0.096	0.051
12 months	5 ± 1 (43)	5 ± 2 (38)			
Cholesterol, mg					
Baseline	406 ± 156 (43)	366 ± 153 (40)			
6 months	135 ± 68 (43)	352 ± 163 (40)	< 0.001	< 0.001	< 0.001
12 months	144 ± 65 (43)	395 ± 185 (38)			
Fiber, g					
Baseline	19 ± 6 (43)	19 ± 7 (40)			
6 months	29 ± 9 (43)	21 ± 7 (40)	< 0.001	< 0.001	< 0.001
12 months	33 ± 10 (43)	22 ± 8 (38)			

SFA denotes saturated fatty acids, MFA monounsaturated fatty acids, and PFA polyunsaturated fatty acids. Values expressed as means ± SD (n).

P - Values obtained by Linear Mixed Models.

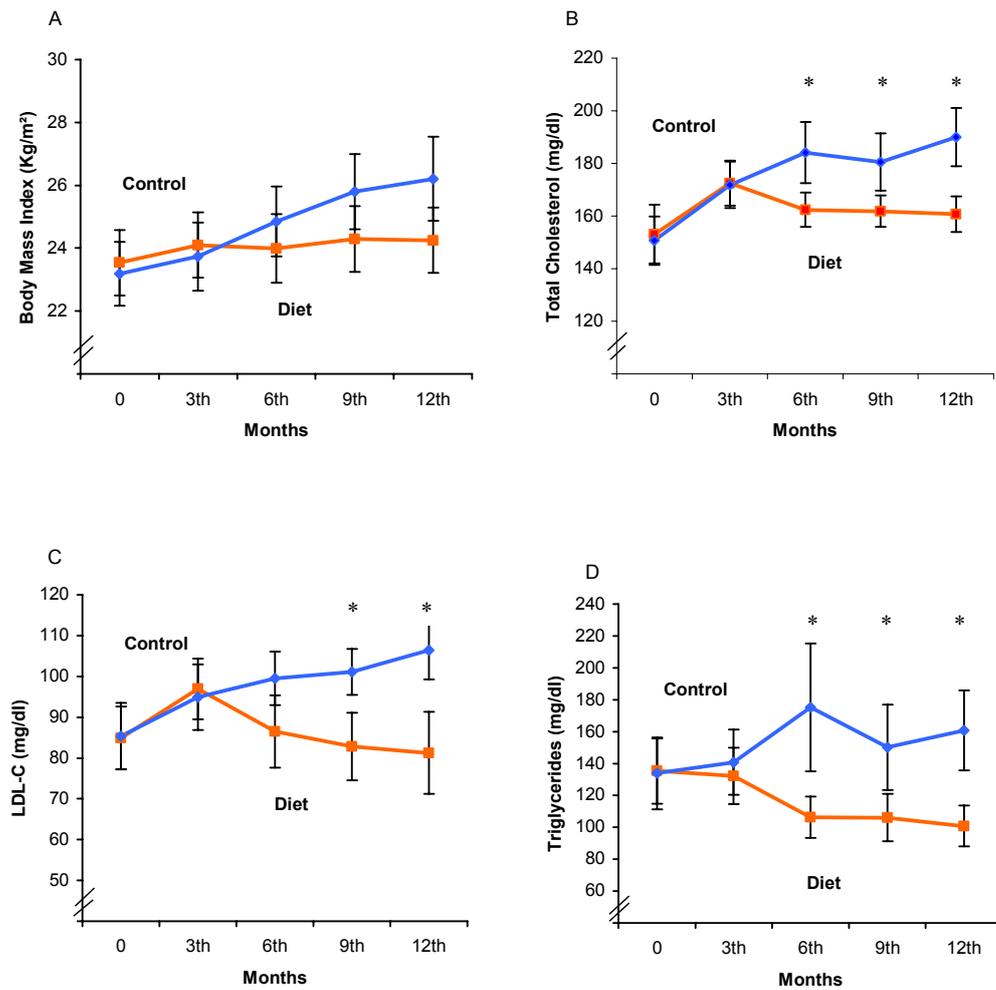
Table 4. Measures of the lipid profile, of the body mass index and of the waist-to-hip ratio before, during and after the nutritional intervention

Variables	Group		P		
	Diet	Control	Group	Time	Interaction
Total Cholesterol, mg/dl					
Baseline	153 ± 36 (43)	151 ± 29 (40)			
3 months	172 ± 28 (43)	172 ± 28 (40)			
6 months	162 ± 21 (43)	184 ± 36 (40)	0.007	< 0.001	< 0.001
9 months	162 ± 20 (43)	180 ± 33 (37)			
12 months	161 ± 22 (43)	190 ± 33 (38)			
HDL-C, mg/dl					
Baseline	40 ± 16 (43)	39 ± 17 (40)			
3 months	49 ± 12 (43)	49 ± 15 (40)			
6 months	54 ± 14 (43)	52 ± 18 (40)	0.199	< 0.001	0.126
9 months	58 ± 13 (43)	50 ± 16 (37)			
12 months	59 ± 17 (43)	54 ± 19 (38)			
LDL-C, mg/dl					
Baseline	85 ± 26 (43)	85 ± 24 (40)			
3 months	97 ± 26 (43)	95 ± 23 (40)			
6 months	86 ± 21 (43)	99 ± 27 (37)	0.006	0.003	< 0.001
9 months	83 ± 18 (43)	101 ± 25 (37)			
12 months	81 ± 23 (43)	106 ± 31 (38)			
Triglycerides					
Baseline	135 ± 67 (43)	134 ± 70 (40)			
3 months	132 ± 58 (43)	141 ± 64 (40)			
6 months	106 ± 42 (43)	175 ± 125 (40)	0.002	0.833	< 0.001
9 months	106 ± 48 (43)	150 ± 80 (37)			
12 months	101 ± 42 (43)	160 ± 76 (38)			
BMI, kg/m²					
Baseline	23.5 ± 3.4 (43)	23.2 ± 3.2 (40)			
3 months	24.1 ± 3.4 (43)	23.7 ± 3.4 (40)			
6 months	24.0 ± 3.6 (43)	24.8 ± 3.5 (40)	0.385	< 0.001	< 0.001
9 months	24.3 ± 3.4 (43)	25.8 ± 3.6 (37)			
12 months	24.2 ± 3.3 (43)	26.2 ± 4.1 (38)			
WHR, cm					
Baseline	0.86 ± 0.06 (43)	0.86 ± 0.05 (40)			
3 months	0.87 ± 0.06 (43)	0.87 ± 0.06 (40)			
6 months	0.87 ± 0.06 (43)	0.88 ± 0.06 (40)	0.245	< 0.001	0.049
9 months	0.88 ± 0.06 (42)	0.90 ± 0.06 (37)			
12 months	0.89 ± 0.06 (42)	0.91 ± 0.06 (38)			

HDL-C denotes high density lipoprotein, LDL-C low density lipoprotein, BMI body mass index, and WHR waist-to-hip ratio.

Values expressed as means ± SD (n).

P - Values obtained by Linear Mixed Models.



* Values considered as significant between the groups ($p < 0.05$)

Figure 2. Effect of the nutritional intervention during 12 months on the body mass index (Graph A), total cholesterol plasma levels (Graph B), low density lipoprotein (LDL-C) (Graph C) and triglycerides (Graph D)

Table 5. Outcomes of the lipid profile before, during and after the nutritional intervention

Variables	Group		P
	Diet	Control	
Total Cholesterol			
Baseline – Mean ± SD (n)	153 ± 36 (43)	151 ± 29 (40)	
< 200 - n (%)	38 (88.4)	39 (97.5)	0.203*
≥ 200 - n (%)	5 (11.6)	1 (2.5)	
6 months – Mean ± SD (n)	162 ± 21 (43)	184 ± 37 (40)	
< 200 - n (%)	42 (97.7)	28 (70.0)	0.002**
≥ 200 - n (%)	1 (2.3)	12 (30.0)	
12 months - Mean ± SD (n)	161 ± 22 (43)	190 ± 33 (38)	
< 200 - n (%)	40 (93.0)	22 (61.1)	0.001**
≥ 200 - n (%)	3 (7.0)	14 (38.9)	
HDL-C			
Baseline – Mean ± SD (n)	40 ± 16 (43)	39 ± 17 (40)	
< 40 - n (%)	20 (46.5)	26 (65)	
≥ 40 - n (%)	23 (53.5)	14 (35)	0.141**
6 months – Mean ± SD (n)	54 ± 14 (43)	52 ± 18 (40)	
< 40 - n (%)	4 (9.3)	8 (20.0)	
≥ 40 - n (%)	39 (90.7)	32 (80.0)	0.284**
12 months - Mean ± SD (n)	59 ± 17 (43)	54 ± 19 (38)	
< 40 - n (%)	4 (9.3)	10 (26.3)	
≥ 40 - n (%)	39 (90.7)	28 (73.7)	0.084**
LDL-C			
Basal - Mean ± DP (n)	85 ± 26 (43)	85 ± 24 (40)	
< 130 - n (%)	41 (97.7)	38 (95.0)	
≥ 130 - n (%)	1 (2.3)	2 (5.0)	0.607*
6 months – Mean ± SD (n)	86 ± 21 (43)	99 ± 27 (37)	
< 130 - n (%)	42 (97.7)	31 (83.8)	
≥ 130 - n (%)	1 (2.3)	6 (16.2)	0.045*
12 months - Mean ± SD (n)	81 ± 23 (43)	106 ± 31 (38)	
< 130 - n (%)	42 (97.7)	31 (81.6)	
≥ 130 - n (%)	1 (2.3)	7 (18.4)	0.023*
Triglycerides			
Baseline – Mean ± SD (n)	135 ± 67 (43)	134 ± 70 (40)	
< 150 - n (%)	28 (65.1)	28 (70.0)	
≥ 150 - n (%)	15 (34.9)	12 (30.0)	0.810**
6 months – Mean ± SD (n)	106 ± 42 (43)	175 ± 125 (40)	
< 150 - n (%)	36 (83.7)	22 (55.0)	
≥ 150 - n (%)	7 (16.3)	18 (45.0)	0.009**
12 months - Mean ± SD (n)	101 ± 42 (43)	160 ± 76 (38)	
< 150 - n (%)	36 (83.7)	18 (47.4)	
≥ 150 - n (%)	7 (16.3)	20 (52.6)	0.001**
Dyslipidemia			
Baseline			
Yes - n (%)	18 (41.9)	13 (32.5)	0.513**
No - n (%)	25 (58.1)	27 (67.5)	
6 months			
Yes - n (%)	8 (18.6)	16 (40.0)	< 0.001**
No - n (%)	35 (81.4)	24 (60.0)	
12 months			
Yes - n (%)	9 (20.9)	26 (68.4)	< 0.001**
No - n (%)	34 (79.1)	12 (31.6)	

HDL-C denotes high density lipoprotein, and LDL-C low density lipoprotein.

* Value obtained by the Test of Fisher; ** Value obtained by the chi-square test with correction of Yates.

ANEXO II

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O aumento exagerado dos níveis de gorduras no sangue é um problema comum entre os pacientes infectados com HIV que recebem tratamento anti-retroviral (coquetel). Contudo, as complicações que aumentam as gorduras no sangue, como em pessoas HIV+, não são completamente conhecidas. Dados preliminares indicam que pode ocorrer um aumento da chance das pessoas desenvolverem doenças no coração (angina, infarto) e nos vasos (derrame), o que sugere que medidas para diminuir o nível das gorduras no sangue podem ser utilizadas.

Esta pesquisa tem como objetivo verificar a influência de uma nutrição adequada para diminuir os níveis das gorduras no sangue de indivíduos HIV+ e/ou AIDS com necessidade de iniciar o coquetel.

Concordando em participar do estudo, você será sorteado para receber orientação nutricional específica para auxiliar no controle do aumento das gorduras no sangue em 3, 6, 9 e 12 meses a partir do início do coquetel ou receber orientações gerais para uma alimentação saudável antes de iniciar a medicação - ambos os grupos receberão a mesma orientação antes de iniciar a medicação e serão acompanhados por profissional especializado em nutrição. Caso aceite participar, você será submetido à retirada de sangue para dosar os níveis de gordura (colesterol total (CT), colesterol ruim (LDL), colesterol bom (HDL) e triglicérides (TG)), que serão coletados antes de iniciar o coquetel e depois de três em três meses até um ano, com 12 horas de jejum. A coleta dos exames lhe causará o desconforto da picada com agulha e, às vezes, poderá deixar o local um pouco roxo.

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que autorizo a minha participação neste projeto de pesquisa, pois fui informado de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e/ou coerção, a respeito dos objetivos, da justificativa e dos procedimentos aos quais serei submetido. Também fui informado dos riscos, desconfortos e benefícios a minha participação, todos acima listados.

Fui igualmente informado:

- da garantia de receber respostas ou esclarecimento sobre qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e outros detalhes relacionados com a pesquisa;

- da liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuação do meu tratamento;
- da garantia que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações obtidas serão utilizadas apenas para fins científicos vinculados ao presente projeto de pesquisa;
- do compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que possa afetar a minha vontade em continuar participando;
- da disponibilidade de tratamento médico e indenizado, conforme estabelecido em legislação, caso existam danos a minha saúde diretamente causados por esta pesquisa;
- de que se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

O pesquisador responsável por este Projeto de Pesquisa, Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro (Fone: 33 16 83 44). Tendo este documento sido revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre em ___/___/_____.

Data ___/___/_____

Nome

Assinatura do paciente

Nome

Assinatura do responsável pela obtenção presente
consentimento

Observação: O presente documento, baseado no item IV das Diretrizes e Normas Regulamentadoras para a Pesquisa em Saúde, do Conselho Nacional de Saúde (Resolução 196/96), será assinado em duas vias, de igual teor, ficando uma via em poder do Paciente ou seu Responsável Legal e outra com o Pesquisador Responsável.