

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM PACIENTES
INFECTADOS PELO HIV E HCV**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Helen Minussi Cezimbra

**Santa Maria, RS, Brasil
2013**

ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV E HCV

Helen Minussi Cezimbra

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Linha de Pesquisa em Métodos e Técnicas Diagnósticas e Terapêuticas, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Ciências da Saúde.**

Orientador: Prof. Dra. Maristela de Oliveira Beck

Coorientador: Md. MSc Fábio Lopes Pedro

**Santa Maria, RS, Brasil
2013**

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Minussi Cezimbra, Helen
ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV
E HCV / Helen Minussi Cezimbra.-2014.
86 p.; 30cm

Orientador: Maristela de Oliveira Beck
Coorientador: Fábio Lopes Pedro
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde, RS, 2014

1. HIV 2. HCV 3. Síndrome Metabólica 4. Resistência
Insulínica 5. Coinfecção I. de Oliveira Beck, Maristela
II. Lopes Pedro, Fábio III. Título.

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências da Saúde
Mestrado Profissional em Ciências da Saúde**

**A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação do
Mestrado**

**ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM PACIENTES INFECTADOS
PELO HIV E HCV**

elaborado por
Helen Minussi Cezimbra

como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Ciências da Saúde

COMISSÃO EXAMINADORA:

Dr^a. Maristela de Oliveira Beck
(Presidente/Orientadora)

Dr. Francisco Maximiliano Panich Galarreta (UFSM)

Dr. Fabio Vasconcellos Comim (UFSM)

Santa Maria, 06 de dezembro de 2013

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, presença constante em minha vida, por ser sempre a luz que guia as minhas mãos e o autor do meu destino, por me conceder o dom da vida e a força para ser o braço que auxilia e conforta.

Também dedico à minha família, sempre compreensiva diante da minha ausência, sempre presente nos momentos difíceis e nas horas de indecisão; em especial para a minha mãe Lenise Minussi Pinheiro, apoio incansável nesta longa trajetória que venho percorrendo. Ao meu irmão Rodrigo Minussi Cezimbra, aos padrinhos Súsi e Carlos Alberto Preigschadt e às primas-irmãs Gláucia e Márcia Pinheiro Preigschadt. Ao meu namorado e melhor amigo Fábio Pascotto de Oliveira, trazendo maior incentivo e coragem a cada dia, sempre com muito carinho e compreensão.

Dedico com muito carinho aos amigos Tiango Aguiar Ribeiro, meu socorro perpétuo, Liliane Souto Pacheco, Priscila Kanheski Moreira e Vanessa da Silva Rigo, pelo apoio e incentivo em todos os momentos de exaustão, pela companhia na alegria e na tristeza.

Não poderia esquecer também da minha orientadora, Maristela de Oliveira Beck, e do meu coorientador e colega infectologista Fábio Lopes Pedro, com quem tenho dividido muito do meu tempo em prol deste trabalho, peças fundamentais para a concepção e execução deste projeto.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos pacientes que todos os dias confiam suas vidas em nossas mãos, mesmo diante das incertezas implicados no processo saúde-doença e principalmente para aqueles que contribuíram diretamente para este trabalho.

Também agradeço ao Hospital Universitário de Santa Maria e à Universidade Federal de Santa Maria por ser uma parte muitíssimo importante na formação dos profissionais da Saúde há mais de 40 anos, cujo funcionamento é peça imprescindível para a saúde de Santa Maria e toda a região centro-oeste do estado do Rio Grande do Sul.

“O assunto mais importante do mundo pode ser simplificado até ao ponto em que todos possam apreciá-lo e compreendê-lo. Isso é - ou deveria ser - a mais elevada forma de arte.”

Charles Chaplin

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Universidade Federal de Santa Maria

ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV E HCV

Autora: Helen Minussi Cezimbra
Orientadora: Prof. Dra. Maristela de Oliveira Beck
Coorientador: MSc Fábio Lopes Pedro
Santa Maria, 06 de dezembro de 2013

Em 5 de junho de 1981, o CDC (*Centers for Disease Control*) publicou o primeiro relato do que mais tarde seria conhecido como Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Passados mais de 30 anos, a doença universalmente fatal foi conduzida ao patamar de doença crônica, mas apesar dos inúmeros avanços, os portadores de HIV vêm apresentando risco aumentado de eventos não definidores de AIDS e restauração imune incompleta, a despeito do controle virológico eficaz, estas incluem alterações morfológicas, alterações metabólicas e ateroscleróticas. Neste contexto, a coinfeção com o vírus da Hepatite C (HCV) tem despertado bastante interesse devido aos insultos mitocondriais cumulativos e sinérgicos causados pela coinfeção e potencializado pelo uso de antirretrovirais. O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de dislipidemia e síndrome metabólica em pacientes com infecção pelos vírus do HIV e HCV, em mono ou coinfeção por cada um dos vírus. Trata-se de um estudo transversal onde foram incluídos 127 pacientes, com idades entre 21 e 72 anos, 59 com HIV, 36 coinfectados e 32 com HCV, o sexo masculino representou 48% (62) e o feminino 52% (67). Houve predomínio de homens entre os pacientes coinfectados (64% - 23 homens e 13 mulheres) e mulheres no grupo HIV (66% - 22 homens e 37 mulheres). A média de idade foi 40,6 anos (HIV 38,5, coinfectados 39,6 e HCV 45,9 anos). A raça branca ocorreu em 60% da amostra com predomínio em todos os grupos. Não houve diferença entre os grupos no tempo médio de diagnóstico do HIV e HCV. Para o grupo com HIV houve 27% de síndrome metabólica pelos critérios do IDF e 26% pelo HOMA2-IR (ponto de corte 1,4), 63% de alteração de cintura pelos critérios do IDF, com 26% de obesidade abdominal. Para o grupo de coinfeção HIV/HCV houve 30% de síndrome metabólica pelo IDF, mas 54% pelo HOMA2-IR, com 42% de alteração de cintura, mas 52% de obesidade abdominal. Para o grupo HCV houve 25% de síndrome metabólica pelo IDF, mas 38% pelo HOMA2-IR, com 67% de alteração da cintura e 47% de obesidade abdominal. Foi possível demonstrar que a presença de coinfeção por hepatite C é responsável pela presença de níveis alarmantes de resistência insulínica, associada a um perfil lipídico mais favorável que poderá agir como confundidor no diagnóstico clínico da síndrome metabólica.

Palavras-chave: HIV. HCV. Coinfeção. Síndrome X Metabólica.
Dislipidemia. Aterosclerose. Resistência à Insulina.

ABSTRACT

**Master's of Health Science Dissertation
Graduate Health Science Program
Federal University of Santa Maria**

METABOLIC ALTERATIONS IN PATIENTS INFECTED AMONG HIV AND HCV

Author: Helen Minussi Cezimbra

Master's Supervisor: Prof. Dr. Maristela de Oliveira Beck

Master's Co-supervisor MSc Fábio Lopes Pedro

Santa Maria, December 06, 2013

On June 5, 1981, the CDC (Centers for Disease Control) first published a report of what would be known later as Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). More than 30 years after, universally fatal disease was carried to the level of chronic disease, but despite numerous advances, HIV patients have shown increased risk of non-AIDS-defining events and incomplete immune restoration, despite effective virological control, these include morphological, metabolic and atherosclerotic changes. In this context, co-infection with hepatitis C virus (HCV) has attracted interest due to the cumulative and synergistic mitochondrial insults caused by coinfection and enhanced by the use of antiretrovirals. The aim of this study was to determine the prevalence of dyslipidemia and metabolic syndrome in patients infected with the HIV and HCV virus, with mono or coinfection with each virus. It is a cross-sectional study which included 127 patients, aged 21 to 72 years, 59 with HIV, 36 coinfecting and 32 with HCV, males accounted for 48% (62) and 52% female (67). There was a predominance of men among coinfecting patients (64% - 23 men and 13 women) and women in the HIV group (66% - 22 men and 37 women). The mean age was 40.6 years (38.5 years HIV, 39.6 coinfecting and 45.9 HCV). The white race occurred in 60% of the sample predominantly in all groups. There was no difference between groups in median time to diagnosis of HIV and HCV. To HIV group there were 27% metabolic syndrome by IDF criteria and 26% by HOMA2-IR index (1,4 cut-off), 63% larger waist by IDF criteria and 26% abdominal obesity. To HIV/HCV coinfection group there were 30% metabolic syndrome by IDF, but 54% by HOMA2-IR index, 42% larger waist, but 52% abdominal obesity. To HCV group there were 25% metabolic syndrome by IDF and 38% by HOMA2-IR index, 67% larger waist and 47% abdominal obesity. The presence of hepatitis C coinfection is responsible for alarming levels of insulin resistance, associated with a more favorable lipid profile that could act as a confounder in the clinical diagnosis of metabolic syndrome.

Keywords: HIV. HCV. Coinfection. Metabolic X Syndrome. Dyslipidemia. Atherosclerosis. Insulin resistance.

LISTA DE SIGLAS

AIDS – do inglês, *Acquired Immunodeficiency Syndrome*, Síndrome da Imunodeficiência Humana (SIDA)

APRI – do inglês, *Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index*, Índice do Aspartato Aminotransferase sobre as Plaquetas

CNS – Conselho Nacional de Saúde

CT – Colesterol total

CV HIV – Carga Viral do HIV

D.A.D. Study - The Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study

DEPE – Direção de Ensino Pesquisa e Extensão

DM – Diabetes Mellitus

DNA – ácido desoxirribonucleico

DST – Doenças sexualmente transmissíveis

GJ – Glicemia de jejum

HAART – do inglês, *Highly Active Antiretroviral Therapy*, Terapia Antiretroviral de Alta Eficácia

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HCV – Hepatite C Vírus

HDL-C – do inglês, *High Density Lipoproteins*

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HOMA IR – do inglês, *homeostatic model assessment - insulin resistance*, Modelo de Avaliação da Homeostase para Resistência à Insulina

HUSM – Hospital Universitário de Santa Maria

IDF – International Diabetes Federation

LDL-C – do inglês, *Low Density Lipoproteins*

NCEP – ATP III - National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PCR – Proteína C reativa

PCR HCV RNA – Reação em Cadeia de Polimerase para detecção de ácido ribonucleico do vírus da hepatite C

RI – Resistência insulínica

RNA – ácido ribonucleico

SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes

SM – Síndrome Metabólica

T CD4 – Linfócitos T com expressão da proteína de superfície CD4

TG - Triglicerídeos

US – Ultrassonografia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 Justificativa	10
1.2 Objetivos	11
1.2.1 Objetivo geral.....	11
1.2.2 Objetivos específicos.....	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 Vírus da Imunodeficiência Humana	13
2.1.1 HIV e a Pandemia da AIDS.....	13
2.1.2 HIV e Imunossenescência.....	14
2.1.3 HIV e Dislipidemia	14
2.1.4 HIV e Redistribuição da gordura corporal.....	16
2.1.5 HIV e o Coração.....	16
2.1.6 HIV, Resistência insulínica e Diabetes Mellitus.....	18
2.2 Hepatite C	18
2.2.1 Hepatite C – a epidemia silenciosa.....	18
2.2.2 Hepatite C e o perfil lipídico.....	20
2.2.3 Hepatete C e a Esteatose hepática	21
2.2.4 HCV, Resistência insulínica e Diabetes Mellitus.....	21
2.2.5 HCV e Aterosclerose.....	22
2.3 Coinfecção	23
2.3.1 Efeitos da coinfecção.....	23
2.3.2 Coinfecção, toxicidade mitocondrial e desordens metabólicas.....	24
2.3.3 Coinfecção e o coração.....	26
3 MÉTODOS	26
3.1 Delineamento	26
3.2 População-alvo	26
3.3Exposição e Desfecho	27
3.4 Variáveis em estudo	27
3.5 Procedimentos	30
3.5.1 Entrevista.....	30
3.5.2 Exame físico.....	30
3.5.3 Ultrassonografia.....	31
3.5.4 Desfechos.....	32
3.6 Cálculo Amostral	36
3.7 Análise estatística	37
3.8 Considerações éticas	37
4 RESULTADOS	48
5 DISCUSSÃO	47
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
7 CONCLUSÃO	56
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
9 ANEXOS	59
9.1 INSTRUMENTO DE PESQUISA	59
9.2 TCLE	64
9.3 ARTIGO	65

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas três décadas, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), passou de uma doença universalmente fatal ao âmbito das doenças crônicas, principalmente após a introdução da terapia antirretroviral de alta eficácia (*Highly Active Antirretroviral Therapy* – HAART), em 1996 (De Cock, Jaffe e Curran, 2011). Apesar da redução substancial no número de novos casos de HIV, houve um aumento de cerca de 30% no número de pessoas vivendo com HIV desde 2001, ano do pico da infecção, além do aumento da idade média dos pacientes, tanto pelo aumento na sobrevida quanto pela idade mais avançada ao diagnóstico (Unaids, 2013).

A partir do controle da mortalidade, os portadores de HIV vêm apresentando risco aumentado para eventos não definidores de AIDS e restauração imune incompleta, mesmo com o controle virológico eficaz (Neuhaus *et al.*, 2010). Estes incluem alterações morfológicas (Síndrome de Lipodistrofia associada ao HIV), alterações metabólicas e ateroscleróticas, com aceleração da desmineralização óssea, dano hepático e renal e declínio cognitivo não causador de demência, que constituem a imunosenescência associada ao HIV (Falutz, 2011).

Neste contexto, a coinfeção com o vírus da Hepatite C (HCV) tem despertado muito interesse devido às crescentes evidências de que os insultos mitocondriais causados pela coinfeção HIV e HCV causam danos cumulativos e sinérgicos (Revuelta, 2004). Esse dano parece ocorrer em maior proporção nos pacientes em uso de HAART, uma vez que os próprios antirretrovirais podem levar à presença de Síndrome Metabólica e Diabetes Mellitus, além do aumento do risco cardiovascular (Slama *et al.*, 2009).

1.1 Justificativa

Apesar do número crescente de estudos acerca das alterações metabólicas em pacientes com HIV e HCV, pouco se sabe sobre a real interação destas alterações como fatores de risco para aterosclerose. Mesmo se tratando de fatores de risco para a principal causa de óbito e adoecimento no Brasil (Cgiae, 2013), ainda são poucos os estudos sobre este tema, mesmo na população geral, mas principalmente em portadores de HIV e HCV, dificultando o conhecimento da prevalência

destas alterações em nosso meio. Estudo de Juiz de Fora – MG, encontrou incidência de cerca de 27% de resistência insulínica em 82 pacientes portadores de hepatite C em monoinfecção (Souza *et al.*, 2011).

O Hospital Universitário de Santa Maria, fundado em 1970, é a referência em saúde pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para um total de 44 municípios que compõe a macrorregião centro-oeste. Sendo um órgão integrante da Universidade Federal de Santa Maria, a Instituição atua como hospital-escola, com sua atenção voltada para o desenvolvimento do ensino, da pesquisa e assistência em saúde. A partir disto, o Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria (DI-HUSM) tem se tornado o serviço de referência em infectologia, DST (doenças sexualmente transmissíveis) e AIDS para uma área de abrangência de cerca de dois milhões de habitantes.

Surge então a necessidade de avaliar o perfil metabólico e a presença de diferentes fatores de risco cardiovascular em portadores de HIV e HCV em populações brasileiras. Com isso pode-se conhecer a prevalência destas alterações e suas diferenças em cada grupo, com o objetivo de planejar estratégias de prevenção e manejo dos fatores de risco cardiovasculares ou a doença já estabelecida.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo Geral

Verificar a presença de dislipidemia e de Síndrome Metabólica em relação ao status viral em pacientes com infecção pelos vírus HIV e HCV, em mono ou coinfecção, em acompanhamento ambulatorial do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM).

1.2.2 Objetivos específicos

- a) Verificar a prevalência de dislipidemia, através de mensuração de marcadores bioquímicos (colesterol total e frações de baixa e alta densidade, triglicerídeos) e comparar entre os grupos;
- b) Verificar a prevalência de resistência insulínica, através de mensuração de marcadores bioquímicos (insulina e glicemia de jejum) e cálculo do índice de HOMA-IR e comparar entre os grupos;
- c) Verificar a presença de alterações na composição corporal, através de medidas de peso, altura e circunferência de cintura, de cálculo de índice de massa corporal e comparar entre os grupos;
- d) Verificar alterações na distribuição da gordura corporal e a ocorrência de obesidade visceral, através de Ultrassonografia (US) abdominal e comparar entre os grupos;
- e) Verificar a presença de outros fatores de risco para aterosclerose (obesidade, tabagismo, etilismo, história familiar de diabetes mellitus e doença cardiovascular, hipertensão arterial sistêmica e sedentarismo);

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Vírus da Imunodeficiência Humana

2.1.1 HIV e a pandemia da AIDS

Em 5 de junho de 1981, o CDC (*Centers for Disease Control*) publica o primeiro relato descrevendo 5 casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* (agora conhecido com *P. jiroveci*) em Los Angeles, Califórnia - USA, documentando pela primeira vez o que mais tarde seria conhecido como Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Acquired Immunodeficiency Syndrome – AIDS). Esta doença tornou-se uma das piores pandemias da história, com mais de 60 milhões de infecções, 30 milhões de mortes e que até os dias de hoje ainda não apresenta sinais de resolução (De Cock, Jaffe e Curran, 2011).

Globalmente, estima-se que até o fim de 2012 cerca de 35 milhões de pessoas estivessem vivendo com HIV, com ocorrência de 2,3 milhões de novas infecções, o que equivale a uma queda de 33% na incidência da doença desde 2001, ano do pico da epidemia. Ao mesmo tempo, houve uma queda no número de óbitos por doenças relacionadas à AIDS de 2,3 milhões em 2005 para 1,6 milhões em 2012 (Unaid, 2013).

No Brasil, estima-se que 530 a 660 mil pessoas sejam portadoras do vírus do HIV, com uma taxa de prevalência de 0,4 a 0,5% na população geral, mas chegando a 5% entre os profissionais do sexo e 6% entre os usuários de drogas injetáveis (Unaid, 2013). O estado do Rio Grande do Sul é o primeiro no ranking de notificações de casos AIDS, perfazendo um total de 40,2 casos por 100.000 habitantes no ano de 2011 (Cunha *et al.*, 2013). Dentre os pacientes que adquiriram o vírus do HIV através do uso de drogas injetáveis, devido aos mecanismos de transmissão semelhantes, estima-se cerca de 30% de coinfeção com o vírus da hepatite C, chegando a atingir taxas de até 90% em alguns países (Departamento De Dst, Saúde e Saúde, 2013).

Com o controle das doenças associadas à imunodepressão terminal da AIDS, houve estabilidade clínica em curto prazo, mas os efeitos de longo prazo da doença e do próprio tratamento ainda são desconhecidos. O HIV, mesmo com supressão viral e restauração imune, parece gerar um quadro inflamatório crônico e toxicidade mitocondrial e a associação com os antirretrovirais (toxicidade mediada por drogas) parece potencializar este efeito viral (Falutz, 2011).

2.1.2 HIV e Imunossenescência

Este processo leva o paciente portador de HIV a um mecanismo de envelhecimento acelerado que vem sendo descrito como imunossenescência do HIV. Durante o envelhecimento normal, há uma redução na renovação das células T, com aumento das células T em diferenciação terminal e diminuição das células T naïve (com potencial para expansão clonal) e do *pool* de células T de memória, o que leva a um declínio progressivo e generalizado do sistema imune, que culmina com imunossenescência do envelhecimento normal. Nos pacientes com HIV, há uma ativação imune constante, tanto do sistema imune inato, quanto da imunidade adaptativa, causado pelas coinfeções constantes e pela resposta ao estímulo antigênico (infeccioso e não infeccioso) contínuo pelo HIV, ocorre também falhas de produção do timo e quebra da barreira intestinal (com translocações microbianas frequentes, contribuindo para o estímulo antigênico), o que resulta na liberação de mediadores inflamatórios. A ativação imunitária contínua, conjuntamente com falhas no sistema anti-inflamatório, leva a uma aceleração no processo de envelhecimento imunológico (Desai e Landay, 2010).

2.1.3 HIV e Dislipidemia

Mesmo antes do advento da HAART, já havia sido descrito um perfil de dislipidemia com diminuição dos níveis séricos de colesterol total (CT), HDL e LDL e com aumento dos níveis de triglicerídeos (TG), além da perda da função anti-aterogênica do HDL. Estes eventos são atribuídos à inflamação crônica, e igualmente descritos em outros estados pró-inflamatórios, ao aumento do catabolismo destas partículas e à perda ponderal e piora do estado nutricional destes pacientes. Ocorre apoptose do tecido adiposo periférico, com lipoatrofia periférica e lipohipertrofia visceral, aumentando o aporte de ácidos graxos livres ao fígado e a síntese hepática de triglicerídeos e VLDL-C. A adição de drogas antirretrovirais apenas agrava estas alterações (Falutz, 2011).

Os antirretrovirais aumentam o LDL-C, principalmente as porções pequenas e densas, e os triglicerídeos (eventualmente para níveis acima dos basais), mas pouco aumenta o HDL-C. Os inibidores de protease (IPs) diminuem o catabolismo periférico do VLDL-C e aumentam sua

síntese, elevando o aporte de ácidos graxos livres para o fígado e a resistência insulínica, além de gerar dano mitocondrial. Os IPS e os Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INTR), inibem a DNA polimerase mitocondrial, levando a depleção de DNA mitocondrial e disfunção respiratória mitocondrial. Estas alterações parecem estar intimamente envolvidas com a síntese da lipodistrofia, em conjunto com fatores genéticos e ambientais (Diabetes, 2009; Falutz, 2011).

Na ausência de protocolos específicos, o Ministério da Saúde, bem como outras entidades internacionais, tem recomendado a utilização dos mesmos critérios de manejo do NCEP – ATP III (*National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III*) e a estratificação de risco cardiovascular conforme o Escore de Risco de Framingham (ERF). Este escore é um método robusto de estimativa de risco cardiovascular, construído através de estudos de base populacional e universalmente aceito. No entanto, ao ser empregado em pessoas com HIV, tem se observado diferenças sistemáticas entre as taxas de desfechos cardiovascular observadas e o risco cardiovascular estimado, com adicional interferência pelo tempo de uso de terapia retroviral. (Law *et al.*, 2006).

Tem se observado que o risco de óbito por doença cardiovascular é maior que o risco de óbito por doenças definidoras de AIDS em pacientes com níveis satisfatórios de linfócitos TCD4+ e que a terapia antirretroviral parece aumentar a prevalência dos fatores de risco cardiovascular. Mesmo assim a diretriz atual de tratamento antirretroviral recomenda que seja iniciada a terapia antirretroviral, independentemente dos níveis de linfometria TCD4+, para todos os pacientes com alto risco cardiovascular (ou seja, maior que 20% de chance de óbito em 10 anos pelo ERF), por entender que o benefício da preservação do sistema imune seja superior ao incremento de risco cardíaco (Departamento De Dst, Saúde e Saúde, 2013).

2.1.4 HIV e Redistribuição da gordura corporal

A toxicidade mitocondrial, devida aos efeitos pró-inflamatórios do próprio HIV, em conjunto com a toxicidade mediada pelo tratamento, aumenta a apoptose dos adipócitos periféricos, evoluindo com lipoatrofia periférica e lipo-hipertrofia central, esta última geralmente potencializada após o início da terapia medicamentosa (Valente *et al.*, 2005). A lipoatrofia, caracteriza-se essencialmente pela redução do tecido adiposo subcutâneo em braços, pernas, nádegas, face (malar, pré-auricular e temporal), acentuação do sulco nasogeniano e proeminência do sistema venoso. A lipohipertrofia, consiste em acúmulo de gordura abdominal, ginecomastia e gibosidade dorsal. A

forma mista compreende associações dos achados das duas formas anteriores em diferentes percentuais (Departamento De Dst, 2011).

Infelizmente, a maioria dos estudos sobre efeitos colaterais da HAART, não medem objetivamente a gordura visceral. Estudos preliminares não foram claros em determinar se a obesidade visceral é um fenômeno de retorno à saúde ou se ela se trata de um distúrbio metabólico específico, tampouco se está realmente associada ao uso da HAART (Falutz, 2011). Além disso, ainda há a epidemia de obesidade que vem crescendo no Brasil e no mundo, que necessita ser ponderada quando se avalia as alterações corporais destes pacientes (Saúde, 2012; 2013).

2.1.5 HIV e o Coração

Até o surgimento da HAART, observava-se uma grande variedade de patologias cardíacas, como cardiomiopatia dilatada, endocardites, miocardites, pericardites, insuficiência cardíaca direita (*cor pulmonale*), arritmias cardíacas e neoplasias infiltrativas em pacientes com HIV. Desde 1996, o padrão de acometimento cardíaco foi alterando-se, de forma a diminuir a incidência destas patologias e aumentar as doenças arteriais coronarianas, chamando a atenção para o início em faixas etárias mais jovens (Valente *et al.*, 2005).

A partir de então, vários estudos tentaram elucidar a incidência de eventos cardiovasculares e a prevalência de seus fatores de risco, sua associação com a terapia e com os insultos mitocondriais em suas mais variadas faces. Estudos que analisaram dados da coorte do *D:A:D Study (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs)*, encontraram risco cardiovascular aumentado em pacientes em uso de IPs e ITRNN isoladamente, e ainda maior quando em associação, comparados com seus pares sem tratamento antirretroviral. O mesmo estudo encontrou associação da dislipidemia com o uso de IPs e ITRNN, principalmente em combinação, com níveis elevados de linfócitos TCD4+, níveis baixos de HIV RNA, idade mais avançada e presença de lipodistrofia (Friis-Møller *et al.*, 2003). Outro estudo baseado na mesma coorte, comparou a taxa de desfecho cardiovascular duro com o ERF e observou que, entre os pacientes que não estavam em uso de HAART, as taxas de infarto agudo do miocárdio (IAM) foram similares ou menores do que o previsto pelo ERF. No entanto entre os pacientes em HAART, a taxa de eventos não só foi superior ao previsto, como houve aumento sequencial nas taxas para cada ano adicional de exposição à HAART (Law *et al.*, 2006).

No estudo SMART, onde foram feitas interrupções programadas da HAART de acordo com os níveis de linfócitos TCD4+, observou-se importante incremento do risco cardiovascular entre os pacientes do grupo da interrupção de terapia, quando comparado ao grupo em uso continuado da mesma (Lundgren *et al.*, 2008).

Ainda, com o auxílio dos modernos métodos de imagem para a estratificação de risco cardíaco, foi possível demonstrar as evidências da aterosclerose acelerada e a associação da aterosclerose com a imunossenescência. A avaliação do escore de cálcio coronariano entre homens portadores de HIV, assintomáticos do ponto de vista cardiovascular, apresentaram uma idade coronariana média estimada em cerca de 15 anos superior à idade cronológica. Neste estudo, múltiplos fatores de risco clássicos apresentaram associação com o risco cardiovascular na análise univariada, mas na análise multivariada, apenas os altos níveis de linfócitos TCD4+ estiveram associados com os resultados do escore de cálcio (Medina *et al.*, 2010).

Um outro estudo avaliou o fenótipo de linfócitos T e a ultrassonografia carotídea em mulheres portadoras de HIV e sem histórico cardiovascular, em comparação com controles negativos para o HIV. Foi encontrado maior prevalência de linfócitos T imunossenescentes e associação positiva entre a presença destes linfócitos com aterosclerose carotídea subclínica em pacientes com HIV, mesmo quando estavam em tratamento antirretroviral com supressão virológica, mas não encontram o mesmo achado em seus pares soronegativos (Kaplan *et al.*, 2011).

2.1.6 HIV, Resistência insulínica e Diabetes Mellitus

A prevalência de síndrome metabólica está aumentada nestes pacientes pelo menos duas vezes com relação à população geral (Revuelta, 2004). Aqueles em estágios iniciais da doença e fora de terapia, tendem a apresentar índices normais de sensibilidade à insulina, mas parecem ser mais insulinoresistentes que os seus controles negativos (Slama *et al.*, 2009). Para os que estão em tratamento, ocorre insulto adicional pela toxicidade mitocondrial da HAART, além de outras interações droga-específicas que aumentam a resistência insulínica e DM (Falutz, 2011).

Para os pacientes com lipodistrofia, mesmo quando comparados com controles portadores de HIV sem a lipodistrofia, há uma redução de pelo menos duas vezes na sensibilidade insulínica que parece estar correlacionada com a atrofia da gordura subcutânea do quadril (Slama *et al.*, 2009). E de fato, algumas proteínas virais do HIV agem impedindo a diferenciação dos adipócitos por

inibição da expressão de importantes receptores deste processo, como o receptor PPAR γ , contribuindo para a resistência insulínica (Slama *et al.*, 2009).

2. 2 Hepatite C Vírus

2.2.1 Hepatite C – A epidemia silenciosa

As hepatites virais têm sido reconhecidas como entidades clínicas desde a antiguidade, aparecendo há mais de 2500 anos em registros babilônicos, ainda sem nenhuma ideia a respeito do agente etiológico ou da natureza infecciosa, ou nos registros hipocráticos sobre icterícia epidêmica, no século IVa.C. A primeira referência a uma possível etiologia infecciosa surge em 752 d.C, em carta do Papa Zacarias à São Bonifácio, fazendo referência a um surto de "icterícia de natureza contagiosa" e recomendando quarentena aos doentes e seus cavalos. Apenas no fim do século XIX e início do século XX, com o desenvolvimento das provas de função hepática e aperfeiçoamento das técnicas de biópsia hepática é que a teoria infecciosa ganha força, quando surge então a ideia de "hepatite sérica", descrita pela primeira vez por Lüdman, na Alemanha, em 1885 (Cotter *et al.*, 2003).

Ao longo dos últimos séculos, múltiplos surtos de hepatites foram descritos, ora a partir da inoculação por via oral, ora a partir de fontes de inoculação parenteral, como vacinas, transfusão de hemoderivados e aplicação de insulina e outras medicações com seringas reprocessadas, caracterizando claramente dois quadros clínicos distintos de hepatite, que passam a ser descritas em 1947 como hepatite A e hepatite B. A primeira, a pesar de devidamente conhecida e reconhecida, devido a sua característica aguda, só pôde ter o seu vírus isolado em 1979. E a última identificada através do Antígeno Austrália, descoberto em 1965 por Baruch Blumberg, somente foi associada ao quadro de hepatite pela primeira vez em 1968, por Alfred Prince (Fonseca, 2010).

Ainda assim, mesmo após o desenvolvimento de vacinas altamente eficazes para as hepatites A e B e de testes sorológicos para identificação dos portadores, verificou-se uma redução de apenas 25% dos casos de hepatite pós-transfusional, quando surge pela primeira vez a designação hepatite Não-A-Não-B (NANB) em 1945. Esta designação manteve-se por 14 anos, até que em 1989 foi isolado o vírus da hepatite C e, dentro de 1 ano, os testes sorológicos que foram capazes de identificar a causa de mais de 90% da hepatites pós-transfusionais(Cotter *et al.*, 2003).

Estudo de prevalência de hepatites nas capitais brasileiras mostrou uma taxa de prevalência global de 1,38% (Svs, Ms e Opas, 2010). Dos 69.952 casos de hepatite C notificados entre os anos de 1999 e 2010 no Brasil, 90% foram originados nas regiões Sul e Sudeste, destacando-se São Paulo, com 58,7% das notificações e o Rio Grande do Sul com 13,1%. Enquanto a taxa de notificação para o país em 2009 foi de 5,3 casos por 100 mil habitantes, a região Sudeste apresentou 8,3 casos (São Paulo 13,9 casos) e a região Sul 7,4 (Rio Grande do Sul 10,9 casos). A maioria dos casos ocorreu no sexo masculino (razão entre os sexos 2,1 – 1,4 no período) e raça branca (68,6%). No que tange a coinfeção com o vírus do HIV, 11,4% de todos os casos de hepatite cursaram com coinfeção (Pereira *et al.*, 2012).

A infecção aguda pelo vírus da hepatite C induz resposta imune inata e adaptativa que consegue eliminar cerca de 15 – 45% das infecções. A falha no *clearance* viral leva a uma infecção persistente associada com dano hepático crônico progressivo. A morbimortalidade do vírus da hepatite C é principalmente apontada para a doença hepática terminal e o hepatocarcinoma, porém, há uma interessante relação da infecção com a regulação do metabolismo glicêmico e lipídico, levando os pacientes ao desenvolvimento de síndrome metabólica e diabetes, duas patologias de proporções pandêmicas e de alto impacto no sistema de saúde (Negro, 2010).

2.2.2 Hepatite C e o perfil lipídico

A hepatite C possui uma relação peculiar e intrigante com o metabolismo dos lipídeos. Primeiro, porque a circulação de partículas virais ocorre em ligação com lipoproteínas séricas. Além disso, os lipídios são essenciais para o ciclo de vida do vírus. E, em última instância, porque alguns genótipos do vírus estão intimamente associados com acúmulo severo de triglicérides no fígado, sob a forma de esteato-hepatite (Negro, 2010).

A ligação do vírus da hepatite com as lipoproteínas tem um significado biológico bastante preciso, não somente por proporcionar a condição para a viremia e infectividade, mas porque o vírus se utiliza dos lipídios como mediadores de processos importantíssimos para a efetivação da infecção, carreando as partículas virais da circulação para o interior dos hepatócitos através dos seus receptores de entrada e efluxo celular. Também ocorre que as lipoproteínas participam intimamente ciclo de vida do vírus em diferentes níveis, como cofatores para a replicação, como componentes da membrana especializada onde a replicação ocorre, ou mesmo como componente das lipovirpartículas (LVP), estruturas esféricas de tamanhos variando entre 50 e 150nm contendo

víriões infectantes e partículas lipídicas de baixa densidade altamente enriquecida com triglicerídeos (Negro, 2010).

Os níveis séricos de colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos costumam ser mais baixas do que em controles soronegativos. Várias hipóteses são postuladas para explicar estes achados e incluem a ligação do vírus com várias partículas de colesterol e triglicerídeos, montagem prejudicada das lipoproteínas nos hepatócitos e a entrada do vírus nos hepatócitos pelos receptores de LDL (Butt *et al.*, 2009).

2.2.3 HCV e a Esteatose hepática

O estímulo do HCV à lipidogênese levanta a questão da esteatose hepática. A prevalência da esteatose chega à 40 – 80% dos pacientes com hepatite C, dependendo da relação com outros fatores como a obesidade, diabetes, consumo de álcool, genótipo viral, entre outros fatores de risco. Observa-se que a esteatose pode envolver, ou mesmo sumir, durante tratamento bem sucedido da hepatite, principalmente quando a infecção é decorrente do genótipo 3, que é associado às formas mais exuberantes de esteatose. E quando após o tratamento não há resposta virológica sustentada, a esteatose retorna, mesmo naqueles pacientes que apresentaram involução da esteatose durante o tratamento (Negro, 2010).

Curiosamente, entre os pacientes com esteatose hepática pelo genótipo 3 há uma incidência menor de resistência insulínica, a pesar da tendência a piores graus de esteatose. Além disso, níveis séricos mais baixos de colesterol e carga viral alta são observados na presença de esteatose pelo genótipo 3. Nestes pacientes o tratamento bem sucedido leva a uma melhor resolução da esteatose, sugerindo um efeito citopático direto do vírus, que impediria a liberação do triglicerídeo hepático para a circulação sanguínea na forma de colesterol. O oposto ocorre com os outros genótipos, que tendem a apresentar resistência insulínica em uma frequência bastante superior, esteatose menos pronunciada, mas menor benefício do tratamento sobre a esteatose, sugerindo um componente mais importante da resistência insulínica (Parise *et al.*, 2007).

A esteatose parece não ser relacionada com progressão para fibrose e a possível evolução para hepatocarcinoma é uma questão que ainda permanece em aberto (Butt *et al.*, 2009).

2.2.4 HCV, Resistência insulínica e Diabetes Mellitus

Os mecanismos de resistência insulínica na hepatite C ainda não estão totalmente elucidados. A prevalência de DM2, resistência insulínica e esteatose hepática é claramente aumentada na infecção crônica por hepatite C e o risco de DM2 é três vezes superior ao da população geral, com uma prevalência que varia de 4,9 – 33% entre os não cirróticos (Lecube *et al.*, 2006) e a prevalência da sorologia anti-HCV reagente varia de 1 – 12% entre os pacientes diabéticos, enquanto na população geral espera-se uma prevalência de até 3% (Simó *et al.*, 1996). Estudos prévios já demonstraram aumento dos índices de HOMA-IR em pacientes portadores de hepatite C, mesmo quando pareados por sexo, IMC e relação cintura quadril com os controles negativos, e mesmo nos graus mínimos de fibrose (Schinoni e Oliveira, 2009).

Um fator intrigante relacionado à resistência insulínica na hepatite C está nos depósitos hepáticos de ferro. Sabe-se que a hemossiderose está presente em 30 – 40% dos casos de hepatite C, e está associado à progressão mais rápida da doença hepática devido à indução de estresse oxidativo que ativa as células estreladas hepáticas. Estes pacientes apresentam ferritina sérica elevada que já foi associada presença de síndrome metabólica. Por outro lado, ainda não foi estabelecida uma relação causal entre os depósitos de ferro e a evolução para resistência insulínica. Relação semelhante é observada na hemocromatose, onde se percebeu que o aumento de diabetes associado à patologia não deriva exclusivamente da inibição da secreção de insulina pelo depósito pancreático de ferro, mas conta com a associação de resistência insulínica pelo depósito hepático de ferro. E mais recentemente, tem se observado expressivo número de casos de depósito hepático de ferro em pacientes sem hemocromatose, com hiperferritinemia inexplicada e saturação normal de transferrina, associados a sobrepeso, DM2, hiperlipidemia e resistência insulínica. Essa síndrome seria 10 vezes mais frequente que a hemocromatose e caracteristicamente apresenta melhora dos parâmetros de resistência insulínica e síndrome metabólica após flebotomias com normalização da ferritina (Parise *et al.*, 2007).

Preocupação adicional vem se somar, desde que estudos verificaram maior prevalência de aterosclerose carotídea e aumento de risco cardiovascular nestes pacientes. A participação da resistência insulínica (RI) nesse risco aumentado de doença aterosclerótica parece ser evidente, já que a síndrome metabólica decorrente da RI reúne uma constelação de manifestações clínicas que identificam indivíduos com maior risco de doença cardiovascular (Parise *et al.*, 2007).

2.2.5 HCV e Aterosclerose

Teorias relacionando a aterosclerose com infecções não são nada novas. Desde o início do século passado, diversos autores já tentaram relacionar estes dois eventos, no entanto, na maioria dos casos carece de plausibilidade biológica. Não é o caso da associação da aterosclerose com a hepatite C crônica, dado que já foi mais que bem documentada a ativação imune e o estado pró-inflamatório gerado pelo estresse oxidativo da infecção (Vassalle, 2012).

Já foi demonstrado que a aterosclerose carotídea, por exemplo, é mais frequente em pacientes com hepatite C do que em controles soronegativos, principalmente em faixas etárias mais jovens e mesmo quando pareados pela existência ou não de esteatose hepática, apresentando uma prevalência média de 53,7% de ateromatose carotídea (26% e 77% na ausência e presença de esteatose, respectivamente) em pacientes com uma média de 54 anos, contra 34,3% nos controles (14% e 57% na ausência e na presença de esteatose, respectivamente). Nos pacientes com hepatite C, a carga viral do vírus esteve diretamente associada ao risco de ateromatose (Adinolfi *et al.*, 2012).

Estudos sobre doença arterial coronariana são conflitantes. Uma coorte retrospectiva com 4809 pacientes portadores de HCV do reino unido não encontraram diferenças entre a incidência de infarto agudo do miocárdio comparado com 71668 pacientes soronegativos (Forde *et al.*, 2012). Entretanto o estudo teve uma média de apenas 3,2 anos de seguimento. Outro estudo com recuperação eletrônica de dados de uma coorte americana comparou o risco de doença arterial coronariana (DAC) em 82.033 pessoas infectadas pelo HCV contra 89.582 soronegativas e encontrou risco aumentado de DAC entre os pacientes com HCV. Chama atenção que neste estudo os pacientes com HCV eram mais jovens e apresentavam um perfil lipídico mais favorável e menor tendência à hipertensão arterial que os controles negativos (Butt *et al.*, 2009).

Quanto aos fatores de risco clássicos para DAC, observa-se que os pacientes com HCV apresentam menores índices de colesterol total, LDL e triglicerídeos séricos, mas maiores tendências à resistência insulínica, síndrome metabólica e diabetes mellitus. E após tratamento com RVS, o perfil lipídico favorável é revertido, mas o efeito sobre a glicemia e a gordura visceral parece mais ameno. Quanto aos efeitos do tratamento sobre a doença arterial coronariana, os poucos estudos já realizados apresentam resultados menos claros. Pelo menos um estudo demonstra não haver diferença na DAC entre os pacientes com hepatite C crônica e hepatite C tratada, sugerindo que o perfil lipídico mais favorável do estado de infecção crônica pelo vírus C não parece ser benéfico em relação ao perfil lipídico normal e que também não há piora do status da aterosclerose

pré-tratamento. Porém, no mesmo estudo, não houve diferença na DAC entre os pacientes com infecção ativa em comparação com os pacientes que nunca tiveram contato com o vírus, diferença esta que já foi demonstrada em inúmeros outros estudos (Mostafa *et al.*, 2010).

Já para as doenças cerebrovasculares, os pacientes com hepatite C parecem apresentar pelo menos 2 vezes maior risco de doença fatal cerebrovascular do que os controles negativos. E ainda, o risco parece ter uma associação positiva com a carga viral da hepatite (Lee *et al.*, 2010).

2.3 Coinfecção HIV E HCV

2.3.1 Efeitos da Coinfecção

A coinfecção HIV e HCV é uma das mais comuns e mais persistentes entre os pacientes com HIV, é também uma das maiores causas de morbi-mortalidade desde a era HAART. Dada a via semelhante de infecção e a cronicidade dos dois vírus, estima-se que pelo menos 15 - 30% dos pacientes portadores de HIV sejam coinfectados pelo vírus da hepatite C, o que nos reporta à cerca de 5,25 - 10,5 milhões de coinfectados até o fim do ano de 2012 (Eslam, López-Cortés e Romero-Gomez, 2011). Sabemos que a proporção de coinfecção varia também conforme a via de exposição, podendo chegar em alguns países a percentuais próximos a 90% entre pacientes usuários de drogas (Bräu, 2005).

O grupo de pacientes coinfectados se destaca dos demais portadores de HIV por diversas características. A primeira é a diferença de prevalências entre os sexos, devido à maior proporção de infecções por uso de drogas injetáveis, a coinfecção é mais comum entre homens do que em mulheres. Outras diferenças incluem maior tendência ao abuso de álcool e drogas, maior prevalência de tabagismo, além das alterações metabólicas associadas às duas patologias, que em conjunto acabam potencializadas, da toxicidade mitocondrial multifatorial e da aceleração da progressão da doença hepática. Também a morbimortalidade entre os coinfectados parece ser maior, não somente por causas hepáticas, mas também pela mortalidade geral (Squillace *et al.*, 2008).

2.3.2 Coinfecção, toxicidade mitocondrial e desordens metabólicas

Os pacientes coinfectados, principalmente aqueles que estão em uso de HAART, sustentam uma série de insultos mitocondriais cumulativos e provavelmente sinérgicos, com desregulação na homeostase de fatores inflamatórios diversos, TNF- α , perdem as reservas antioxidantes e ainda sofrem pela toxicidade mitocondrial (Slama *et al.*, 2009).

Outra desvantagem é a maior predisposição aos efeitos colaterais das medicações, toxicidade hepática e mitocondrial e restauração imune incompleta a despeito da supressão viral, verificada pela ativação crônica da cascata inflamatória, além de maior carga viral de ambos os vírus, pior resposta ao tratamento da hepatite C e progressão acelerada da hepatopatia (Revue, 2004).

Quanto à presença de lipodistrofia entre pacientes coinfectados, os dados de literatura são conflitantes. Nenhum grande estudo foi realizado até o momento, e os estudos disponíveis não são concordantes sobre o resultado da coinfecção como um fator protetor para o desenvolvimento de lipodistrofia ou ser um fator relacionado com maior lipoatrofia (Tien *et al.*, 2007). Entre aqueles com diagnóstico de lipodistrofia, o desenvolvimento de síndrome metabólica parece ser superior aos monoinfectados (Squillace *et al.*, 2008).

Por outro lado, o lipidograma dos pacientes coinfectados parece ter o mesmo perfil mais favorável observado nos pacientes monoinfectados com hepatite C. Apresenta níveis menores de colesterol total, LDL e triglicéridos. Porém, não apresentam melhores níveis de HDL colesterol. Entre os coinfectados que conseguem manter resposta virológica após o tratamento da hepatite C, da mesma forma que entre os pacientes monoinfectados pela hepatite C, os níveis de colesterol parecem perder o perfil mais favorável (Cooper, Mills e Angel, 2007).

2.3.3 Coinfecção e o Coração

O risco doença cardiovascular nos pacientes coinfectados ainda é fruto de muita discussão. Se por um lado, o perfil lipídico é mais favorável, a coinfecção deveria ser um fator protetor para aterosclerose e doença cardiovascular. Em contrapartida, estes pacientes tem apresentado uma alta prevalência de síndrome metabólica, resistência insulínica e diabetes, que poderia resultar em risco cardiovascular aumentado (Masia e Gutierrez, 2009). Do mesmo modo, ainda é desconhecido do ponto de vista cardiovascular o significado da piora do perfil lipídico após o tratamento da hepatite

C, que talvez seja apenas mais uma manifestação de retorno a saúde, principalmente quando consideramos a melhora apenas parcial da esteatose e da resistência insulínica (Cooper, Mills e Angel, 2007).

Alguns estudos já vêm demonstrando que a presença de coinfeção parece aumentar o risco cardiovascular global e coronariano, mesmo quando ajustados pela idade e fatores de risco clássicos (Bedimo *et al.*, 2010). Além disso, a resposta virológica sustentada ao tratamento da hepatite C confere diminuição pelo menos na mortalidade geral, na mortalidade por causas hepáticas e na mortalidade por causas relacionadas a progressão para AIDS, havendo indícios de que a mortalidade não-hepática não definidora de AIDS também pode ter algum benefício (Berenguer *et al.*, 2012).

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento

Estudo transversal.

3.2 População em Estudo

Adultos portadores de HIV ou HCV em monoinfecção ou coinfecção por cada um dos vírus, acompanhados ambulatorialmente no Hospital Universitário de Santa Maria.

3.2.1 Critérios de Inclusão

- a) Pacientes coinfectados com HIV e HCV, com sorologia anti-HIV reagente e sorologia anti-HCV reagente e PCR HCV RNA positivo, em acompanhamento ambulatorial e fora do tratamento para HCV;
- b) Pacientes monoinfectados para HIV, com sorologia anti-HIV reagente e sorologia anti-HCV não reagente e/ou PCR HCV RNA negativo, em acompanhamento ambulatorial;
- c) Pacientes monoinfectados com o HCV, com sorologia anti-HIV não reagente e sorologia anti-HCV reagente e PCR HCV RNA positivo, em acompanhamento ambulatorial e fora do tratamento para HCV;
- d) Idade superior a 18 anos;
- e) Firmar Termo de Consentimento livre e Esclarecido.

3.2.2 Critérios de exclusão

- a) Gestação
- b) Uso de hipolipemiante oral nos últimos 30 dias
- c) Estar em tratamento atual com interferon e ribavirina ou término do tratamento em período inferior a 30 dias

3.3 Exposição e Desfecho

Os pacientes foram categorizados quanto à exposição prévia aos vírus do HIV e HCV (expostos ou não expostos a cada um dos vírus) de acordo com a presença dos marcadores sorológicos ao diagnóstico. Para permitir a análise proposta, posteriormente ao arrolamento, os pacientes que foram submetidos à tratamento da hepatite C e obtiveram resposta virológica sustentada foram recategorizados, bem como, aqueles que foram submetidos a tratamento antirretroviral foram recategorizados quanto à resposta do tratamento, conforme a carga viral do HIV.

Já o desfecho foi definido com base em alterações antropométricas, clínicas e laboratoriais sugestivas de dislipidemia, síndrome metabólica, obesidade e resistência insulínica, conforme literatura vigente.

3.4 Variáveis em estudo

3.4.1 Entrevista

- a) Idade: variável contínua (escala: anos completos);
- b) Sexo: variável categórica dicotômica (escala: feminino, masculino);
- c) Raça: variável categórica dicotômica (escala: branca, não branca, auto referida pelo participante);
- d) Escolaridade: variável contínua (escala: anos completos de escolarização);

- e) Consumo de tabaco nos últimos 30 dias: variável categórica dicotômica (escala: sim ou não);
- f) Consumo de álcool: variável contínua (escala: gramas de álcool/dia);
- g) Atividade física superior a 30 minutos 3 vezes por semana: variável categórica dicotômica (escala: sim ou não);
- h) História familiar de Cardiopatia isquêmica, DM e HAS parentesco em primeiro grau: variável categórica dicotômica (escala: sim ou não);

3.4.2 Revisão de Prontuário

- a) Sorologia Anti-HIV: variável categórica dicotômica (escala: reagente, não reagente);
- b) Tempo de diagnóstico do HIV: variável contínua (escala: meses completos);
- c) Sorologia Anti-HCV: variável categórica dicotômica (escala: reagente, não reagente);
- d) PCR HCV RNA qualitativo: variável categórica dicotômica (escala: detectado, não detectado)
- e) Tempo de diagnóstico do HCV: variável contínua (escala: meses completos);
- f) Carga viral PCR HCV RNA qualitativo: variável contínua (escala: unidades/mL)
- g) Tratamento HCV: variável categórica (escala: sim, não, não se aplica)
- h) Resposta virológica sustentada: variável categórica (escala: sim, não, não fez tratamento, não se aplica)
- i) Uso de HAART: variável categórica (escala: sim, não, não se aplica);
- j) Antirretrovirais – Tempo de uso (para cada droga): variável contínua (escala: meses)
- k) Antirretrovirais – Uso (para cada droga): variável categórica dicotômica (escala: sim, não)
- l) Outras medicações em uso: variável descritiva
- m) Comorbidades: variável categórica (escala: CID 10);
- n) Doenças definidoras de SIDA: variável categórica (escala: CID 10);
- o) Contagem de linfócitos T CD4: variável contínua (escala: células/mm³);
- p) Contagem de linfócitos T CD4 nadir: variável contínua (escala: células/mm³);
- q) Carga viral, PCR HIV RNA: variável contínua (escala: cópias/ml e logaritmo)
- r) Carga viral indetectável, PCR HIV RNA: variável categórica (escala: detectável, indetectável, não se aplica);

3.4.3 Revisão no sistema do laboratório de análises clínicas

- a) Colesterol total: variável contínua (escala: mg/dl);
- b) Colesterol HDL: variável contínua (escala: mg/dl);
- c) Colesterol LDL (calculado): variável contínua (escala: mg/dl);
- d) Triglicerídeos: variável contínua (escala: mg/dl);
- e) Glicose sérica de jejum: variável contínua (escala: mg/dl);
- f) Insulina sérica de jejum: variável contínua (escala: mU/L);
- g) Índice de HOMA: variável contínua;
- h) Alanina aminotransferases: variável contínua (escala UI/L)
- i) Aspartato aminotransferases: variável contínua (escala UI/L)
- j) Uréia: variável contínua (escala mg/dL)
- k) Creatinina: variável contínua (escala mg/dL)
- l) Proteína C Reativa: variável contínua (escala: mg/dL)
- m) Plaquetas: variável contínua (escala: plaquetas/mm³)

3.4.4 Exame físico

- a) Peso: variável contínua (escala: quilogramas);
- b) Estatura: variável contínua (escala: centímetros);
- c) Índice de massa corporal: variável contínua (escala: quilogramas/metros quadrados);
- d) Circunferência de cintura: variável contínua (escala: centímetros);
- e) Pressão arterial sistólica: variável contínua (escala: mmHg);
- f) Pressão arterial diastólica: variável contínua (escala: mmHg);
- g) Ultrassonografia visceral: variável contínua (escala: cm)
- h) Ultrassonografia subcutânea: variável contínua (escala: cm)

3.5 Procedimentos

Foram avaliados 127 pacientes portadores de HIV e hepatite C, em mono ou coinfeção por cada um dos vírus, procedentes do ambulatório de Doenças Infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria, de 04 de julho de 2012 até 10 de julho de 2013. Os dados foram registrados em instrumento de pesquisa padronizado conforme consta modelo em anexo (apêndice 1).

Foi feita uma amostragem por conveniência, onde os pacientes foram convidados a participar do estudo no dia das consultas de rotina, onde eram explicados os objetivos e procedimentos do estudo. Aqueles que concordaram foram agendados para comparecer em avaliação no dia da coleta dos seus exames de rotina, com 12h de jejum, em ambulatório especial para a pesquisa.

Após nova explicação sobre os procedimentos e obtenção do TCLE, os pacientes eram entrevistados, submetidos a exame físico, US de diâmetro abdominal e subcutâneo e coleta dos exames de rotina e insulina de jejum. Dados complementares foram obtidos através de revisão de prontuário.

3.5.1 Entrevista

Os pacientes foram interrogados quanto à data de nascimento, raça (auto-referida), escolaridade em anos completos, tabagismo atual (definido como qualquer consumo de tabaco nos últimos 30 dias), consumo de álcool, realização de atividade física igual ou superior à 30 minutos 3 vezes por semana, história familiar de cardiopatia, hipertensão ou diabetes mellitus, histórico pessoal de diabetes mellitus e medicações em uso. Para história familiar positiva para cardiopatia isquêmica foram considerados apenas familiares de primeiro grau com evento cardiovascular antes dos 55 anos para homens e 65 anos para mulheres.

3.5.2 Exame físico

Os pacientes foram pesados usando somente roupas leves e sem calçados em balança antropométrica com altímetro da marca Filizola Personal Line180, com sensibilidade para 100g e

altímetro milimetrado. A altura foi aferida em posição ereta, com os braços pendentes junto ao corpo. O índice de massa corporal foi calculado através da fórmula:

$$\frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Altura (m)}^2}$$

A cintura foi aferida com fita métrica inextensível no ponto médio entre a crista ilíaca e o rebordo costal, com os braços pendentes ao longo do corpo.

Através do IMC os pacientes foram categorizados em normal ($\leq 25 \text{ Kg/m}^2$), sobrepeso ($>25 - 30 \text{ Kg/m}^2$) e obesidade ($>30 \text{ Kg/m}^2$). Com relação à circunferência da cintura foi considerado normal para mulheres $< 88 \text{ cm}$ ou alterado $\geq 88 \text{ cm}$ e normal para os homens $< 102 \text{ cm}$ ou alterado $\geq 102 \text{ cm}$, conforme orientação da SBD (Brandão *et al.*, 2005) seguindo os critérios do NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III*) para síndrome metabólica (Expert Panel on Detection, 2001). Paralelamente, foram categorizados em normal para mulheres $< 80 \text{ cm}$ e alterado $\geq 80 \text{ cm}$ e normal para os homens $< 90 \text{ cm}$ e alterado $\geq 90 \text{ cm}$, seguindo o critério do IDF em (*International Diabetes Federation*) para a população sul-americana (Alberti, Zimmet e Shaw, 2007).

A aferição de pressão arterial foi realizada no membro superior esquerdo, com o paciente em repouso por 5 a 10 minutos, com duas aferições (intervalo mínimo de 2 minutos) durante a entrevista, usando aparelho digital da marca OMRON HEM-710INT (calibrado), com um manguito apropriado que cubra 80% da área do braço (utilizado manguito de tamanho normal e grande (32 – 42 cm) da marca OMRON), conforme as diretrizes do “*The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report*” (Chobanian Av, 2003).

3.5.3 Ultrassonografia

Foi utilizado aparelho GE Voluson E, transdutor linear 12L-RS (5 – 12 MHz) e transdutor convexo 4C-RS (2 – 5,5 MHz), para medidas do diâmetro sagital abdominal e medida da espessura do subcutâneo. Todos os exames foram realizados pelo mesmo ecografista, que obteve as medidas a

partir da imagem congelada do ultrassom, no ponto médio entre o processo xifoide e a cicatriz umbilical, sendo expressas em centímetros. A medida referente a gordura intra-abdominal foi obtida com o transdutor convexo e aferiu o diâmetro intra-abdominal desde a parede posterior da aorta, abaixo da emergência do tronco celíaco, até a fáscia interna do músculo reto abdominal. A imagem referente a gordura do subcutâneo foi obtida com o transdutor linear, aferindo a espessura do subcutâneo a partir da fáscia externa do músculo reto abdominal até a pele, com a mínima compressão necessária para não haver distorção da medida pela compressão do transdutor.

Adotamos como referência trabalho prévio em população brasileira, com a mesma técnica adotada, que encontrou valores abaixo de 7 cm de gordura visceral como normais e valores acima de 7 cm associados com a presença de fatores de risco cardiovasculares moderadamente graves em ambos os sexos (sensibilidade de 58 - 72% e especificidade de 53 - 68%) e um segundo valor de 8 cm para as mulheres e 9 cm para os homens associados à presença de fatores de risco cardiovasculares graves (sensibilidade de 51% e especificidade de 76% para as mulheres e sensibilidade de 53% e especificidade de 83% para os homens) (Leite *et al.*, 2000).

3.5.4 Desfechos

3.5.4.1 Resistência insulínica

A resistência insulínica se define como uma anormalidade metabólica em que as células beta pancreáticas necessitam produzir uma quantidade maior de insulina para garantir um estado euglicêmico. Este mecanismo de manutenção da homeostase da glicose tende a exigir uma produção progressivamente maior de insulina que resulta em níveis glicêmicos cada vez maiores, até o ponto em que evolui para diabetes franco.

Existem diversas formas de medir este estado de resistência insulínica, como ou “*clump*” euglicêmico hiperinsulinêmico, o índice de HOMA-IR, o modelo QUICKIE, entre outros.

A técnica do *clump* representou um grande avanço nos estudos *in vivo*, uma vez que permite investigar a sensibilidade tecidual da insulina tanto a nível de músculo como de fígado (DeFronzo, 1979). Também avalia a resposta das células beta à glicose em situações de constância da glicose e insulina. A determinação da sensibilidade à insulina pelo *clump* é baseada no conceito de que em condições constantes nos níveis de glicemia e hiperinsulinemia, a quantidade de glicose consumida

pelos tecidos seria igual à quantidade de glicose infundida. Isto, durante um teste no qual a glicemia é mantida dentro de limites constantes e normais. É considerado o padrão ouro, porém é um modelo caro, invasivo e complexo, sendo utilizado apenas em pesquisa.

Por outro lado, o índice de HOMA apresenta ótima correlação com o *clump*, mas é mais simples de ser executado, financeiramente mais acessível e mundialmente difundido, que utiliza um cálculo baseado apenas na glicemia e insulina de jejum. A desvantagem do índice de HOMA, é que ele não apresenta um ponto de corte padrão, necessitando que seja estabelecido um ponto de corte individual para cada população.

O índice de HOMA pode ser obtido de duas formas. Ambas as formas, a pesar de apresentarem resultados ligeiramente diferentes, são muito confiáveis, e comprovadamente bem correlacionadas com o *clump*. A primeira é utilizando a fórmula tradicional para cálculo manual (HOMA1-IR):

$$\frac{\text{insulina sérica de jejum (mUL)} \times \text{glicose sérica de jejum (mmol/L)}}{22,5}$$

A segunda forma é através da calculadora online “HOMA Calculator v2.2.2” (HOMA2-IR) disponível pela universidade de Oxford em <http://www.dtu.ox.ac.uk/homa>.

Em nosso estudo, optamos por adotar o índice de HOMA1-IR e HOMA2-IR, com os pontos de corte estabelecidos para a população brasileira pelo estudo BRAMS (Geloneze *et al.*, 2009) listados a seguir:

Tabela1 - Pontos de corte para o índice de HOMA

	HOMA1-IR	HOMA2-IR
Síndrome metabólica	2,3	1,4
Resistência Insulínica	2,7	1,8

Fonte: (Geloneze *et al.*, 2009)

3.5.4.2 Síndrome metabólica

A síndrome metabólica se constitui de uma constelação de sinais clínicos que em conjunto apontam para um risco cardio-metabólico mais elevado. O seu diagnóstico se faz a partir da alteração principal que consiste em aumento da circunferência abdominal (cintura) de acordo com sexo e etnia e mais duas alterações entre glicemia, pressão arterial, triglicérides e HDL colesterol. A diretriz brasileira de síndrome metabólica, ainda considera os critérios do NCEP-ATPP III para diagnóstico da síndrome metabólica, utilizando-se de valores mais permissivos para a cintura e para a glicemia, porém, os estudos mais recentes já apontam risco cardiovascular mais elevado com valores bem menores de circunferência abdominal, como aqueles descritos pela IDF que vem sendo mais adotados na prática clínica.

Tabela 2 - Critérios diagnósticos para síndrome metabólica:

	Mulheres	Homens
Cintura (cm)		
IDF	≥80	≥90
NCEP – ATP III	≥88	≥102
HDL-c (mg/dL)	≤50	≤40
Triglicérides (mg/dL)	≥150	≥150
Glicose (mg/dL)		
IDF	≥100	≥100
NCEP – ATP III	≥110	≥110
PAS (mmHg)	≥130	≥130
PAD (mmHg)	≥85	≥85

Legenda: IDF: International Diabetes Federation; NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica;

3.5.4.3 Dislipidemias

Para critério de alteração das lipoproteínas, foram considerados os critérios clínicos da Sociedade Brasileira de Cardiologia e os critérios do NCEP-ATP III. Foram assim categorizados:

Tabela 3 - pontos de corte para lipoproteínas

	Normal	Alterado	Muito Alterado
HDL-c homens	>40	≤40	-
HDL-c mulheres	>50	≤50	-
LDL-c*	<130	130 - 159	≥160
CT	<200	200 – 239	≥240
TG	<150	≥150	-

Legenda: HDL-c: lipoproteína de alta densidade (mg/dL); LDL-c: lipoproteína de baixa densidade (mg/dL); CT: colesterol total (mg/dL); TG: Triglicerídios (mg/dL)

*LDL ótimo < 100 (mg/dL)

3.5.4.4 Diabetes Mellitus

Seguindo os critérios da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (Diabetes, 2009) e do IDF (Alberti, Zimmet e Shaw, 2007), os pacientes foram classificados quanto à glicemia em:

Tabela 4 - Pontos de corte para glicemia

	Normal	Tolerância à glicose diminuída	Diabetes
Glicemia de jejum SBD / IDF	<100	100 – 125	≥126
HbA1c	<5,7	5,7 – 6,49	≥6,5

Legenda: SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes; IDF: International Diabetes Federation; HbA1c: hemoglobina glicada;

3.5.4.5 Fibrose hepática

Embora se saiba que o padrão ouro para a determinação do grau de fibrose hepática se dê por meio da biópsia hepática / escala de METAVIR, este método é invasivo, não está disponível em todos os centros, seu sucesso é operador dependente e não é isento de contraindicações associadas ao risco de sangramento, que é bastante prevalente entre pacientes hepatopatas. Conforme já

demonstrado em estudos prévios (Loaeza-Del-Castillo *et al.*, 2008), é possível estimar o grau de fibrose hepática através de métodos mais baratos, acessíveis e menos invasivos, como o escore de A.P.R.I., que é obtido facilmente pela da relação do AST (aspartato aminotransferase) com o valor das plaquetas, através da seguinte fórmula:

$$\frac{AST / \text{Valor de Referência do exame}}{\text{Plaquetas} \times 100}$$

A partir dos valores encontrados, pode-se estimar ausência de fibrose hepática significativa (METAVIR F0 ou F1) quando $A.P.R.I. \leq 0,5$ ou presença de fibrose hepática significativa (METAVIR F3 ou F4) quando $A.P.R.I. \geq 1,5$. Este método, embora possa não ser muito preciso para a prática clínica, pode ser bastante útil na avaliação de grupos de pacientes em situações de pesquisa.

3.6 Cálculo amostral

Para o principal desfecho do estudo (dislipidemia) estimou-se a necessidade de 89 indivíduos. Para o cálculo, foi utilizado *StatCalc* do programa *Epinfo*, versão 7.1.0.6 (CDC, Atlanta, GA, EUA), considerando estudos que encontraram uma taxa de dislipidemia em torno de 40% em pacientes portadores do HIV e de 10% em mono infectados pelo HCV. Também foi estimado um nível de confiança de 95% e um poder de 80%, com risco relativo de pelo menos três.

Apesar da estimativa de 89 pacientes como suficientes para avaliar a associação proposta, foram avaliados todos os pacientes que preencherem os critérios de inclusão a fim de avaliar os demais desfechos, permitir análises multivariadas para controle de fatores de confusão e contemplar eventuais perdas. A amostra de pacientes HIV será na razão de um (1) paciente para cada paciente HCV.

3.7 Análise Estatística

Os dados foram digitados no programa *EpiInfo* versão 7.1.0.6 (CDC, Atlanta, GA, EUA) para excluir erros de digitação. As análises foram conduzidas utilizando o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, versão 17.0, Chicago, IL, EUA).

As características foram descritas através de média \pm desvio padrão (DP) ou frequências absoluta e percentual, sendo aplicada análise de variância ou teste do qui-quadrado de Pearson, ou o teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram apresentadas através de medidas de frequência (média e desvio padrão) e as categóricas através de proporção e intervalos de confiança.

Variáveis contínuas com distribuição normal foram analisadas pela comparação de médias utilizando *One-way ANOVA*, com teste de *Tukey* para análise *post-hoc*. As variáveis contínuas com distribuição não-normal foram analisadas pela comparação de medianas pelo teste de *Kruskal-Wallis*. As variáveis categóricas tiveram suas frequências comparadas usando o teste qui-quadrado (χ^2). Análise de correlação bivariada foi utilizada para correlacionar o diagnóstico de síndrome metabólica pelo IDF e pelo índice de HOMA. Um valor de *P* menor que 0,05 foi assumido como estatisticamente significativo.

3.8 Considerações éticas

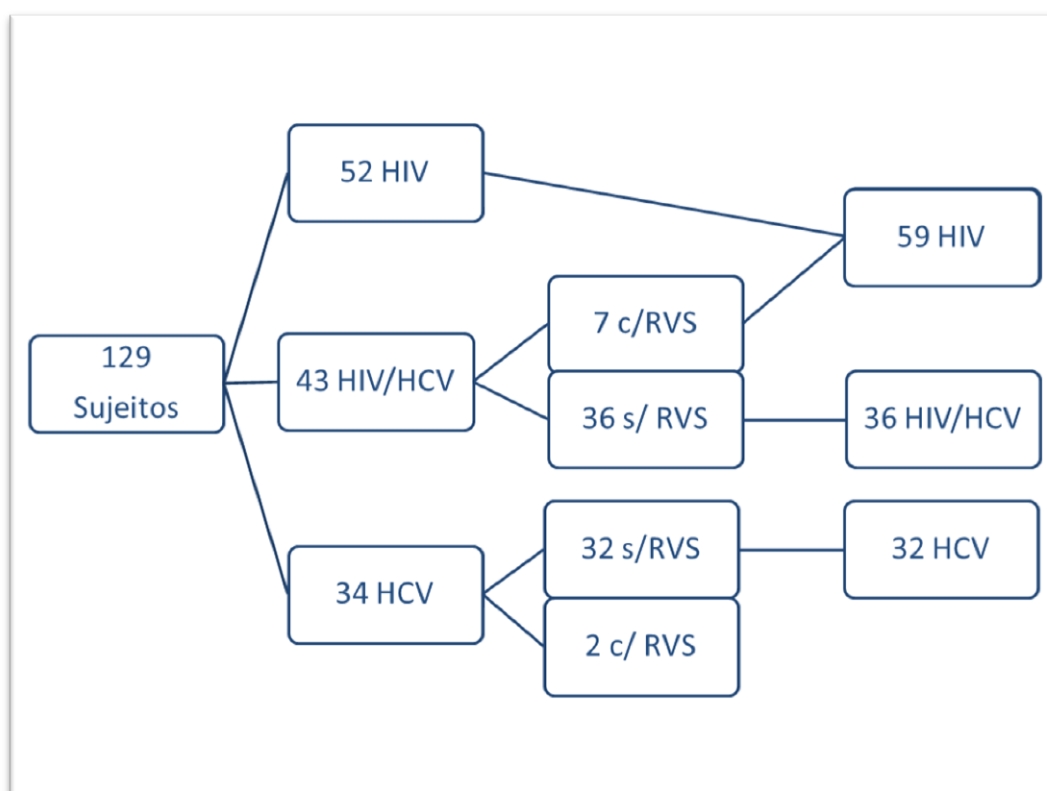
O projeto foi desenvolvido em conformidade com as normas internacionais de ética da Declaração de Helsinque, seguindo as recomendações da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) que norteia aspectos éticos sobre pesquisas em seres humanos no Brasil. Foi iniciado somente após a apreciação e aprovação da Direção de Ensino, Pesquisa e Extensão (DEPE) do HUSM, Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFRA (CAAE 00535211.0.0000.5306) e demais instâncias.

Foi utilizado um termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 2), sendo garantido que os dados somente serão analisados e apresentados de forma agregada, a fim de garantir o sigilo das informações individuais. Os pesquisadores se comprometeram a manter a privacidade e o anonimato das informações vinculadas aos participantes do estudo.

4 RESULTADOS

Foram entrevistados 129 sujeitos, dos quais 52 preenchiam critérios de inclusão como monoinfecção por HIV, 43 como coinfectados pelos vírus HIV e HCV e 34 como monoinfecção por HCV. Dos 77 sujeitos que preenchiam critérios de infecção por hepatite C, nove haviam recebido tratamento prévio e obtiveram resposta virológica sustentada, de forma que foram considerados curados da hepatite C para os fins do estudo, sendo excluídos os dois sujeitos que não mais apresentavam quaisquer das infecções de interesse e realocados os outros sete como monoinfectados por HIV. Desta forma, foram arrolados um total de 127 pacientes e divididos em 3 grupos: Grupo 1 – monoinfecção HIV: com 59 sujeitos; Grupo 2 – Coinfecção HIV / HCV: com 36 sujeitos; Grupo 3 – monoinfecção HCV: com 32 sujeitos.

Figura 1 - Fluxograma de inclusão de pacientes.



Legenda: HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; HCV: Hepatite C Vírus; c/RVS: Resposta virológica sustentada após tratamento da hepatite C; s/RVS: sem tratamento ou sem resposta após o tratamento da hepatite C;

Entre os 127 pacientes incluídos, a média de idade foi de 40,66 anos \pm 9,52 anos (média \pm desvio padrão), variando de 21 a 72 anos, sendo significativamente maior no grupo 3 (HCV) com relação aos outros 2 grupos (grupo 1: 38,5 anos, grupo 2: 39,6 anos e grupo 3: 45,9 anos; p 0,001). O sexo masculino ocorreu em 48% dos pacientes (62) e o feminino em 52% (67), com predomínio de homens entre os pacientes coinfectados com relação aos monoinfectados HIV (grupo 1: 34% (22), grupo 2: 64% (23) e grupo 3: 50% (16); p 0,041). A raça branca foi observada em 60% da amostra (76), sem diferença significativa entre os grupos. A escolaridade média foi de 7,5 anos \pm 4,0 anos, sem diferença significativa entre os grupos.

Tabela 5 - Características Clínicas: Médias / n (%)

	Geral	HIV	HIV/HCV	HCV
Idade, anos (\pmDP)	40,66 (9,52)	38,5 ¹ (2,12)	35,6 ² (2,87)	45,9^{1,2} (13,11)
Homens, n (%)	62 (48%)	22 (33,7%) ³	23 (63,9%)³	16 (50%)
Mulheres, n (%)	67 (52%)	37 (62,7%)⁴	13 (36,1%) ⁴	16 (50%)
Raça branca, n (%)	76 (60%)	34 (58%)	18 (50%)	24 (75%)
Escolaridade, anos	7,5	7,3	6,9	8,6
Tabagismo (%)	47 (37%)	24 (41%)	16 (44%)	7 (22%)
Etilismo, g/dia	6,5	4,5	14,3	1,2
Sedentarismo (%)	102 (80%)	46 (78%)	29 (81%)	27 (84%)
HF CI	33 (26%)	14 (24%)	11 (31%)	8 (25%)
HF HAS	64 (50%)	27 (46%)	19 (53%)	18 (56%)
HF DM	50 (39%)	25 (42%)	14 (39%)	11 (34%)
HIV, meses	109	95,7	131	-
HCV, meses	126,4	-	126,4	129,9
APRI	1,06	0,39⁵	2,11⁵	1,09⁵

Legenda: n: número de sujeitos; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; HCV: Hepatite C Vírus; DP: desvio padrão; HF: histórico familiar; CI: cardiopatia isquêmica; HAS: hipertensão arterial; DM: diabetes mellitus; APRI: AST to platelet index; em negrito e sobrescrito os grupos com diferenças significativas ao nível de p 0,05.

Em relação ao tabagismo, 37% dos pacientes (47) fumavam, chegando a 42% (40) entre os que tinham sorologia anti-HIV positiva (p 0,019), mas quando distribuídos entre os três grupos a diferença não foi significativa. O consumo médio de álcool foi de 6,5 g/dia, variando de 0 a 213

g/dia, sendo que apenas 24 pacientes admitiram algum consumo de álcool e somente 6 admitiram consumo abusivo (≥ 30 g/dia para homens ou ≥ 20 g/dia para mulheres) (NIAAA). Quanto à atividade física, 80% dos pacientes (102) eram sedentários. O histórico familiar de cardiopatia isquêmica ocorreu em 26% dos pacientes (33), o de hipertensão em 50% (64) e o de diabetes em 40% (50), sem diferenças entre os grupos. Também não houve diferença entre os grupos no que se refere ao tempo médio de diagnóstico das infecções pelos vírus HIV (109 meses \pm 61,42 meses) e HCV (126,40 meses \pm 52,35 meses), embora houvesse uma tendência ao maior tempo de diagnóstico de HIV entre os coinfectados e de maior tempo de diagnóstico de HCV entre os monoinfectados HCV. Por outro lado, o índice de A.P.R.I. foi significativamente diferente entre os três grupos, com uma média de $1,06 \pm 1,90$, sendo mais elevado no grupo dos coinfectados (grupo 1: 0,39, grupo 2: 2,11 e grupo 3: 1,09; p 0,000), com a média do grupo já acima de 1,5, indicativo de fibrose hepática avançada (METAVIR F3 ou F4).

Se por um lado, a avaliação dos valores de IMC e cintura não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, nem quando avaliado como variável contínua, nem quando categorizado para valores pré-estabelecidos, conforme pode ser observado nas tabelas 6a e 6b, por outro lado o percentual de pacientes com valores de gordura visceral acima de 7 cm observado ao ultrassom é significativamente maior no grupo dos coinfectados, a pesar das médias de gordura visceral serem bastante semelhantes entre os grupos.

Tabela 6a - Parâmetros antropométricos: média e desvio padrão conforme status viral

	HIV	HIV/HCV	HCV	GERAL	p
	Média (\pmDP)				
IMC	24,80 (3,51)	25,70 (5,88)	26,39 (5,44)	25,45	0,293
CINTURA	86,18 (14,14)	87,82 (13,11)	92,38 (14,65)	88,14	0,083
US VIS	6,90 (1,26)	7,44 (0,44)	7,01 (1,76)	7,07	0,248
US SC	1,55 (0,77)	1,69 (1,16)	1,58 (0,81)	1,59	0,788
REL US VIS/SC	5,86 (4,76)	6,34 (7,05)	5,84 (4,53)	5,98	0,921

Legenda: DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal (Kg/m^2); US VIS = ultrassom visceral (cm); US SC: ultrassom subcutâneo (cm); REL US VIS/SC: relação visceral/subcutâneo.

Já as alterações do lipidograma foram significativamente diferentes em todas as frações, com menores médias de colesterol total e LDL entre os pacientes coinfectados, maiores valores de HDL e menores valores de triglicerídeos entre aqueles pacientes livres de infecção pelo HIV (grupo 3: monoinfecção HCV), além de um baixíssimo percentual de alteração de colesterol total (acima de 200 mg/dL) e LDL (acima de 160 mg/dL) também entre os coinfectados, conforme pode ser observado nas tabelas 7a e 7b e no gráfico 1.

Tabela 6b - Parâmetros antropométricos: percentual de alterações conforme status viral

	HIV	HIV/HCV	HCV	GERAL	p
Percentual (n)					
Cintura $\geq 80/90^a$ cm	62,7 (37)	47,2 (17)	66,7 (20)	59,2 (74)	0,167
IMC ≥ 30 Kg/m²	10 (6)	25 (9)	28 (9)	19 (24)	0,145
US Vis ≥ 7 cm	36,4 (20)	51,6 (16)*	46,7 (14)	43,1 (50)	0,05

Legenda: a: cintura ≥ 80 cm para mulheres e 90 cm para homens; IMC: índice de massa corporal (Kg/m²); US VIS = ultrassom visceral(cm); * diferença significativa a nível de p 0,05.

Tabela 7a - Perfil lipídico: média e desvio padrão conforme status viral

	HIV	HIV/HCV	HCV	GERAL	p
Média (\pmDP)					
CT	177,34 (43,84) ¹	151,94 (24,09) ¹	176,34 (43,44)	169,89	0,031
LDLc	107,48 (45,25) ²	83,80 (27,86) ²	104,69 (38,86)	100,14	0,022
HDLc	42,49 (7,77) ³	40,17 (9,97) ⁴	52,91 (15,60) ^{3,4}	44,46	0,003
TG	129,76 (48,08)	142,19 (36,82) ⁵	93,50 (38,43) ⁵	124,15	0,042

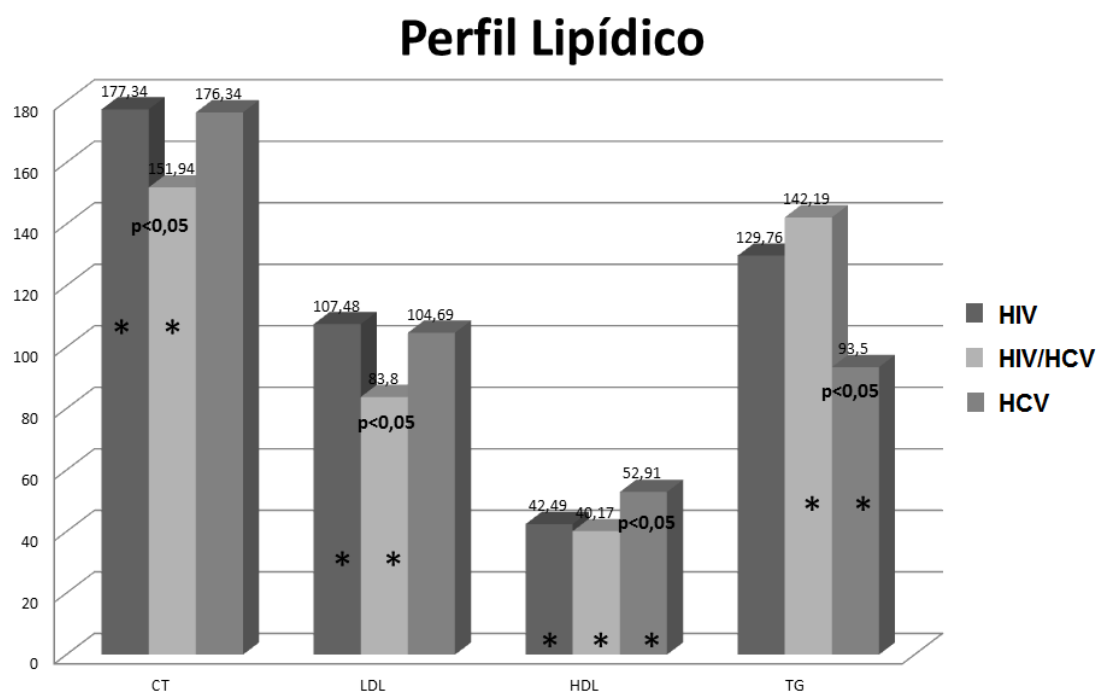
Legenda: CT: colesterol total (mg/dL); DP: desvio padrão; HDLc: lipoproteína de alta densidade (mg/dL); LDLc: lipoproteína de baixa densidade (mg/dL). TG = triglicerídeos (mg/dL); em sobrescrito os grupos com diferenças significativas ao nível de p 0,05.

Tabela 7b – Perfil lipídico alterado: percentual de alteração conforme status viral

	HIV	HIV/HCV	HCV	GERAL	p
Percentual (n)					
CT \geq200 (mg/dL)	32,2 (19)	8,3 (3)*	25 (8)	23,6 (30)	0,029
LDL-c \geq160 (mg/dL)	12,1 (7)	0 (0)*	3,1 (1)	6,4 (8)	0,048
HDL-c <40/50 (mg/dL)	59,3 (35)	55,6 (20)	37,5 (12)	52,8 (67)	0,127
TG \geq150 (mg/dL)	27,1 (16)	27,8 (10)	9,4 (3)	22,8 (29)	0,111

Legenda: CT = colesterol total; LDL-c: LDL colesterol; HDL-c: HDL colesterol; TG = triglicerídeos; *diferença significativa em nível de p 0,05.

Gráfico 1 – Perfil lipídico conforme status viral



Legenda: CT: colesterol total (mg/dL); LDL: LDL colesterol (mg/dL); HDL: HDL colesterol (mg/dL); TG: triglicerídeos (mg/dL); *diferença significativa em nível de p 0,05.

Quanto à glicemia de jejum e à hemoglobina glicada, não houve diferença na média entre os grupos, embora os níveis glicêmicos entre os coinfectados apresentassem uma tendência a valores mais elevados, o que conferiu diferença significativa no percentual de pacientes com glicemia de jejum acima de 100 mg/dL no grupo dos coinfectados, chegando a ocorrer em 33% dos pacientes (12) coinfectados, contra 16% entre os HCV (5) e somente 6% (4) entre aqueles com HIV (p 0,003).

Também os níveis de resistência insulínica, tanto pelo HOMA1-IR quanto pelo HOMA2-IR, foram significativamente maiores entre os pacientes coinfectados, seguido pelos monoinfectados HCV e por último pelos monoinfectados HIV. Observa-se um alto índice de síndrome metabólica e resistência insulínica, diagnosticados pelos índices de HOMA, entre os pacientes coinfectados, com diferença significativa com relação aos pacientes monoinfectados com HIV. Ocorreram 54 - 60% de síndrome metabólica pelos índices de HOMA2 e HOMA1, respectivamente, entre os coinfectados (19 – 21 casos), contra apenas 30% de síndrome metabólica pelos critérios do IDF no mesmo grupo (11 casos). Curiosamente, aplicando os critérios clínicos do IDF para diagnóstico de síndrome metabólica, não há diferença entre os grupos. Os dados podem ser observados com melhor detalhe nas tabelas 8a – 8c e gráficos

Tabela 8a – Homeostase da glicose: média e desvio padrão conforme status viral

	HIV	HIV/HCV	HCV	GERAL	p
	Média (±DP)				
GJ	86,27 (10,60)	93,81 (12,54)	86,84 (16,17)	88,56	0,064
HBA1C	5,507 (0,07)	5,255 (0,47)	5,579 (0,49)	5,458	0,074
HOMA2-IR	1,14 (1,55) ¹	1,74 (1,07) ¹	1,33 (0,96)	1,36	0,028
HOMA1-IR	1,95 (2,72) ²	3,24 (1,81) ²	2,33 (1,90)	2,41	0,017

Legenda: GJ: glicemia de jejum (mg/dL); HbA1c: hemoglobina glicada (%); HOMA1-IR e HOMA2-IR: resistência insulínica pelo *Homeostatic Model Assessment* 1 e 2; em sobrescrito os grupos com diferenças significativas ao nível de p 0,05.

Tabela 8b – Homeostase da glicose: percentual de alteração conforme status viral

	HIV	HIV/HCV	HCV	GERAL	p
Percentual (n)					
GJ \geq 100 mg/dL	6,8 (4)	33,3 (12)*	16,1 (5)	16,7 (21)	0,003

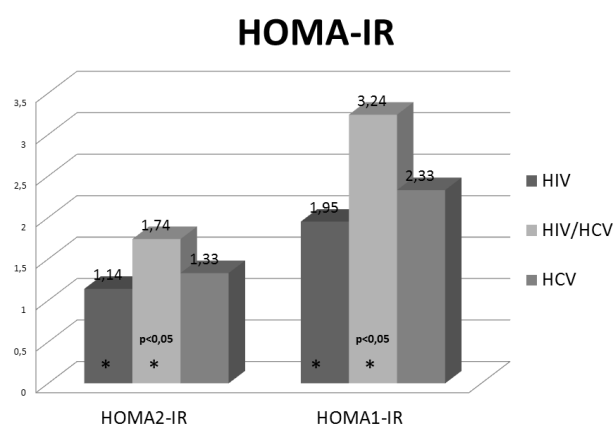
Legenda: GJ: glicemia de jejum (mg/dL); * diferenças significativas ao nível de p 0,05.

Tabela 8c – Prevalência de síndrome metabólica e resistência insulínica

	HIV	HIV/HCV	HCV	GERAL	p
Percentual (n)					
HOMA1-RI (>2,7)	26,3 (15)*	54,3 (19)*	37,9 (11)	37,2 (45)	0,001
HOMA2-RI (>1,8)	12,3 (7)*	40 (14)*	17,2 (5)	21,5 (26)	0,006
HOMA1-SM (>2,4)	24,6 (14)*	60 (21)*	37,9 (11)	38 (46)	0,003
HOMA2-SM (>1,4)	26,3 (15)*	54,3 (19)*	37,9 (11)	37,2 (45)	0,010
SM IDF	27,1 (16)	30,6 (11)	25 (8)	27,6 (35)	0,873

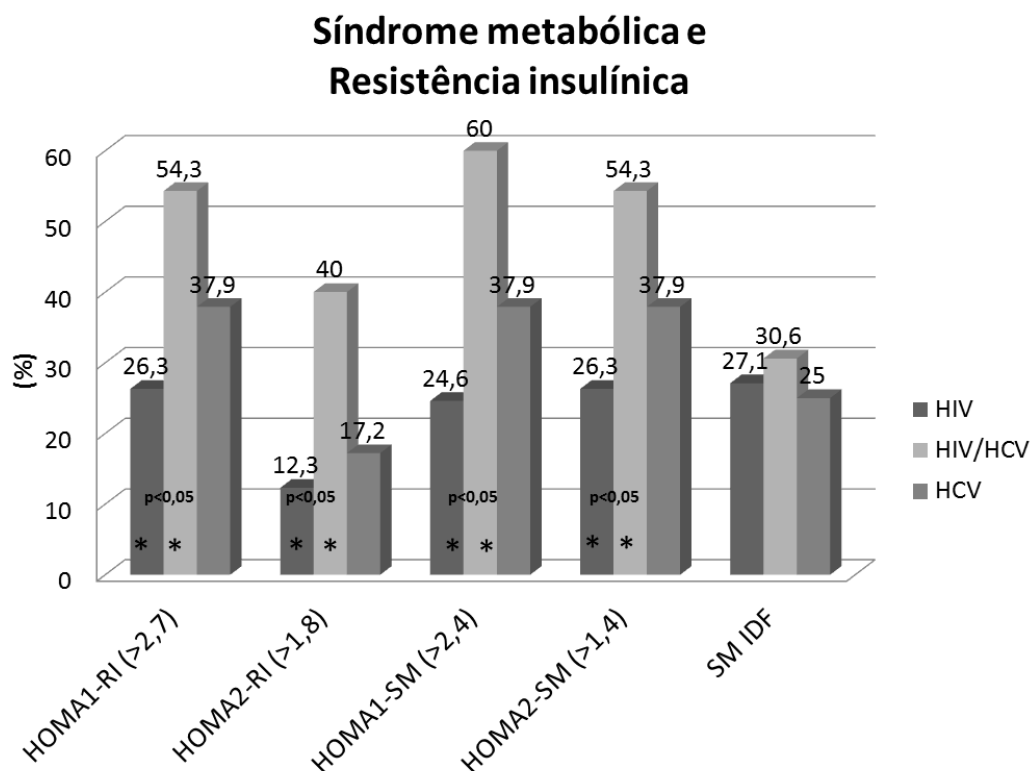
Legenda: HOMA: Homeostatic Model Assessment; HOMA-RI: ponto de corte para resistência insulínica; HOMA-SM: ponto de corte para síndrome metabólica; 1: cálculo manual através da fórmula; 2: calculadora online; SM IDF: diagnóstico clínico de síndrome metabólica conforme critérios do International Diabetes Federation; * diferença significativa ao nível de p 0,05;

Gráfico 2 - Médias de HOMA-IR conforme status viral



Legenda: HOMA: Homeostatic Model Assessment; 1: cálculo manual através da fórmula; 2: calculadora online; * diferença significativa ao nível de p 0,05;

Gráfico 3 – Percentual de pacientes diagnosticados com resistência insulínica e síndrome metabólica pelos critérios clínicos do IDF e pelo índice de HOMA conforme status viral.



Legenda: HOMA: Homeostatic Model Assessment; 1: cálculo manual através da fórmula; 2: calculadora online; RI: resistência insulínica; SM: síndrome metabólica; SM IDF: diagnóstico clínico de síndrome metabólica conforme critérios do International Diabetes Federation; * diferença significativa ao nível de p 0,05;

O diagnóstico clínico de síndrome metabólica pelos critérios do IDF esteve moderadamente correlacionado com o diagnóstico de síndrome metabólica e resistência insulínica pelo índice de HOMA, qualquer que fosse o critério adotado, no grupo de pacientes monoinfectados por HIV, mas não nos pacientes coinfectados, nos quais o diagnóstico clínico esteve fracamente correlacionado apenas com o ponto de corte para resistência insulínica franca pelo HOMA2, nem nos monoinfectados com hepatite C, nos quais não houve qualquer correlação entre os dois tipos de testes, como podemos observar na tabela 9.

Necessitamos levar em conta que, dado o desenho transversal do estudo, ao tamanho relativamente pequeno da amostra, e por não ter sido possível contabilizar o número de perdas por uso de hipolipemiantes, não se pode excluir perda em significância nas diferenças apontadas,

devido ao pequeno número de indivíduos com determinadas alterações, como hipercolesterolemia LDL. Por outro lado, além dos resultados terem sido compatíveis com a literatura nacional e internacional, a resistência insulínica foi tão prevalente na amostra, em especial entre os pacientes coinfectados, que é difícil admitir que tenha havido grande alteração de resultados pelo desenho do estudo.

Tabela 9 – Teste de Correlação Bivariada de Spearman entre o diagnóstico de síndrome metabólica pelo IDF com o diagnóstico de síndrome metabólica ou resistência insulínica pelo índice de HOMA

	HIV	Coinfectados	HCV
HOMA2-RI (>1,8)	p 0,02 CCS 0,407	p 0,022 CCS 0,387	p >0,05 CCS 0,127
HOMA2-SM (>1,4)	p 0,00 CCS 0,492	p >0,05 CCS 0,326	p >0,05 CCS 0,313
HOMA1-RI (>2,7)	p 0,02 CCS 0,407	p >0,05 CCS 0,308	p >0,05 CCS 0,313
HOMA1-SM (>2,4)	p 0,00 CCS 0,527	p >0,05 CCS 0,258	p >0,05 CCS 0,313

Legenda: HOMA: Homeostatic Model Assessment; HOMA-RI: ponto de corte para resistência insulínica; HOMA-SM: ponto de corte para síndrome metabólica; 1: cálculo manual através da fórmula; 2: calculadora online; IDF: International Diabetes Federation; CCS: Coeficiente de Correlação de Spearman; * diferença significativa ao nível de p 0,05.

5 DISCUSSÃO

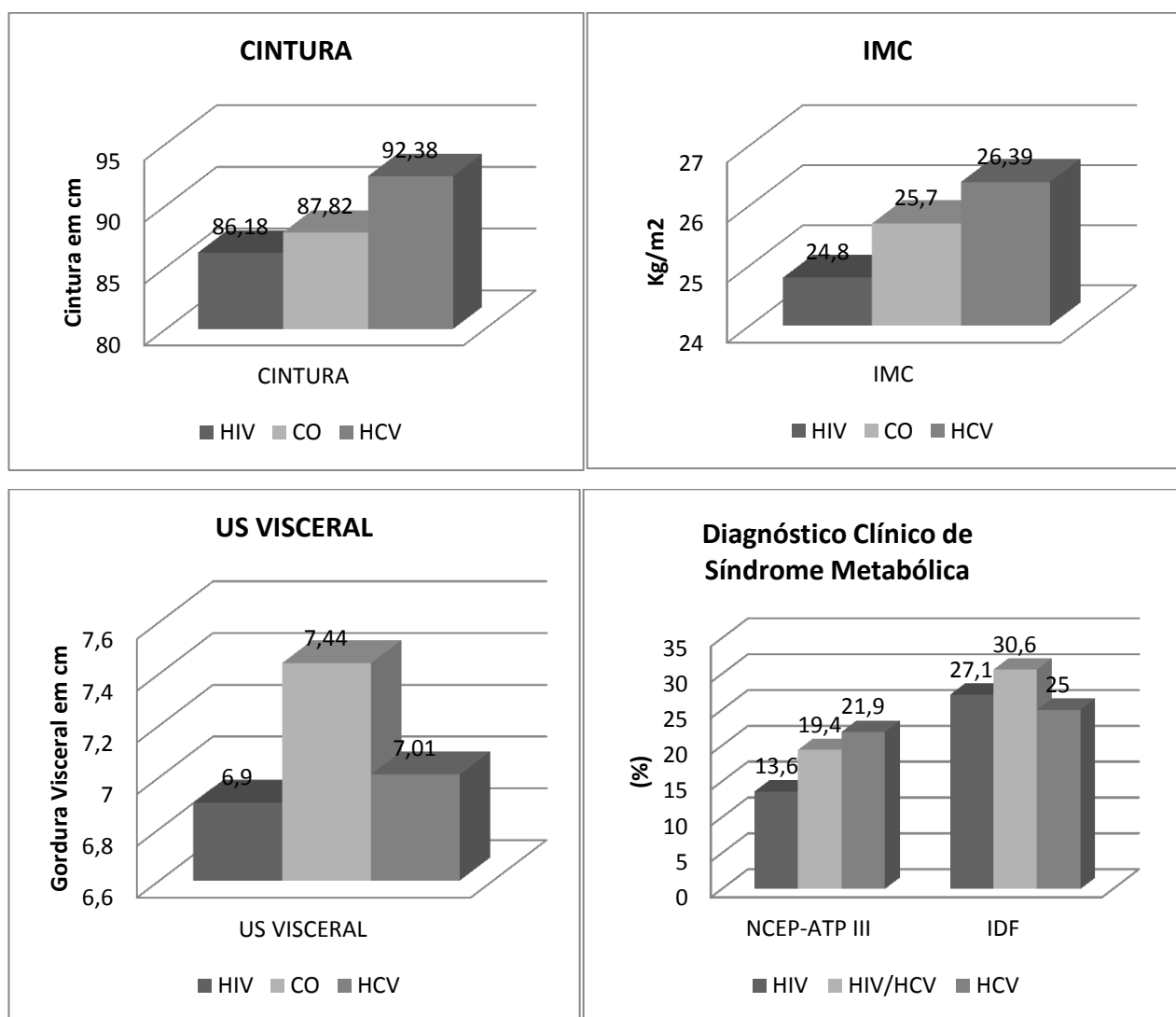
No presente estudo, buscou-se esclarecer a prevalência de resistência insulínica e síndrome metabólicas em pacientes portadores de HIV e HCV. Também foi pesquisada a prevalência das dislipidemias, obesidade, obesidade visceral e outros fatores de risco para aterosclerose.

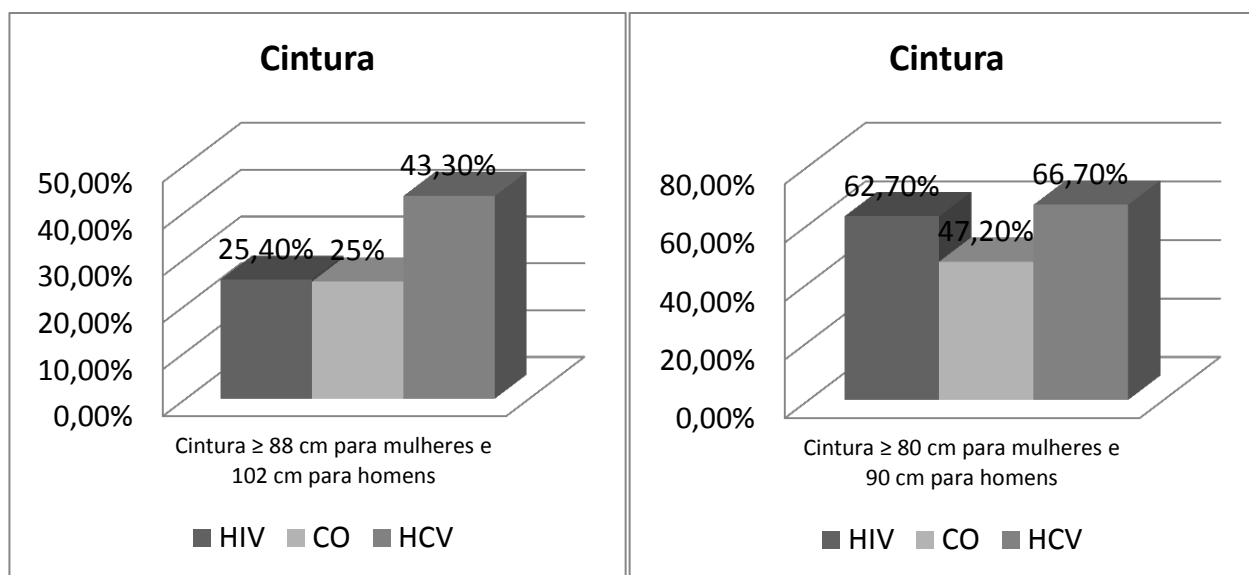
Através dos índices de HOMA2 e HOMA1, pudemos observar em torno de 21,5% - 37,2% de resistência insulínica e 37,2% - 38% de síndrome metabólica na amostra, acometendo de forma mais importante os pacientes em estado de coinfeção com HIV e HCV, população que chega a apresentar 40% - 54,3% de resistência insulínica e 54,3% - 60% de síndrome metabólica, seguidos pelos mono infectados pelo HCV com 17% - 37,9% de síndrome metabólica e 37,9% de resistência insulínica, e pelos mono infectados com HIV com 12,3% - 26,3% de síndrome metabólica e 26,3% - 24,6% de resistência insulínica. Por outro lado, o diagnóstico clínico da síndrome metabólica, conforme os critérios do IDF, ocorreu em 27,6% da amostra, sendo 25% entre os mono infectados HCV, 26,3% entre os HIV e 30,6% entre os coinfectados.

Já foi descrito anteriormente que a infecção crônica pelo HIV gera um estado pró-inflamatório que, em associação os danos mitocondriais cumulativos devido ao próprio tratamento antirretroviral e ao efeito das coinfeções, leva a um pior desempenho da homeostase da glicose, com aumento de incidência de síndrome metabólica, resistência insulínica e diabetes mellitus (Revuelta, 2004; Bräu, 2005; Falutz, 2011). Também já é de conhecimento corrente, a associação do vírus da Hepatite C com aumento dos índices de HOMA-IR, de esteatose hepática, resistência insulínica e diabetes mellitus, embora os mecanismos responsáveis ainda não estejam totalmente elucidados (Simó *et al.*, 1996; Lecube *et al.*, 2006; Oliveira *et al.*, 2013). Em nosso estudo, verificamos uma aparente potencialização destas infecções virais, no que tange às desordens metabólicas descritas anteriormente em separado, elevando a prevalência da resistência insulínica e da síndrome metabólica acessadas pelos índices de HOMA nos pacientes coinfectados com HIV e HCV. Curiosamente, o diagnóstico clínico de síndrome metabólica foi bastante semelhante entre os três grupos, apresentando diferenças marcadas nos dois grupos de pacientes portadores de hepatite C, com relação ao diagnóstico pelo índice de HOMA.

Quando observamos os resultados dos índices antropométricos, como IMC, cintura e gordura visceral por ultrassom, começa a surgir a base para a explicação destes fatos. Conforme demonstrado previamente, as médias de cintura e IMC não apresentaram diferenças entre os grupos, e apresentaram comportamento bastante semelhante, conforme observado nos gráficos 4a - 4f.

Gráfico 4a – 4f: 4a: Médias de cintura conforme status sorológico; 4b: Médias de IMC conforme status sorológico; 4c: Médias de gordura visceral aferidas por ultrassonografia conforme status sorológico; 4d: diagnóstico clínico de síndrome metabólica pelo NCEP-ATP III e IDF conforme status sorológico; 4e: Percentual de alterações de cintura pelo NCEP-ATP III e conforme status sorológico; 4f: Percentual de alterações de cintura pelo IDF e conforme status sorológico;





Legenda: IMC: índice de massa corporal (Kg/m^2); US visceral: gordura visceral medida ao ultrassom (cm); NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III; IDF: International Diabetes Federation;

O percentual de pacientes com cintura acima do alvo após estratificação por sexo e status sorológico demonstra um menor número de alterações entre os pacientes coinfectados com relação aos outros dois grupos, quando aplicados os critérios do IDF, a pesar de a média da cintura destes pacientes ter sido maior que a média entre os pacientes com HIV em monoinfecção. Provavelmente isto seja devido à diferença de sexo entre os grupos, com maior número de homens no grupo 2 e talvez devido a algum fator relacionado à lipodistrofia, cujo diagnóstico não foi um dos objetivos deste estudo. Por outro lado, quando observado a média de gordura visceral, que seria semelhante entre os sexos, percebemos uma acentuação das medidas neste mesmo grupo de pacientes coinfectados que apresentavam menores índices de alteração da cintura. Como o diagnóstico clínico da síndrome metabólica é baseado essencialmente na alteração da cintura e, somente a partir desta alteração, a busca por outros comemorativos da síndrome, qualquer alteração na composição corporal ou nos níveis séricos das lipoproteínas poderia levar a uma sub ou superestimação da prevalência da síndrome.

E ainda, no que tange ao nível sérico das lipoproteínas, observamos nos sujeitos da nossa pesquisa, menores níveis de colesterol total e LDL colesterol entre os coinfectados, menores níveis de HDL entre os dois grupos de pacientes com HIV e menores níveis de triglicédeos entre pacientes com HCV em monoinfecção, alterações estas que estão de acordo com a literatura e mostram um perfil lipídico que sofre as alterações do próprio HIV, com queda nos níveis de todas as frações de colesterol, alterações da terapia antirretroviral, com hipertrigliceridemia e tendência a

hipercolesterolemia total e LDL e as alterações da hepatite C, com baixos níveis de todas as frações de lipoproteínas.

Entre os pacientes coinfectados, os baixos níveis de colesterol total e LDL, bem com os altos índices de HOMA e a obesidade visceral desconexa com a alteração da cintura e do IMC, tendem a ser reflexo de atividade acelerada do vírus da hepatite C, que é bem demonstrada através da alteração expressiva do índice de A.P.R.I. nestes sujeitos. O mesmo se observa, embora em menor grau, entre os monoinfectados por hepatite C, que também apresentam níveis consideráveis de resistência insulínica e síndrome metabólica, com todas as lipoproteínas dentro de padrões aceitos como normais, associados a valores de A.P.R.I. que não descartam fibrose hepática avançada.

Ambos grupos de pacientes infectados pelo HCV apresentam falta de associação entre o diagnóstico clínico e bioquímico de síndrome metabólica e resistência insulínica, com diferenças nos índices diagnósticos acima de 50% entre os métodos, o que nos leva a pensar que, talvez, este grupo específico de pacientes se beneficie mais com o uso do índice de HOMA do que com base em alterações antropométricas, e ainda nos abre uma nova gama de possibilidades, no que se refere ao uso das medidas de gordura visceral como parte da avaliação clínica entre pacientes com possíveis distorções dos índices antropométricos convencionais, através da avaliação direta e objetiva da gordura visceral e diâmetro intra-abdominal.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(NIAAA), N. I. O. A. A. A. A. Moderate & Binge Drinking. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> >.

ADINOLFI, L. E. et al. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. **Atherosclerosis**, v. 221, n. 2, p. 496-502, Apr 2012. ISSN 0021-9150. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.051> >.

ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. **Diabet Med**, v. 24, n. 5, p. 451-63, May 2007. ISSN 0742-3071. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470191> >.

BEDIMO, R. et al. Hepatitis C virus coinfection and the risk of cardiovascular disease among HIV-infected patients. **HIV Med**, v. 11, n. 7, p. 462-8, Aug 2010. ISSN 1464-2662. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1293.2009.00815.x> >.

BERENQUER, J. et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus. **Clin Infect Dis**, v. 55, n. 5, p. 728-36, Sep 2012. ISSN 1058-4838. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis500> >.

BRANDÃO, A. P. et al. **I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento de Síndrome Metabólica**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Scientific Eletronic Library Online. 84: 28 p. 2005.

BRÄU, N. Chronic hepatitis C in patients with HIV/AIDS: a new challenge in antiviral therapy. **J Antimicrob Chemother**, v. 56, n. 6, p. 991-5, Dec 2005. ISSN 0305-7453. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16308419> >.

BUTT, A. A. et al. Hepatitis C virus infection and the risk of coronary disease. **Clin Infect Dis**, v. 49, n. 2, p. 225-32, Jul 15 2009. ISSN 1058-4838. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1086/599371> >.

CGIAE, C. G. D. I. E. A. E.-. **SISTEMA DE INFORMAÇÃO SOBRE MORTALIDADE - SIM. CONSOLIDAÇÃO DA BASE DE DADOS DE 2011**. SAÚDE, M. D. Brasília 2013.

CHOBANIAN AV, B. G., BLACK HR, CUSHMAN WC, GREEN LA, IZZO JL JR, JONES DW, MATERSON BJ, OPARIL S, WRIGHT JT JR, ROCCELLA EJ. **The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7)**: JAMA 2003.

COOPER, C. L.; MILLS, E.; ANGEL, J. B. Mitigation of antiretroviral-induced hyperlipidemia by hepatitis C virus co-infection. **AIDS**, v. 21, n. 1, p. 71-6, Jan 2007. ISSN 0269-9370. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17148970> >.

COTTER, J. et al. Hepatites Víricas. Guimarães - Portugal, 2003. Disponível em: < <http://www.aidsportugal.com/hepatitesviricas@76.aspx> >.

CUNHA, A. R. C. D. et al. Boletim Epidemiológico - AIDS e DST. 2013. Disponível em: < http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/52654/boletim_2012_final_pdf_14028.pdf >.

DE COCK, K. M.; JAFFE, H. W.; CURRAN, J. W. Reflections on 30 years of AIDS. **Emerg Infect Dis**, v. 17, n. 6, p. 1044-8, Jun 2011. ISSN 1080-6059. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21749766> >.

DEFRONZO, R. A. Glucose intolerance and aging: evidence for tissue insensitivity to insulin. **Diabetes**, v. 28, n. 12, p. 1095-101, Dec 1979. ISSN 0012-1797 (Print)0012-1797. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

DEPARTAMENTO DE DST, A. E. H. V., MINISTÉRIO DA SAÚDE, Ed. **Síndrome Lipodistrófica em HIV - Cartilha para profissionais da saúde | Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais**. Brasília, DF - Brasiled. 2011.

DEPARTAMENTO DE DST, A. E. H. V.; SAÚDE, S. D. V. E.; SAÚDE, M. D. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Adultos Vivendo com HIV/aids - Versão preliminar 2013 | Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais**. Brasília, DF - Brasil 2013.

DESAI, S.; LANDAY, A. Early immune senescence in HIV disease. **Curr HIV/AIDS Rep**, v. 7, n. 1, p. 4-10, Feb 2010. ISSN 1548-3568. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s11904-009-0038-4> >.

DIABETES, S. B. D. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009**. 3ª. Itapevi, SP: 2009. ISBN 978-85-60549-15-3. Disponível em: < http://www.diabetes.org.br/attachments/diretrizes09_final.pdf >.

ESLAM, M.; LÓPEZ-CORTÉS, L. F.; ROMERO-GOMEZ, M. The role of insulin resistance in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. **Curr Opin HIV AIDS**, v. 6, n. 6, p. 553-8, Nov 2011. ISSN 1746-6318. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21934619> >.

EXPERT PANEL ON DETECTION, E. A., 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**, v. 285, n. 19, p. 2486-97, May 2001. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11368702> >.

FALUTZ, J. HIV infection, body composition changes and related metabolic complications: contributing factors and evolving management strategies. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 14, n. 3, p. 255-60, May 2011. ISSN 1473-6519. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21460720> >.

FONSECA, J. C. F. D. History of viral hepatitis. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 43, n. 3, p. 322-330, 06/2010 2010. ISSN 0037-8682. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0037-86822010000300022&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: <

MASIA, M.; GUTIERREZ, F. [HIV-related cardiovascular risk factors]. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, v. 27 Suppl 1, p. 17-23, Sep 2009. ISSN 0213-005X (Print)0213-005x. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/s0213-005x\(09\)73441-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0213-005x(09)73441-x) >.

MEDINA, S. et al. Coronary aging in HIV-infected patients. **Clin Infect Dis**, v. 51, n. 8, p. 990-3, Oct 2010. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20858081> >.

MOSTAFA, A. et al. Hepatitis C infection and clearance: impact on atherosclerosis and cardiometabolic risk factors. 2010-08-01 2010. Disponível em: < <http://gut.bmj.com/content/59/8/1135.abstract> >.

NEGRO, F. Abnormalities of lipid metabolism in hepatitis C virus infection. **Gut**, v. 59, n. 9, p. 1279-87, Sep 2010. ISSN 0017-5749. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2009.192732> >.

NEUHAUS, J. et al. Risk of all-cause mortality associated with nonfatal AIDS and serious non-AIDS events among adults infected with HIV. **AIDS**, v. 24, n. 5, p. 697-706, Mar 2010. ISSN 1473-5571. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177360> >.

OLIVEIRA, C. P. M. S. et al. Effects of Hepatitis C virus on cardiovascular risk in infected patients: A comparative study. v. 164, n. 2, p. 221-226, 5 April 2013 2013. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.07.016> >.

PARISE, E. R. et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C. **Arq. Gastroenterol.**, v. 44, n. 2, p. 178-184, 06/2007 2007. ISSN 0004-2803. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0004-28032007000200017&lng=en&nrm=iso&tIng=pt >.

PEREIRA, G. F. M. et al. Boletim Epidemiológico Aids e DST - 2012. n. Brasília, Ano II, nº1, p. 28, 2012. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/publicacao/2012/boletim-epidemiologico-aids-e-dst-2012> >.

REVUELTA, M. P. Cumulative insults to mitochondrial function may promote the emergence of 'syndrome X' and diabetes mellitus in HIV/HCV co-infected patients. **Mitochondrion**, v. 4, n. 2-3, p. 175-84, Jul 2004. ISSN 1567-7249. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16120383> >.

SAÚDE, M. D. **Vigitel Brasil 2011 Saúde Suplementar. VIGILÂNCIA DE FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO PARA DOENÇAS CRÔNICAS POR INQUÉRITO TELEFÔNICO.** SAÚDE, M. D. Brasília 2012.

_____. **VIGITEL BRASIL 2012. VIGILÂNCIA DE FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO PARA DOENÇAS CRÔNICAS POR INQUÉRITO TELEFÔNICO.** SAÚDE, M. D. 2013.

SCHINONI, M. I.; OLIVEIRA, A. RESISTÊNCIA À INSULINA: SEU IMPACTO NA EVOLUÇÃO DA HEPATITE CRÔNICA POR VÍRUS C. **79**, 2009-08-07 2009. Disponível em: < <http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/view/1004> >.

SIMÓ, R. et al. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. **Diabetes Care**, v. 19, n. 9, p. 998-1000, Sep 1996. ISSN 0149-5992. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8875096> >.

SLAMA, L. et al. Metabolic disorders and chronic viral disease: the case of HIV and HCV. **Diabetes Metab**, v. 35, n. 1, p. 1-11, Feb 2009. ISSN 1262-3636. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19046914> >.

SOUZA, A. F. et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with chronic hepatitis C: what does it mean? **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 55, n. 6, p. 412-8, Aug 2011. ISSN 0004-2730. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

SQUILLACE, N. et al. Hepatitis C virus antibody-positive patients with HIV infection have a high risk of insulin resistance: a cross-sectional study. **HIV Med**, v. 9, n. 3, p. 151-9, Mar 2008. ISSN 1464-2662. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18218000> >.

SVS, S. D. V. À. S.-.; MS, M. D. S.-.; OPAS, O. P. D. S.-. Estudo de Prevalência de Base Populacional das Infecções pelos vírus das Hepatites A, B e C nas Capitais do Brasil | Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 2010. Disponível em: < http://www.aids.gov.br/publicacao/2010/estudo_de_prevalencia_de_base_populacional_das_infecoes_pelos_virus_das_hepatites_b >.

TIEN, P. C. et al. Association between hepatitis C virus coinfection and regional adipose tissue volume in HIV-infected men and women. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 45, n. 1, p. 60-5, May 1 2007. ISSN 1525-4135 (Print)1525-4135. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0b013e3180423a95> >.

UNAIDS, J. U. N. P. O. H. A. **Global Report. UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013.** ©, C. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: 272 p. 2013.

VALENTE, A. M. M. et al. HIV lipodystrophy syndrome. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 49, n. 6, p. 871-881, 12/2005 2005. ISSN 0004-2730. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0004-27302005000600004&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >

VASSALLE, C. Hepatitis C virus and atherosclerosis in a close and dangerous liaison. **Atherosclerosis**, v. 221, n. 2, p. 319-20, Apr 2012. ISSN 0021-9150. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.040> >.

7 CONCLUSÃO

Foi possível observar através dos índices de HOMA2 e HOMA1, que a resistência insulínica e a síndrome metabólica ocorreram em 21,5% - 37,2% e 37,2% - 38% da amostra, respectivamente, variando de 12,3% - 26,3% e 26,3% e 24,6% entre os mono infectados com HIV, até 40% - 54,3% e 54,3% - 60% entre os co infectados, respectivamente, estando os mono infectados com HCV bastante próximos da média. Já o diagnóstico clínico da síndrome metabólica, conforme os critérios do IDF, ocorreu em 27,6% da amostra, sendo 25% entre os mono infectados HCV, 26,3% entre os HIV e 30,6% entre os co infectados. Houve diferença significativa entre os grupos quando avaliados quanto a resistência insulínica e síndrome metabólica pelo índice de HOMA, mas não pelos critérios clínicos do IDF.

Quanto ao perfil lipídico, o grupo de pacientes com HIV apresentou aumento de colesterol total em 32%, de LDL em 12% e de triglicérides em 27%, com HDL colesterol baixo em 59% dos casos. Já entre os co infectados estas alterações corresponderam a apenas 8% para colesterol total 0% (nenhum caso) para LDL colesterol, 27% para triglicérides, mas 55% para HDL colesterol. E no grupo de monoinfecção pelo HCV, houve 25% de alteração do colesterol total, 3% de alteração do LDL colesterol, 9% para triglicérides e 37% para HDL colesterol.

A cintura média foi 88 cm, sem diferenças significativas entre os grupos, com discreta tendência para os pacientes do grupo do HCV apresentarem as maiores medidas de cintura (grupo 1: 86 cm; grupo 2: 88 cm; grupo 3: 92 cm; p 0,083). O percentual de pacientes com cintura acima dos limites indicados pelo IDF foram 62,7% entre os HIV, 47,2% entre os co infectados e 66,7% entre os HCV (p 0,167). O IMC também foi semelhante entre os grupos com a mesma tendência de maiores valores no grupo 3 (grupo 1: 24,8 Kg/m²; grupo 2: 25,7 kg/m²; grupo 3: 26,4 Kg/m²; p 0,293). O percentual de pacientes obesos foi de 10% entre os HIV, 25% entre os co infectados e 28% entre os HCV (p 0,145).

A média de gordura visceral foi 7,07 cm (grupo 1: 6,9 cm; grupo 2: 7,44 cm; grupo 3: 7,01 cm; p 0,248). O percentual de pacientes com mais de 7 cm de gordura visceral aferido ao ultrassom foi de 36,4% entre os pacientes com HIV, 51,6% entre os co infectados e 46,7% entre os HCV, com diferença significativa no grupo de co infectados (p 0,05).

Em relação ao tabagismo, 37% dos pacientes fumavam, chegando a 42% entre os que tinham sorologia anti-HIV positiva (p 0,019), mas quando distribuídos entre os três grupos a diferença não foi significativa. O consumo médio de álcool foi de 6,5 g/dia, variando de 0 a 213 g/dia, sendo que

apenas 24 pacientes admitiram algum consumo de álcool e somente 6 admitiram consumo abusivo. Quanto à atividade física, 80% dos pacientes eram sedentários. O histórico familiar de cardiopatia isquêmica ocorreu em 26% dos pacientes, o de hipertensão em 50% e o de diabetes em 40%, sem diferenças entre os grupos.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esperamos que este trabalho possa contribuir com as evidências que vêm trazendo inúmeros avanços no entendimento da AIDS, hepatites virais e demais doenças associadas. Estas são patologias muito jovens e carecendo de amadurecimento no que tange ao entendimento dos processos de doença, ajudando a conhecer a realidade local e reconhecer os pontos de maior necessidade de intervenção.

Para as pessoas convivendo com HIV, espera-se que este trabalho possa ser mais um degrau rumo ao controle da epidemia, trazendo mais esperança e qualidade de vida para aqueles que padecem desse mal ainda sem cura.



Prevalência de alterações metabólicas em pacientes infectados pelo HIV e HCV.

1. Número: |_|_|_|_|_|
2. Data da entrevista: |_|_|_|/|_|_|_|/201_|
3. Prontuário: |_|_|_|_|_|_|_|
4. Nome: _____
5. Sexo: 1.Masculino 2.Feminino
6. Data de nascimento: |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|_|_|
7. Anti-HIV: 1.Positivo 2.Negativo
Data do diagnóstico : |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|_|_|
8. Anti-HCV: 1.Positivo 2.Negativo
Data do diagnóstico : |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|_|_|
9. PCR HCV RNA qualitativo: 1. Positivo 2. Negativo 3. Não realizado
PCR HCV RNA quantitativo: _____ log _____
10. Genótipo? _____
11. Biópsia hepática? 1. Sim 2. Não
Data _____ METAVIR _____ NASH? 1.Sim 2.Não
12. Tratamento HCV: 1. Sim 2.Não
13. Se sim – Resposta Viroológica Sustentada: 1. Sim 2.Não

Número |_|_|_|_|_|
 Data entr |_|_|_|/|_|_|_|/201_|
 Pront |_|_|_|_|_|_|_|
 Nome _____
 Sexo |_|
 DN |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|_|_|
 HIV |_|
 HCV |_| PCR |_|

ATENÇÃO: INFORME QUE VAI MEDIR A PRESSÃO ARTERIAL e REGISTRE NA FICHA DE AVALIAÇÃO.

14. Qual é sua cor ou raça: branca, negra, mista, índia ou outra?
1. Branca 2. Mista/Mulata 3. Negra 4. Oriental 5. Índio
6. Negro+Índio 7. Mulata+Índio 10. Branco+Índio 77. Outra _____ 99. IGN
15. Até que série você (paciente) estudou na escola?
|_|_|_| anos concluídos
16. Tabagismo: (você consumiu qualquer quantidade de cigarro nos últimos 30 dias?)
1. Sim 2. Não
17. Qual o seu consumo de bebida alcoólica por dia? _____ g/dia
[VER TABELA DE UNIDADES DE ÁLCOOL POR BEBIDA]
18. Atividade física pelo menos 30min/dia 3x/semana? 1.Sim 2.Não
19. História familiar: familiares de primeiro grau
Cardiopatia isquêmica (♂<55 anos e ♀<65 anos) ? 1.Sim 2.Não
DM? 1.Sim 2.Não
HAS? 1.Sim 2.Não
20. Diabetes Mellitus: 1. Sim 2. Não

Cor |_|_|
 Escol |_|_|
 Tabag |_|
 Etil |_|_|_|
 Ativ |_|

ATENÇÃO: INFORME QUE VAI MEDIR A PRESSÃO ARTERIAL e REGISTRE NA FICHA DE AVALIAÇÃO

PARA O MÉDICO PREENCHER

21. Comorbidades

CID 10

Doença 1 _____		_ _ _ _
Doença 2 _____		_ _ _ _
Doença 3 _____		_ _ _ _
Doença 4 _____		_ _ _ _
Doença 5 _____		_ _ _ _

Do1									
Do2									
Do3									
Do4									
Do5									

22. Doenças Definidoras de AIDS

CID 10

Doença 1 _____		_ _ _ _
Doença 2 _____		_ _ _ _
Doença 3 _____		_ _ _ _
Doença 4 _____		_ _ _ _
Doença 5 _____		_ _ _ _

DoeAIDS1									
DoeAIDS2									
DoeAIDS3									
DoeAIDS4									
DoeAIDS5									

23. Medicações:

Medicação 1 _____	
Medicação 2 _____	
Medicação 3 _____	
Medicação 4 _____	
Medicação 5 _____	

24. Faz uso de terapia medicamentosa antirretroviral: 1.HIV/usuária 2.HIV/não usuária 3. Soronegativa HIV

25. Esquemas Terapêuticos: [VER LISTA DE CÓDIGOS PARA MOTIVOS PARA TROCA E EFEITOS ADVERSOS]

Droga ARV	NÃO	Data Início	Data Término	Motivo Troca	Ef. adversos
Abacavir - ABC	_	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _
Didanosina - DDI	_	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _
Lamivudina – 3TC	_	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _
Estavudina – D4T	_	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _
Zidovudina - AZT	_	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _
Biovir - AZT+ 3TC	_	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _
Tenofovir – TDF	_	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _

Efavirenz – EFZ	_ _ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	_ _	_ _
Etravirina – ETV	_ _ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	_ _	_ _
Nevirapina – NVP	_ _ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	_ _	_ _
Amprenavir – AMP	_ _ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	_ _	_ _
Atazanavir – ATV	_ _ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	_ _	_ _
FosAmprenavir – FAMP	_ _ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	_ _	_ _
Indinavir – IDV	_ _ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	_ _	_ _
Lopinavir – LPV/RTV	_ _ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	_ _	_ _
Nelfinavir – NLF	_ _ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	_ _	_ _
Ritonavir – RTV	_ _ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	_ _	_ _
Saquinavir – SQV	_ _ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	_ _	_ _
Darunavir – DRV	_ _ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	_ _	_ _
Raltegravir – RAL	_ _ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	_ _	_ _
Enfuvirtida – T20	_ _ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	_ _	_ _
_____	_ _ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	_ _	_ _

ATENÇÃO: INFORME QUE VAI MEDIR A PRESSÃO ARTERIAL e REGISTRE NA FICHA DE AVALIAÇÃO.

AVALIAÇÃO FÍSICA – MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

26 - Pressão arterial (mmHg)

PAS1 |_|_|_| PAD1 |_|_|_|
 PAS2 |_|_|_| PAD2 |_|_|_|
 PAS3 |_|_|_| PAD3 |_|_|_|
 PAS4 |_|_|_| PAD4 |_|_|_|

27 - Altura (cm) Altura1 |_|_|_|, |_| Altura2 |_|_|_|, |_|

28 - Peso (kg) Peso1 |_|_|_|, |_| Peso2 |_|_|_|, |_|

29 - Circunferência da cintura (cm) (ponto médio entre a crista ilíaca e o rebordo costal):

Circin1 |_|_|_|, |_| Circin2 |_|_|_|, |_|

30 – Acantose nigricans: 1. Sim 2. Não

ATENÇÃO: INFORME QUE VAI MEDIR A PRESSÃO ARTERIAL e REGISTRE NA FICHA DE AVALIAÇÃO.

LABORATÓRIO

AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA E LABORATORIAL:			
DATA			
31 - Colesterol total			
32 – HDL			
33 – LDL			
34 – Triglicerídios			
35 - Glicemia (GJ)			
36 – Insulina (IJ)			
37 – Plaquetas *			
38 – TCD4 # e % *			
39 – TCD4 nadir *			
40 – CV HIV *			
41 – CV HIV log *			
42 – TGP *			
43 – TGO *			
44 – Creatinina *			
45 – Uréia *			
46 – HbA1c*			

*Revisão do Prontuário

47 – US Abdominal:

US SC 1: |__|__|__| cm

US SC 2: |__|__|__| cm

US V 1: |__|__|__| cm

US V 2: |__|__|__| cm

Endereço;

Fone:

Responsável:

Pesquisadores responsáveis: Maristela de Oliveira Beck e Helen Minussi Cezimbra

Unidades de álcool por bebida:		
Bebida	Quantidade de álcool (% e g)	Unidades de álcool (1UI=10g)
Cerveja 350mL (1 lata)	5% = 17g de álcool	1,7 UI
Cerveja 600mL (1 garrafa)	5% = 30g de álcool	3,0 UI
Aguardente 50mL (1 dose)	50% = 25g de álcool	2,5 UI
Chope 200mL (1 copo)	5% = 10g de álcool	1,0 UI
Vinho 90mL (1 taça)	12% = 9,7g de álcool	1 UI
Vinho 750mL (1 garrafa)	12% = 80g de álcool	8 UI
Destilados 50 mL (1 dose)	40 – 50% = 20 – 25g de álcool	2 – 2,5 UI
Destilados 750mL (1 garrafa)	40 – 50% = 300 – 370g de álcool	30 – 370 UI

MOTIVO TROCA E EFEITO ADVERSOS

01. Falência Viroológica
02. Falência Imunológica
03. Não Adesão - Abandono
04. Indisponibilidade do Medicamento
05. Intolerância à Glicose
06. Diabetes Melítus
07. Hipercolesterolemia
08. Hipertrigliceridemia
09. Acidose Láctica
10. Lipodistrofia
11. Distúrbios Neuropsiquiátricos
12. Neuropatia Periférica
13. Hiperbilirrubinemia
14. Farmacodermia – Rash Cutâneo
15. Distúrbio hematológico (Anemia / Leucopenia)
16. Distúrbios Gastro-Intestinais
17. Profilaxia Transmissão Vertical
18. Resistência Viral / Genotipagem
19. Intolerância
20. Tratamento TBC – Rifampicina
21. Início precoce
22. Erro / Acidente
23. Tratamento HCV/Ribavirina
24. Insuficiência renal
77. Outros:
88. NSA
99. IGN
00. NENHUM

Prevalência de alterações metabólicas em pacientes infectados pelo HIV e HCV.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Esta pesquisa deseja avaliar as alterações metabólicas (como colesterol alto e diabetes) dos pacientes em acompanhamento ambulatorial no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) e verificar se a infecção pelo HIV ou por hepatite C causa alterações no corpo (como aumento da cintura ou aumento de peso) ou aumenta o risco cardiovascular (o risco de ter um infarto, por exemplo). Para conhecermos essas alterações, o paciente deverá comparecer de jejum em entrevista que será realizada com data marcada, para ser avaliado pelo médico, que medirá peso, altura, pressão arterial e outras medidas do corpo e responder uma entrevista. Também será necessário fazer exames de sangue (colesterol, triglicerídeos, glicemia de jejum, insulina de jejum e algum outro exame que o seu médico tenha solicitado para aproveitar a mesma coleta de sangue), que serão coletados após a entrevista, para saber se estão normais e um ultrassom abdominal (que será realizado no mesmo dia, logo após os exames). É possível que durante a avaliação haja algum tipo de desconforto emocional ou físico (como cansaço, por exemplo, ou dor no local da punção venosa (coleta de sangue) ou fome). Após estes procedimentos será fornecido um lanche para você.

Através desta avaliação será possível que os pesquisadores conheçam o estado de nutrição do paciente e assim possam melhorar a qualidade de vida destes pacientes.

Para esse trabalho, vamos usar:

- Entrevista com você, informando dados como idade, sexo, raça, dentre outros;
- Avaliação de peso, altura e outras medidas do corpo;
- Avaliação de exames laboratoriais (exames de sangue): colesterol, glicose, insulina e triglicerídeos,
- Ultrassom abdominal;

Em qualquer momento você pode perguntar sobre dúvidas que possam existir sobre esta pesquisa, perguntando ao médico que lhe atende.

Você deve saber que tem total liberdade de abandonar a pesquisa a qualquer momento e que concordar em participar desta pesquisa não vai causar nenhuma mudança no tratamento que já está sendo feito. Também, caso você não queira participar desta pesquisa, isso não vai mudar nada o tratamento que possa estar usando, nem o atendimento que está recebendo.

Garantimos sigilo quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa e que possam identificar você (como nome, endereço e etc), assegurando-lhe absoluta privacidade.

Além disso, você não terá nenhum prejuízo financeiro por participar da pesquisa e as passagens de ônibus poderão ser reembolsadas.

Eu, _____ fui informado dos objetivos da pesquisa, de forma clara e detalhada. Recebi informações e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar a minha decisão se eu desejar. A Sra Helen Minussi Cezimbra e Maristela de Oliveira Beck (responsáveis pela pesquisa) me certificaram que todos os dados da pesquisa serão confidenciais, que não prejudicará o tratamento que vem sendo feito e de que terei total liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa, de acordo com estas informações.

Caso tiver novas perguntas sobre o estudo, posso chamar a Sra Helen Minussi Cezimbra pelo telefone (55-99037503) e a Sra Maristela de Oliveira Beck (55 99718354).

Assinatura do paciente

Nome

Data

Assinatura do pesquisador

Nome

Data

HIV and HCV coinfection masking metabolic syndrome diagnosis in southern Brazil – a prevalence study.

Coinfecção HIV e HCV mascarando diagnóstico de síndrome metabólica no sul do Brasil – estudo de prevalência.

Helen Minussi Cezimbra¹, Maristela de Oliveira Beck², Fábio Lopes Pedro³, Francisco Maximiliano Panich Galarreta⁴, Luiz Felipe Barin.

¹Médica infectologista do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.

²Médica Endocrinologista, Doutora em Ciências Médicas: Endocrinologia pela UFRGS, Diretora Médica do Serviço de Medicina Interna do Hospital Universitário de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil. ³Médico Infectologista do Hospital Universitário de Santa Maria, Mestre em epidemiologia pela UFRGS, Santa Maria, RS, Brasil. ⁴ Médico ginecologista e obstetra, Doutor em ginecologia e obstetrícia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP, Diretor médico do Serviço de Medicina Fetal do Hospital Universitário de Santa Maria.

Abstract

Objective: To investigate the metabolic syndrome and insulin resistance among HIV and HCV subjects in Southern Brazil.

Methods: Cross-sectional study including 127 subjects (n = 59 HIV, 36 HIV/HCV and 32 HCV) were assessed for HOMA index, metabolic syndrome and dyslipidemias.

Results: In the HIV group there was 27% metabolic syndrome by IDF criteria, 26.3% and 24.6% metabolic syndrome by HOMA2-IR and HOMA1-IR (cutoff 1.4 and 2.4, respectively), 12.3% and 26.3% of insulin resistance by HOMA2-IR and HOMA1-IR (cutoff 1.8 and 2.7, respectively), 63% larger waist by IDF criteria, 26% abdominal obesity. For HIV / HCV co-infection group there was 30% metabolic syndrome by IDF, 54.3% and 60% metabolic syndrome by HOMA2-IR and HOMA1-IR, 40% and 54.3% insulin resistance by HOMA2-IR and HOMA1-IR, with 42% larger waist, but 52% of abdominal obesity. HCV group was 25% of metabolic syndrome by IDF, 37.9% metabolic syndrome HOMA2-IR and HOMA1-IR, 17.2% and 37.9% insulin resistance by HOMA2-IR and IR-HOMA1, with 67% change waist and 47% of abdominal obesity.

Conclusions: The presence of hepatitis C coinfection in HIV subjects runs with the presence of alarming levels of insulin resistance, which correlated with a more favorable lipid profile, in conjunction with morphological body changes (lipodystrophy, apoptosis of peripheral fat and central lipohypertrophy), may act as confounding the clinical diagnosis of metabolic syndrome ..

Keywords Coinfection; HIV; HCV; metabolic syndrome; insulin resistance; abdominal obesity.

Resumo

Objetivos: Determinar a prevalência de síndrome metabólica e resistência insulínica entre portadores de HIV e HCV no sul do Brasil.

Métodos: Estudo transversal com 127 sujeitos (n = 59 HIV, 36 HIV/ HCV e 32 HCV), avaliados quanto ao índice de HOMA e critérios para síndrome metabólica.

Resultado: Para o grupo com HIV houve 27% de síndrome metabólica pelos critérios do IDF, bem como 26,3% e 24,6% de síndrome metabólica pelo HOMA2-IR e HOMA1-IR (ponto de corte 1,4 e 2,4, respectivamente) e 12,3% e 26,3% de resistência insulínica pelo HOMA2-IR e HOMA1-IR (ponto de corte 1,8 e 2,7, respectivamente), 63% de alteração de cintura pelos critérios do IDF, com 26% de obesidade abdominal. Para o grupo de coinfeção HIV/HCV houve 30% de síndrome metabólica pelo IDF, 54,3% – 60% de síndrome metabólica pelo HOMA2-IR e HOMA1-IR, 40% - 54,3% de resistência insulínica pelo HOMA2-IR e HOMA1-IR, com 42% de alteração de cintura, mas 52% de obesidade abdominal. Para o grupo HCV houve 25% de síndrome metabólica pelo IDF, 37,9% de síndrome metabólica pelo HOMA2-IR e HOMA1-IR, 17,2% e 37,9% de resistência insulínica pelo HOMA2-IR e HOMA1-IR, com 67% de alteração da cintura e 47% de obesidade abdominal.

Conclusão: A presença de coinfeção por hepatite C em portadores de HIV cursa com a presença de níveis alarmantes de resistência insulínica, que associada a um perfil lipídico mais favorável, em conjunto com alterações morfológicas corporais (lipodistrofia, apoptose da gordura periférica e lipohipertrofia central), poderá agir como confundidor no diagnóstico clínico da síndrome metabólica.

Descritores Coinfeção; HIV; HCV; síndrome metabólica; obesidade abdominal.

Introdução

Em 5 de junho de 1981, o CDC (*Centers for Disease Control*) publicou o primeiro relato do que mais tarde seria conhecido como Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)¹. Passados mais de 30 anos, com a queda significativa no número de novas infecções, aumento da sobrevivência e queda na mortalidade, a doença universalmente fatal é conduzida ao patamar de doença crônica, e hoje em dia, cerca de 35 milhões de pessoas no mundo estão vivendo com HIV².

A pesar de todos estes avanços, os portadores de HIV vêm apresentando risco aumentado de desenvolvimento de eventos não definidores de AIDS e restauração imune incompleta, a despeito do controle virológico eficaz. Estas incluem alterações morfológicas (Síndrome de Lipodistrofia associada ao HIV), alterações metabólicas e ateroscleróticas, com aceleração da desmineralização óssea, dano hepático e renal e declínio cognitivo não causador de demência, que constituem a imunosenescência associada ao HIV^{3;4}.

Neste contexto, a coinfeção com o vírus da Hepatite C (HCV) tem despertado interesse devido aos insultos mitocondriais cumulativos e sinérgicos causados pela coinfeção HIV e HCV. Esse dano parece ser potencializado nos pacientes em uso de antirretrovirais, uma vez que o próprio tratamento é capaz de induzir toxicidade mitocondrial e emergência de síndrome metabólica e resistência insulínica^{5;6}.

Ainda, com as alterações da distribuição da gordura corporal (síndrome lipodistrófica do HIV) e do perfil lipídico próprios do HIV (queda do HDL, LDL e colesterol total e aumento dos triglicerídeos), do tratamento antirretroviral (aumento do colesterol total, LDL e triglicerídeos, mas não do HDL) e também do HCV (queda de todas as frações de colesterol e dos triglicérides), vem ocorrendo algumas inconsistências entre os métodos tradicionais de estratificação de riscos com os desfechos cardiovasculares observado.

O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de síndrome metabólica em pacientes com infecção pelos vírus do HIV e HCV, em mono ou coinfeção por cada um dos vírus.

Métodos

Sujeitos

Trata-se de um estudo transversal aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CAAE 00535211.0.0000. 5306) que incluiu 127 pacientes ambulatoriais portadores dos vírus do HIV e HCV do Serviço de Doença Infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria. Os critérios de inclusão foram: firmar aceite pelo termo de consentimento livre e esclarecido, conforme declaração de Helsinque, infecção confirmada por pelo menos um dos vírus em estudo, idade igual ou superior a 18 anos, não estar em uso de hipolipemiantes ou interferon alfa há pelo menos 30 dias e não estar gestando. O status de infecção foi definido para HIV com duas amostras reagentes por métodos diferentes e pelo HCV pela sorologia reagente, seguida de confirmação com teste de reação em cadeia de polimerase (PCR). Após foram classificados em três grupos conforme a presença de uma ou duas das infecções. Os pacientes com sorologia positiva para HCV, mas PCR negativo foram considerados falso-positivos e na ausência de infecção pelo HIV foram excluídos da análise. Aqueles pacientes que haviam recebido tratamento prévio para hepatite C com resposta virológica sustentada (RVS) foram considerados hepatite C tratada e arrolados para análise no grupo de monoinfecção pelo HIV. Os que não eram previamente coinfectados com HIV foram da mesma forma excluídos da análise.

Procedimentos

Foram estimados como sendo necessários 89 indivíduos para o desfecho principal deste estudo, considerando cerca de 10% de dislipidemia entre os pacientes com HCV e cerca de 40% entre os pacientes com HIV, com nível de confiança de 95% e poder de 80% e risco relativo de pelo menos três. Foi utilizado o software StatCalc do EpiInfo™7 (CDC) para cálculo de amostras para estudos transversais. Foram avaliados todos os pacientes que compareceram em consulta médica de 10 de julho de 2012 até 12 de julho de 2013 e foram arrolados todos os que preencheram os critérios de inclusão, com fins de permitir análises secundárias.

Os pacientes foram avaliados quanto a peso, estatura e índice de massa corporal (Kg/m^2), vestindo apenas roupas leves e sem calçados. Foi utilizada a balança digital com altímetro da marca *Filizola Personal Line 180*. Também foi avaliada a pressão arterial (PA), a circunferência da cintura e a ultrassonografia de diâmetro abdominal e de subcutâneo. A pressão arterial foi obtida com aparelho digital da marca OMRON HEM-710INT (calibrado), com um manguito apropriado ao diâmetro do braço, conforme critérios do *The JNC 7 report*⁷. A circunferência da

cintura foi obtida com o tronco desnudo, no ponto médio entre a crista ilíaca e o rebordo costal com fita métrica inextensível.

Para a ultrassonografia, foi utilizado aparelho GE Voluson E, transdutor linear 12L-RS (5 – 12 MHz) e transdutor convexo 4C-RS (2 – 5,5 MHz), para medidas do diâmetro sagital abdominal e espessura subcutânea. Os valores foram obtidos por observador único, em centímetros, a partir da imagem congelada do ultrassom. A imagem intra-abdominal foi obtida com o transdutor convexo, na linha média entre o processo xifoide e a cicatriz umbilical e aferiu o diâmetro da parede posterior da aorta abaixo da emergência do tronco celíaco até a fáscia interna do músculo reto abdominal. A imagem do subcutâneo foi obtida com o transdutor linear, na mesma topografia, medindo a espessura do subcutâneo a partir da fáscia externa do músculo reto abdominal até a pele, com a mínima compressão necessária para não haver distorção da medida pela compressão do transdutor⁸.

Responderam entrevista quanto ao consumo de álcool e tabaco nos 30 dias anteriores, atividade física regular (30 minutos três vezes por semana), escolaridade, raça e histórico familiar e pessoal de cardiopatia isquêmica, diabetes e hipertensão arterial. Foram obtidas amostras de sangue após 12 horas de jejum para glicemia e insulina de jejum, hemoglobina glicada, colesterol total, HDL colesterol e triglicerídeos. O LDL colesterol foi calculado pela fórmula de Friedwald. Dados adicionais de linfometria, cargas virais, histórico de medicações, patologias associadas, avaliação de plaquetas, proteína C reativa, função renal e hepática, foram obtidos através do prontuário médico no dia da entrevista.

Definição de Síndrome metabólica

A síndrome metabólica foi definida através dos critérios do IDF⁹, com alteração da cintura mais dois critérios de: glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de diabetes, triglicerídeos ≥ 150 mg/dL, HDL < 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres, pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg ou tratamento medicamentoso.

Índice de HOMA (*Homeostasis Model Assessment*)

O índice de HOMA foi obtido respectivamente por “HOMA Calculator v2.2.2” disponível em <http://www.dtu.ox.ac.uk/homa> (HOMA2-IR) e pela tradicional fórmula: Insulina de jejum (mUi/L) x glicemia de jejum (mg/dL) \div 405 (HOMA1-IR).

Análise estatística

As análises foram conduzidas no programa SPSS para Windows (versão 17.0). Os dados foram descritos como média \pm desvio padrão (DP) ou frequências absoluta e percentual e um valor de p inferior a 0,05 foi assumido como significativo. A normalidade foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk e as médias foram comparadas pelo *One-way ANOVA*, com teste post-hoc de *Tukey*. As variáveis com distribuição não-normal foram analisadas pela comparação de medianas do teste de *Kruskal-Wallis* e as categóricas tiveram suas frequências comparadas usando o teste qui-quadrado (χ^2). Análise de correlação bivariada foi feita entre o diagnóstico de síndrome metabólica pelo IDF e pelo HOMA.

Resultados

Entre os 127 pacientes incluídos, a média de idade foi de 40,66 anos \pm 9,52 anos (média \pm desvio padrão), variando de 21 a 72 anos, sendo significativamente maior no grupo 3 (HCV) com relação aos outros 2 grupos (grupo 1: 38,5 anos, grupo 2: 39,6 anos e grupo 3: 45,9 anos; p 0,001). O sexo masculino ocorreu em 48% dos pacientes (62) e o feminino em 52% (67), com predomínio de homens entre os pacientes coinfectados com relação aos mono infectados HIV (grupo 1: 34% (22), grupo 2: 64% (23) e grupo 3: 50% (16); p 0,041). A raça branca foi observada em 60% da amostra (76), sem diferença significativa entre os grupos. A escolaridade média foi de 7,5 anos \pm 4,0 anos, sem diferença significativa entre os grupos.

Em relação ao tabagismo, 37% dos pacientes (47) fumavam, chegando a 42% (40) entre os que tinham sorologia anti-HIV positiva (p 0,019), mas quando distribuídos entre os três grupos a diferença não foi significativa. O consumo médio de álcool foi de 6,5 g/dia, variando de 0 a 213 g/dia, sendo que apenas 24 pacientes admitiram algum consumo de álcool e somente 6 admitiram consumo abusivo (≥ 30 g/dia para homens ou ≥ 20 g/dia para mulheres)¹⁰. Quanto à atividade física, 80% dos pacientes (102) eram sedentários. O histórico familiar de cardiopatia isquêmica ocorreu em 26% dos pacientes (33), o de hipertensão em 50% (64) e o de diabetes em 40% (50), sem diferenças entre os grupos. Também não houve diferença entre os grupos no que se refere ao tempo médio de diagnóstico das infecções pelos vírus HIV (109 meses \pm 61,42 meses) e HCV (126,40 meses \pm 52,35 meses), embora houvesse uma tendência ao maior tempo de diagnóstico de HIV entre os coinfectados e de maior tempo de diagnóstico de HCV entre os mono infectados HCV. Por outro lado, o índice de A.P.R.I. foi significativamente diferente entre os três grupos, com uma média de 1,06 \pm 1,90, sendo mais elevado no grupo dos coinfectados (grupo 1: 0,39, grupo 2: 2,11 e grupo 3: 1,09; p 0,000), com a média do grupo já acima de 1,5, indicativo de fibrose hepática avançada (METAVIR F3 ou F4).

Se por um lado, a avaliação dos valores de IMC e cintura não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, nem quando avaliado como variável contínua, nem quando categorizado para valores pré-estabelecidos, conforme pode ser observado nas tabelas 2 e 3, por outro lado o percentual de pacientes com valores de gordura visceral acima de 7 cm observado ao ultrassom é significativamente maior no grupo dos coinfectados, a pesar das médias de gordura visceral serem bastante semelhantes entre os grupos.

Já as alterações do lipidograma foram significativamente diferentes em todas as frações, com menores médias de colesterol total e LDL entre os pacientes coinfectados, maiores valores de HDL e menores valores de triglicérides entre aqueles pacientes livres de infecção pelo HIV

(grupo 3: monoinfecção HCV), além de um baixíssimo percentual de alteração de colesterol total (acima de 200 mg/dL) e LDL (acima de 160 mg/dL) também entre os coinfectados, conforme pode ser observado nas tabelas 2 e 3.

Quanto à glicemia de jejum, não houve diferença na média entre os grupos, embora os níveis glicêmicos entre os coinfectados apresentassem uma tendência a valores mais elevados, o que conferiu diferença significativa no percentual de pacientes com glicemia de jejum acima de 100 mg/dL no grupo dos coinfectados, chegando a ocorrer em 33% dos pacientes (12) coinfectados, contra 16% entre os HCV (5) e somente 6% (4) entre aqueles com HIV ($p < 0,003$).

Também os níveis de resistência insulínica, tanto pelo HOMA1-IR quanto pelo HOMA2-IR, foram significativamente maiores entre os pacientes coinfectados, seguido pelos monoinfectados HCV e por último pelos monoinfectados HIV. Observa-se um alto índice de síndrome metabólica e resistência insulínica, diagnosticados pelos índices de HOMA, entre os pacientes coinfectados, com diferença significativa com relação aos pacientes monoinfectados com HIV. Ocorreram 54 - 60% de síndrome metabólica pelos índices de HOMA2 e HOMA1, respectivamente, entre os coinfectados (19 - 21 casos), contra apenas 30% de síndrome metabólica pelos critérios do IDF no mesmo grupo (11 casos). Curiosamente, aplicando os critérios clínicos do IDF para diagnóstico de síndrome metabólica, não há diferença entre os grupos.

O diagnóstico clínico de síndrome metabólica pelos critérios do IDF esteve moderadamente correlacionado com o diagnóstico de síndrome metabólica e resistência insulínica pelo índice de HOMA, qualquer que fosse o critério adotado, no grupo de pacientes monoinfectados por HIV, mas não nos pacientes coinfectados, nos quais o diagnóstico clínico esteve fracamente correlacionado apenas com o ponto de corte para resistência insulínica franca pelo HOMA2, nem nos monoinfectados com hepatite C, nos quais não houve qualquer correlação entre os dois tipos de testes, como podemos observar na tabela 4.

Necessitamos levar em conta que, dado o desenho transversal do estudo, ao tamanho relativamente pequeno da amostra, e por não ter sido possível contabilizar o número de perdas por uso de hipolipemiantes, não se pode excluir perda em significância nas diferenças apontadas, devido ao pequeno número de indivíduos com determinadas alterações, como hipercolesterolemia LDL. Por outro lado, além dos resultados terem sido compatíveis com a literatura nacional e internacional, a resistência insulínica foi tão prevalente na amostra, em especial entre os pacientes coinfectados, que é difícil admitir que tenha havido grande alteração de resultados pelo desenho do estudo.

Discussão

No presente estudo, buscou-se esclarecer a prevalência de resistência insulínica e síndrome metabólicas em pacientes portadores de HIV e HCV. Também foi pesquisada a prevalência das dislipidemias, obesidade, obesidade visceral e outros fatores de risco para aterosclerose.

Através dos índices de HOMA2 e HOMA1, pudemos observar em torno de 21,5% - 37,2% de resistência insulínica e 37,2% - 38% de síndrome metabólica na amostra, acometendo de forma mais importante os pacientes em estado de coinfeção com HIV e HCV, população que chega a apresentar 40% - 54,3% de resistência insulínica e 54,3% - 60% de síndrome metabólica, seguidos pelos monoinfectados pelo HCV com 17% - 37,9% de síndrome metabólica e 37,9% de resistência insulínica, e pelos monoinfectados com HIV com 12,3% - 26,3% de síndrome metabólica e 26,3% - 24,6% de resistência insulínica. Por outro lado, o diagnóstico clínico da síndrome metabólica, conforme os critérios do IDF, ocorreu em 27,6% da amostra, sendo 25% entre os monoinfectados HCV, 26,3% entre os HIV e 30,6% entre os coinfectados.

Já foi descrito anteriormente que a infecção crônica pelo HIV gera um estado pró-inflamatório que, em associação os danos mitocondriais cumulativos devido ao próprio tratamento antirretroviral e ao efeito das coinfeções, leva a um pior desempenho da homeostase da glicose, com aumento de incidência de síndrome metabólica, resistência insulínica e diabetes mellitus^{4; 5; 11}. Também já é de conhecimento corrente, a associação do vírus da Hepatite C com aumento dos índices de HOMA-IR, de esteatose hepática, resistência insulínica e diabetes mellitus, embora os mecanismos responsáveis ainda não estejam totalmente elucidados^{12; 13; 14}. Em nosso estudo, verificamos uma aparente potencialização destas infecções virais, no que tange às desordens metabólicas descritas anteriormente em separado, elevando a prevalência da resistência insulínica e da síndrome metabólica acessadas pelos índices de HOMA nos pacientes coinfectados com HIV e HCV. Curiosamente, o diagnóstico clínico de síndrome metabólica foi bastante semelhante entre os três grupos, apresentando diferenças marcadas nos dois grupos de pacientes portadores de hepatite C, com relação ao diagnóstico pelo índice de HOMA.

Quando observamos os resultados dos índices antropométricos, como IMC, cintura e gordura visceral por ultrassom, começa a surgir a base para a explicação destes fatos. Conforme demonstrado previamente, as médias de cintura e IMC não apresentaram diferenças entre os grupos, e apresentaram comportamento bastante semelhante. O percentual de pacientes com cintura acima do alvo após estratificação por sexo e status sorológico demonstra um menor número de alterações entre os pacientes coinfectados com relação aos outros dois grupos, quando aplicados os critérios do IDF, a pesar de a média da cintura destes pacientes ter sido maior que a

média entre os pacientes com HIV em monoinfecção. Provavelmente isto seja devido à diferença de sexo entre os grupos, com maior número de homens no grupo 2 e talvez devido a algum fator relacionado à lipodistrofia, cujo diagnóstico não foi um dos objetivos deste estudo. Por outro lado, quando observado a média de gordura visceral, que seria semelhante entre os sexos, percebemos uma acentuação das medidas neste mesmo grupo de pacientes coinfectados que apresentavam menores índices de alteração da cintura. Como o diagnóstico clínico da síndrome metabólica é baseado essencialmente na alteração da cintura e, somente a partir desta alteração, a busca por outros comemorativos da síndrome, qualquer alteração na composição corporal ou nos níveis séricos das lipoproteínas poderia levar a uma sub ou superestimação da prevalência da síndrome.

E ainda, no que tange ao nível sérico das lipoproteínas, observamos nos sujeitos da nossa pesquisa, menores níveis de colesterol total e LDL colesterol entre os coinfectados, menores níveis de HDL entre os dois grupos de pacientes com HIV e menores níveis de triglicérides entre pacientes com HCV em monoinfecção, alterações estas que estão de acordo com a literatura e mostram um perfil lipídico que sofre as alterações do próprio HIV, com queda nos níveis de todas as frações de colesterol, alterações da terapia antirretroviral, com hipertrigliceridemia e tendência a hipercolesterolemia total e LDL e as alterações da hepatite C, com baixos níveis de todas as frações de lipoproteínas.

Entre os pacientes coinfectados, os baixos níveis de colesterol total e LDL, bem com os altos índices de HOMA e a obesidade visceral desconexa com a alteração da cintura e do IMC, tendem a ser reflexo de atividade acelerada do vírus da hepatite C, que é bem demonstrada através da alteração expressiva do índice de A.P.R.I. nestes sujeitos. O mesmo se observa, embora em menor grau, entre os monoinfectados por hepatite C, que também apresentam níveis consideráveis de resistência insulínica e síndrome metabólica, com todas as lipoproteínas dentro de padrões aceitos como normais, associados a valores de A.P.R.I. que não descartam fibrose hepática avançada.

Ambos grupos de pacientes infectados pelo HCV apresentam falta de associação entre o diagnóstico clínico e bioquímico de síndrome metabólica e resistência insulínica, com diferenças nos índices diagnósticos acima de 50% entre os métodos, o que nos leva a pensar que, talvez, este grupo específico de pacientes se beneficie mais com o uso do índice de HOMA do que com base em alterações antropométricas, e ainda nos abre uma nova gama de possibilidades, no que se refere ao uso das medidas de gordura visceral como parte da avaliação clínica entre pacientes com possíveis distorções dos índices antropométricos convencionais, através da avaliação direta e objetiva da gordura visceral e diâmetro intra-abdominal.

Conclusão

A presença de infecção pela hepatite C, em monoinfecção ou coinfecção com HIV, cursa com índices elevados de resistência insulínica e síndrome metabólica, porém, com as alterações do lipidograma em associação com as alterações morfológicas corporais destes pacientes, pode estar ocorrendo uma perda de sensibilidade do teste clínico em comparação com os testes bioquímicos para síndrome metabólica, indicando que nesta população especial de pacientes, métodos especiais possam levar a um diagnóstico mais acurado.

Nota: não há conflitos de interesses na publicação deste artigo

Referências:

- ¹ DE COCK, K. M.; JAFFE, H. W.; CURRAN, J. W. Reflections on 30 years of AIDS. **Emerg Infect Dis**, v. 17, n. 6, p. 1044-8, Jun 2011. ISSN 1080-6059. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21749766> >.
- ² UNAIDS, J. U. N. P. O. H. A. **Global Report. UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013.** ©, C. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: 272 p. 2013.
- ³ NEUHAUS, J. et al. Risk of all-cause mortality associated with nonfatal AIDS and serious non-AIDS events among adults infected with HIV. **AIDS**, v. 24, n. 5, p. 697-706, Mar 2010. ISSN 1473-5571. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177360> >.
- ⁴ FALUTZ, J. HIV infection, body composition changes and related metabolic complications: contributing factors and evolving management strategies. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 14, n. 3, p. 255-60, May 2011. ISSN 1473-6519. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21460720> >.
- ⁵ REVUELTA, M. P. Cumulative insults to mitochondrial function may promote the emergence of 'syndrome X' and diabetes mellitus in HIV/HCV co-infected patients. **Mitochondrion**, v. 4, n. 2-3, p. 175-84, Jul 2004. ISSN 1567-7249. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16120383> >.
- ⁶ SLAMA, L. et al. Metabolic disorders and chronic viral disease: the case of HIV and HCV. **Diabetes Metab**, v. 35, n. 1, p. 1-11, Feb 2009. ISSN 1262-3636. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19046914> >.
- ⁷ CHOBANIAN AV, B. G., BLACK HR, CUSHMAN WC, GREEN LA, IZZO JL JR, JONES DW, MATERSON BJ, OPARIL S, WRIGHT JT JR, ROCCELLA EJ. **The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7)**: JAMA 2003.
- ⁸ LEITE, C. C. et al. Correlação da medida de espessura intra-abdominal medida pela ultrasonografia com os fatores de risco cardiovascular. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 44, n. 1, p. 49-56, 02/2000 2000. ISSN 0004-2730. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0004-27302000000100009&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302000000100009&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S0004-27302000000100009&lng=en&nrm=iso&tlng=pt >.
- ⁹ ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. **Diabet Med**, v. 24, n. 5, p. 451-63, May 2007. ISSN 0742-3071. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470191> >.

¹⁰ (NIAAA), N. I. O. A. A. A. A. Moderate & Binge Drinking. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> >.

¹¹ BRÄU, N. Chronic hepatitis C in patients with HIV/AIDS: a new challenge in antiviral therapy. **J Antimicrob Chemother**, v. 56, n. 6, p. 991-5, Dec 2005. ISSN 0305-7453. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16308419> >.

¹² OLIVEIRA, C. P. M. S. et al. Effects of Hepatitis C virus on cardiovascular risk in infected patients: A comparative study. v. 164, n. 2, p. 221–226, 5 April 2013 2013. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.07.016> >.

¹³ SIMÓ, R. et al. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. **Diabetes Care**, v. 19, n. 9, p. 998-1000, Sep 1996. ISSN 0149-5992. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8875096> >.

¹⁴ LECUBE, A. et al. Glucose Abnormalities in Patients with Hepatitis C Virus Infection. 2006-05-01 2006. Disponível em: < <http://care.diabetesjournals.org/content/29/5/1140.full> >.

Table 1 - Clinical Features: Means / n (%)

Tabela 1 - Características Clínicas: Médias / n (%)

	Geral	HIV	HIV/HCV	HCV
Idade, anos (±DP)	40,66 (9,52)	38,5 ¹ (2,12)	35,6 ² (2,87)	45,9^{1,2}(13,11)
Homens, n (%)	62 (48%)	22 (33,7%) ³	23(63,9%)³	16 (50%)
Mulheres, n (%)	67 (52%)	37(62,7%)⁴	13 (36,1%) ⁴	16 (50%)
Raça branca, n (%)	76 (60%)	34 (58%)	18 (50%)	24 (75%)
Escolaridade, anos	7,5	7,3	6,9	8,6
Tabagismo (%)	47 (37%)	24 (41%)	16 (44%)	7 (22%)
Etilismo, g/dia	6,5	4,5	14,3	1,2
Sedentarismo (%)	102 (80%)	46 (78%)	29 (81%)	27 (84%)
HF CI	33 (26%)	14 (24%)	11 (31%)	8 (25%)
HF HAS	64 (50%)	27 (46%)	19 (53%)	18 (56%)
HF DM	50 (39%)	25 (42%)	14 (39%)	11 (34%)
HIV, meses	109	95,7	131	-
HCV, meses	126,4	-	126,4	129,9
APRI	1,06	0,39⁵	2,11⁵	1,09⁵

Legend: n: number of subjects HIV: Human Immunodeficiency Virus, HCV: Hepatitis C Virus, SD: standard deviation; HF: family history; CI: ischemic heart disease, HAS: hypertension, DM: diabetes mellitus; APRI: AST to platelet index, bold and overwriten groups with significant differences at p 0.05.

Legenda: n: número de sujeitos; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; HCV: Hepatite C Vírus; DP: desvio padrão; HF: histórico familiar; CI: cardiopatia isquêmica; HAS: hipertensão arterial; DM: diabetes mellitus; APRI: AST to platelet index; em negrito e sobrescrito os grupos com diferenças significativas ao nível de p 0,05.

Table 2 - Means and standard deviation of the variables under study by viral status**Tabela 2** - Média e desvio das variáveis em estudo padrão conforme status viral

	HIV	HIV/HCV	HCV	GERAL	p
	Média (±DP)				
IMC	24,80 (3,51)	25,70 (5,88)	26,39 (5,44)	25,5	0,293
CINTURA	86,18 (14,14)	87,82 (13,11)	92,38 (14,65)	88,1	0,083
US VIS	6,90 (1,26)	7,44 (0,44)	7,01 (1,76)	7,07	0,248
US SC	1,55 (0,77)	1,69 (1,16)	1,58 (0,81)	1,59	0,788
RELUS VIS/SC	5,86 (4,76)	6,34 (7,05)	5,84 (4,53)	5,98	0,921
CT	177,34 (43,8) ¹	151,94 (24,1) ¹	176,34 (43,4)	169,9	0,031
LDLc	107,48 (45,2) ²	83,80 (27,9) ²	104,69 (38,86)	100,1	0,022
HDLc	42,49 (7,8) ³	40,17 (10) ⁴	52,91 (15,6) ^{3,4}	44,46	0,003
TG	129,76 (48,1)	142,19 (36,8) ⁵	93,50 (38,4) ⁵	124,2	0,042
GJ	86,27 (10,6)	93,81 (12,5)	86,84 (16,2)	88,56	0,064
HBA1C	5,507 (0,07)	5,255 (0,47)	5,579 (0,49)	5,458	0,074
HOMA2-IR	1,14 (1,55) ¹	1,74 (1,07) ¹	1,33 (0,96)	1,36	0,028
HOMA1-IR	1,95 (2,72) ²	3,24 (1,81) ²	2,33 (1,90)	2,41	0,017

Legend: DP: standard deviation, BMI: body mass index (kg/m²); U.S. VIS = visceral ultrasound (cm); U.S. SC: subcutaneous ultrasound (cm); REL U.S. VIS / SC: relationship visceral/subcutâneo ultrasound. CT: Total cholesterol (mg / dL); HDL-C: high-density lipoprotein (mg / dL), LDLc: low density lipoprotein (mg / dL). TG: triglycerides (mg / dL); GJ: fasting glucose (mg / dL), HbA1c: glycated hemoglobin (%); HOMA1-IR HOMA2-IR insulin resistance by Homeostatic Model Assessment 1 and 2; overwritten groups with significant differences at p 0.05.

Legenda: DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal (Kg/m²); US VIS = ultrassom visceral (cm); US SC: ultrassom subcutâneo (cm); REL US VIS/SC: relação visceral/subcutâneo. CT: colesterol total (mg/dL); DP: desvio padrão; HDLc: lipoproteína de alta densidade (mg/dL); LDLc: lipoproteína de baixa densidade (mg/dL). TG = triglicérides (mg/dL); GJ: glicemia de jejum (mg/dL); HbA1c: hemoglobina glicada (%); HOMA1-IR e HOMA2-IR: resistência insulínica pelo *Homeostatic Model Assessment* 1 e 2; em sobrescrito os grupos com diferenças significativas ao nível de p 0,05.

Table 3 - Percent of alterations of variables under study by viral status**Tabela 3** – Percentual de alterações das variáveis em estudo conforme status viral

	HIV	HIV/HCV	HCV	GERAL	p
Percentual (n)					
Cintura $\geq 80/90^a$ cm	62,7 (37)	47,2 (17)	66,7 (20)	59,2 (74)	0,167
IMC ≥ 30 Kg/m²	10 (6)	25 (9)	28 (9)	19 (24)	0,145
US Vis ≥ 7 cm	36,4 (20)	51,6 (16)*	46,7 (14)	43,1 (50)	0,05
CT ≥ 200 (mg/dL)	32,2 (19)	8,3 (3)*	25 (8)	23,6 (30)	0,029
LDL-c ≥ 160 (mg/dL)	12,1 (7)	0 (0)*	3,1 (1)	6,4 (8)	0,048
HDL-c $< 40/50$ (mg/dL)	59,3 (35)	55,6 (20)	37,5 (12)	52,8 (67)	0,127
TG ≥ 150 (mg/dL)	27,1 (16)	27,8 (10)	9,4 (3)	22,8 (29)	0,111
GJ ≥ 100 mg/dL	6,8 (4)	33,3 (12)*	16,1 (5)	16,7 (21)	0,003
HOMA1-RI ($>2,7$)	26,3 (15)*	54,3 (19)*	37,9 (11)	37,2 (45)	0,001
HOMA2-RI ($>1,8$)	12,3 (7)*	40 (14)*	17,2 (5)	21,5 (26)	0,006
HOMA1-SM ($>2,4$)	24,6 (14)*	60 (21)*	37,9 (11)	38 (46)	0,003
HOMA2-SM ($>1,4$)	26,3 (15)*	54,3 (19)*	37,9 (11)	37,2 (45)	0,010
SM IDF	27,1 (16)	30,6 (11)	25 (8)	27,6 (35)	0,873

Legend: a: waist ≥ 80 cm for women and 90 cm for men, BMI: body mass index (kg/m²); U.S. VIS: visceral ultrasound (cm), TC: total cholesterol, LDL-C: LDL cholesterol, HDL-c: HDL cholesterol, TG: triglycerides, GJ: fasting plasma glucose (mg / dL) HOMA: Homeostatic Model Assessment, HOMA-IR: cutoff for insulin resistance, HOMA-SM: cutoff for metabolic syndrome; 1: manual calculation using the formula; 2: online calculator, SM IDF: clinical diagnosis of metabolic syndrome according to the criteria of the International Diabetes Federation, * significant at p 0.05 difference;

Legenda: a: cintura ≥ 80 cm para mulheres e 90 cm para homens; IMC: índice de massa corporal (Kg/m²); US VIS = ultrassom visceral(cm); CT = colesterol total; LDL-c: LDL colesterol; HDL-c: HDL colesterol; TG = triglicérides; GJ: glicemia de jejum (mg/dL)HOMA: Homeostatic Model Assessment; HOMA-RI: ponto de corte para resistência insulínica; HOMA-SM: ponto de corte para síndrome metabólica; 1: cálculo manual através da fórmula; 2: calculadora online; SM IDF: diagnóstico clínico de síndrome metabólica conforme critérios do International Diabetes Federation; * diferença significativa ao nível de p 0,05;

Table 4 - Spearman Bivariate Correlation Test between the clinic diagnosis of metabolic syndrome by IDF criteria with metabolic syndrome or insulin resistance by HOMA index

Tabela 4 – Teste de Correlação Bivariada de Spermann entre o diagnóstico de síndrome metabólica pelo IDF com o diagnóstico de síndrome metabólica ou resistência insulínica pelo índice de HOMA

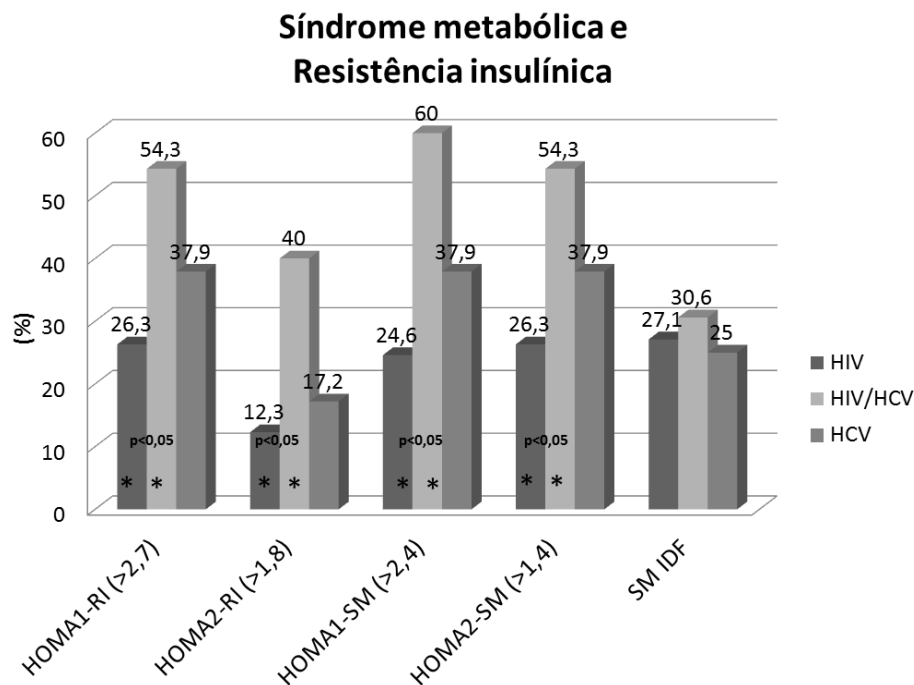
	HIV	Coinfectados	HCV
HOMA2-RI (>1,8)	p 0,02 CCS 0,407	p 0,022 CCS 0,387	p >0,05 CCS 0,127
HOMA2-SM (>1,4)	p 0,00 CCS 0,492	p >0,05 CCS 0,326	p >0,05 CCS 0,313
HOMA1-RI (>2,7)	p 0,02 CCS 0,407	p >0,05 CCS 0,308	p >0,05 CCS 0,313
HOMA1-SM (>2,4)	p 0,00 CCS 0,527	p >0,05 CCS 0,258	p >0,05 CCS 0,313

Legend: HOMA: Homeostatic Model Assessment, HOMA-IR: cutoff for insulin resistance, HOMA-SM: cutoff for metabolic syndrome; 1: manual calculation using the formula; 2: online calculator; IDF: International Diabetes Federation; CCS : Spearman Correlation Coefficient; * significant at p 0.05 difference.

Legenda: HOMA: Homeostatic Model Assessment; HOMA-RI: ponto de corte para resistência insulínica; HOMA-SM: ponto de corte para síndrome metabólica; 1: cálculo manual através da fórmula; 2: calculadora online; IDF: International Diabetes Federation; CCS: Coeficiente de Correlação de Spermann; * diferença significativa ao nível de p 0,05.

Graph 1 - Percentage of patients diagnosed with insulin resistance and metabolic syndrome by IDF clinical criteria and to HOMA as viral status.

Gráfico 1 – Percentual de pacientes diagnosticados com resistência insulínica e síndrome metabólica pelos critérios clínicos do IDF e pelo índice de HOMA conforme status viral.



Legend: HOMA: Homeostatic Model Assessment, 1: manual calculation using the formula; 2: online calculator, RI: Insulin resistance, SM: Metabolic syndrome; IDF SM: Clinical diagnosis of metabolic syndrome according to the criteria of the International Diabetes Federation; * significant difference to level of p 0.05;

Legenda: HOMA: Homeostatic Model Assessment; 1: cálculo manual através da fórmula; 2: calculadora online; RI: resistência insulínica; SM: síndrome metabólica; SM IDF: diagnóstico clínico de síndrome metabólica conforme critérios do International Diabetes Federation; * diferença significativa ao nível de p 0,05;

Graph 2: Percentage of patients with altered waist and visceral fat

Gráfico 2: Percentual de paciente com cintura e gordura visceral alteradas

