Prevalência de dislipidemia em pacientes que utilizam terapia antirretroviral em centros terciários do sul do Brasil

Prevalence of dyslipidemia in patients using highly active antiretroviral therapy in terciary centers of southern Brazil

Lucas Carlini Ogliari[1], Gustavo de Araujo Pinto[2], Daniel Medeiros Moreira[3]

Recebido da Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça, SC, Brasil.

RESUMO

OBJETIVO: Analisar a prevalência e os fatores associados à dislipidemia em pacientes que utilizam a *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART). **MÉTODOS:** Estudo observacional transversal que incluiu 100 pacientes que realizam acompanhamento em ambulatórios de Infectologia de Santa Catarina. Os dados foram obtidos por meio de revisão de prontuários e analisados no programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 13.0. Utilizou-se o teste qui quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher para as variáveis qualitativas. A associação entre as variáveis quantitativas foi avaliada por meio do teste *t* de Student. O nível de significância estabelecido foi p<0,05. **RESULTADOS:** Homens corresponderam a 51% e a média de idade foi de 42,90±11,39 anos. A prevalência de dislipidemia foi de 75% nos pacientes que utilizavam HAART e de 85% nos pacientes antes de iniciá-la. O colesterol total médio dos pacientes antes de iniciar HAART encontrou-se em 171,33±37,12, a HDL média em 41,01±14,57 e o LDL médio em 98,05±32,35. Já o colesterol total médio dos pacientes que utilizam HAART ficou em 199,97±42,47 (p<0,01), o HDL médio em 46,93±16,34 (p<0,01) e o LDL médio em 118,88±36,57 (p<0,01). Houve menor média de linfócitos TCD4+ pré-HAART entre pacientes com HDL reduzido (p=0,04) ou qualquer dislipidemia (p=0,01). **CONCLUSÃO:** Há alta prevalência de dislipidemia em pacientes infectados pelo HIV que utilizam ou não HAART.

Descritores: HIV; Terapia antirretroviral de alta atividade; Dislipidemias; Síndrome de imunodeficiência adquirida; Colesterol

ABSTRACT

OBJECTIVE: To assess the prevalence and factors associated with dyslipidemia in patients using the Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). **METHODS:** Cross-sectional observational study that included 100 patients who are being followed in infectious diseases clinics of the state of Santa Catarina. Data was obtained through the review of medical records and analyzed using SPSS 13.0 software. Chi-square test or Fisher's exact test were used for qualitative variables. Student's t test was used for the association of quantitative variables. The significance level was p<0.05. **RESULTS:** Men were 51% and the average age was 42.90±11.39 years. The prevalence of dyslipidemia was 75% in patients using Highly Active Antiretroviral Therapy and 85% before the beginning of therapy. The average total cholesterol of patients before starting Highly Active Antiretroviral Therapy was 171.33±37.12, average high-density lipoprotein (HDL) was 41.01±14.57 and the average low-density lipoprotein was 98.05±32.35. The average total cholesterol of patients using Highly Active Antiretroviral Therapy remained at 199.97±42.47 (p<0.01), the average high-density lipoprotein at 46.93±16.34 (p<0.01) and the average low-density lipoprotein at 118.88±36.57 (p<0.01). There was a lower average of TCD4+ lymphocytes counts pre-Highly Active Antiretroviral Therapy among patients with low high-density lipoprotein (p=0.04) or any dyslipidemia (p=0.01). **CONCLUSION:** There is high prevalence of dyslipidemia in HIV-infected patients using or not the Highly Active Antiretroviral Therapy.

Keywords: HIV; Antiretroviral therapy, highly active; Dyslipidemia; Acquired immunodeficiency syndrome; Cholesterol

INTRODUÇÃO

Desde que houve, no Brasil, a implementação da *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART) em 1996, mudou-se o curso da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), que passou de uma síndrome fatal para uma doença crônica, embora ainda não curável.[1] Todavia, tem-se mostrado que uma alta proporção de pacientes tratados com regimes HAART, particularmente aqueles que utilizam inibidor da protease (IP), apresenta dislipidemia ou alterações no metabolismo lipídico, culminando em um aumento do risco de doenças cardiovasculares (DCV),[2] sobretudo em pacientes idosos, em que a prevalência de dislipidemia é maior.[3]

1. Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça, SC, Brasil.
2. Hospital Regional Homero de Miranda Gomes, São José, SC, Brasil.
3. Instituto de Cardiologia de Santa Catarina, São José, SC, Brasil.

Data de submissão: 28/03/2016 – Data de aceite: 12/09/2016
Fonte de financiamento: não há.
Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:
Daniel Medeiros Moreira
Avenida Pedra Branca, 25 – Cidade Universitária Pedra Branca
CEP: 88137-270 – Palhoça, SC, Brasil
Fone: (48) 8417-5590 – E-mail: danielmedeirosmoreira@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Dados na literatura mostram que a prevalência de dislipidemia varia de 30 a 82% em pacientes que recebem HAART.[2-6] Estas alterações do metabolismo lipídico estão principalmente relacionadas ao uso de IP.[7,8] A maioria dos pacientes que desenvolvem dislipidemia utiliza esquemas de inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa (INTR) associados a inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa (INNTR) ou IP[2-6,9] Mudanças pró-aterogênicas nos lipídios plasmáticos e lipoproteínas, tanto em consequência da infecção pelo HIV quanto pela HAART, estão associadas a um risco aumentado de DCV em indivíduos infectados.[10] Existe uma associação positiva entre a longa exposição à HAART e o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM).[11]

Há importante associação de dislipidemia e outras desordens metabólicas com a utilização de HAART.[1-11] Entendendo a íntima relação da dislipidemia com eventos cardiovasculares, evidencia-se a importância de políticas públicas visando ao controle destas complicações relacionadas ao uso dos antirretrovirais.

A partir desta pesquisa, pretendeu-se entender mais sobre a associação da dislipidemia com as drogas antirretrovirais, avaliando se os dados refletem o que a literatura mostra atualmente.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo observacional transversal por meio de revisão de prontuários de indivíduos infectados pelo HIV que realizam acompanhamento no ambulatório de Infectologia do Hospital Regional de São José Dr. Homero de Miranda Gomes (HRSJ), em São José (SC) e na Policlínica Municipal de Palhoça (PMP), em Palhoça (SC).

Os participantes do estudo foram selecionados por amostragem consecutiva. Critérios de inclusão para o estudo foram: fazer uso de HAART, ter idade superior ou igual a 18 anos e realizar acompanhamento nos centros. Foram excluídos pacientes cujos prontuários não tinham avaliação do lipidograma.

Os dados foram coletados a partir de revisão de prontuários de pacientes atendidos em ambulatórios de infectologia. A coleta de dados foi realizada avaliando-se primeiramente os critérios de inclusão e exclusão. Após a avaliação do perfil lipídico, as outras variáveis presentes neste estudo foram analisadas e descritas fielmente, a fim de preencher um instrumento de coleta de dados de cada paciente.

O instrumento de coleta de dados construído para este estudo caracterizou-se como um instrumento criado pelo autor, com as variáveis do estudo (perfil lipídico, idade, sexo, classe de antirretroviral, hipolipemiante, contagem de linfócitos TCD4+, contagem de ácido ribonucleico viral - RNA viral, lesão coronariana prévia e história familiar de IAM).

A classificação entre os diferentes tipos de dislipidemia foi realizada segundo a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: hipercolesterolemia isolada, se elevação isolada do lipoproteína de baixa densidade (LDL) ≥160mg/dL; hipertrigliceridemia isolada, se elevação isolada dos triglicerídeos ≥150mg/dL; hiperlipidemia mista, se valores aumentados de LDL ≥160mg/dL e triglicerídeos ≥150mg/dL; lipoproteína de alta densidade (HDL) baixa, se redução do HDL <40mg/dL em homens e <50mg/dL em mulheres.[12]

A amostra foi calculada em 93 pacientes, estimando uma prevalência de dislipidemia de 40% e margem de erro de ±10%. O banco de dados foi elaborado no *software* Excel e, em seguida, exportado para o programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 13.0. As variáveis qualitativas foram expressas por meio de números absolutos e frequências, e as variáveis quantitativas, por média e desvio padrão. Utilizou-se o qui quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher para as variáveis qualitativas. A associação entre as variáveis quantitativas foi avaliada por meio do teste *t* de Student. Foi utilizada a medida de associação razão de prevalência. O nível de significância estabelecido foi valor de $p<0,05$.

O presente estudo foi submetido e aprovado pelos comitês de éticas locais sob protocolo número 975.039. O estudo preservou a privacidade e o anonimato dos dados dos sujeitos pesquisados em ambas as instituições. Não há conflito de interesses neste estudo.

RESULTADOS

Foram revisados prontuários de 100 pacientes que realizaram acompanhamento no período de 2003 a 2015.

Em relação às características da população em estudo, 51% eram do sexo masculino, 58% realizavam acompanhamento na PMP. Quanto às comorbidades, 8% apresentavam *diabetes mellitus*, 14% apresentavam hipertensão arterial sistêmica, 5% já tinham sido diagnosticados com doença arterial coronariana (DAC) e 20% possuíam o diagnóstico de DAC na família. A média de idade era de 42,90±11,39 anos, e a carga viral média foi de 3.879,54±2.3948,74.

Com relação à prevalência de dislipidemia em pacientes pré e pós-HAART (Tabela 1), foi observado que 85% dos pacientes antes de iniciar HAART tiveram dislipidemia, principalmente devido à HDL reduzido (74%). Após o início da HAART, 75% dos pacientes tiveram dislipidemia, às custas de HDL reduzido (46%) e hipertrigliceridemia (50%).

Quanto às classes de antirretrovirais utilizados, verificou-se que 38% dos pacientes utilizavam IP, 66% INNTR, 100% INTR, 1% Inibidor da integrase. Já em relação aos hipolipemiantes, 5% utilizavam fibratos.

Tabela 1. Prevalência de dislipidemia em pacientes pré e pós-*highly active antiretroviral therapy* (HAART)

Variáveis	HAART	
	Pré n (%)	Pós n (%)
LDL elevado	4 (4,00)	12 (12,00)
HDL reduzido	74 (74,00)	46 (46,00)
Hipertrigliceridemia	46 (46,00)	50 (50,00)
Alguma dislipidemia	85 (85,00)	75 (75,00)

HAART: *highly active antiretroviral therapy*; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade.

Após a HAART houve um significativo aumento nos valores de colesterol total, HDL e LDL (p<0,01, p<0,01 e p<0,01, respectivamente), conforme a tabela 2. Não houve, entretanto, associação entre variações no perfil do lipidograma com alguma classe de droga específica (Tabela 3).

Com relação à associação de dislipidemia com linfócitos TCD4+ e cópias virais pós-HAART (Tabela 4), foi verificado que pacientes com HDL reduzido antes da HAART apresentaram uma média de linfócitos TCD4+ inferior (485,73±248,09) quando comparados com aqueles com HDL normal ou elevado (621,00±355,49) (p=0,04). Além disso, pacientes com qualquer dislipidemia também apresentaram média de linfócitos TCD4+ inferior (491,75±261,95) quando comparados com outros indivíduos sem dislipidemia (686,07±354,48) (p=0,01). Não houve associação entre dislipidemia e carga viral pré e pós-HAART, bem como entre dislipidemia e contagem de linfócitos TCD4+ pós-HAART.

DISCUSSÃO

O presente estudo encontrou uma prevalência de 85% de dislipidemia nos pacientes HIV positivos antes de iniciar HAART, principalmente às custas de HDL reduzido. A prevalência de dislipidemia após HAART foi de 75%, principalmente devido à HDL reduzida e à hipertrigliceridemia. Foi constatado, ainda, que os níveis de todos os lipídeos plasmáticos aumentaram após a instituição da terapia, com exceção dos níveis de triglicerídeos. Estes dados são similares àqueles apresentados por estudos previamente publicados.[2-6] Estudo realizado na Malásia mostrou prevalência de 82,3% de dislipidemia em pacientes sob uso de HAART:[6] A maioria deles tinham hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (60%), e a minoria possuía HDL baixo (28,7%). Outros estudos[10] também corroboram os dados aqui apresentados, no que tange ao declínio dos níveis de colesterol total, LDL e HDL após a infecção, e ao aumento dos dois primeiros após o início da HAART. Da Silva et al.[13] mostraram que os pacientes em uso de HAART tinham maiores níveis de colesterol total, HDL, LDL e, diferindo deste estudo, também taxas de triglicerídeos maiores.

Com relação à associação entre dislipidemia com linfócitos TCD4+ e cópias virais, foi verificado, no presente estudo, que pacientes com HDL reduzida antes da HAART apresentaram número de linfócitos TCD4+ inferior quando comparados àqueles com HDL normal ou elevada. Outrossim, pacientes com qualquer dislipidemia também apresentaram número de linfócitos TCD4+ inferior, quando comparados com indivíduos sem dislipidemia. El-Sadr et al.[14] mostraram que os níveis de HDL são inversamente proporcionais à carga viral e diretamente relacionados à contagem de linfócitos TCD4+ – este último resultado semelhante ao encontrado neste estudo. Existem ainda dados que demonstram que altas taxas de linfócitos TCD4+ e carga viral indetectável estiveram associadas a hipercolesterolemia.[7] Já Hezaji et al.,[6] de forma contrária, demostraram que contagem alta de linfócitos TCD4+ é fator de risco para hipertrigliceridemia. A HAART impulsiona o sistema imune, aumentando as células TCD4+ e diminuindo a carga viral.[14] Portanto, o fato de os pacientes com número de células TCD4+ menores apresentarem HDL reduzido poderia ser justificado pelo fato de que quanto mais avançada a infecção pelo vírus, maior é o declínio nos lipídios plasmáticos, principalmente o HDL.

Embora tenha sido constatado que a HAART em si predisponha a alterações do lipidograma, não foi encontrada relação entre dislipidemia e classes de antirretrovirais nesta pesquisa. Estes dados vão ao encontro de dados de outros estudos transversais que demostraram que todos os regimes HAART causaram

Tabela 2. Diferença entre resultado do lipidograma antes e após o início da *highly active antiretroviral therapy* (HAART)

Variáveis	Pré-HAART	Pós-HAART	Valor de *p*
	Média ± DP	Média ± DP	
Colesterol total	171,33±37,12	199,97±42,47	<0,01
HDL	41,01±14,57	46,93±16,34	<0,01
LDL	98,05±32,35	118,88±36,57	<0,01
Triglicerídeos	161,92±85,96	169,74±95,57	0,27

HDL: lipoproteína de alta densidade; HDL: lipoproteína de baixa densidade.

Tabela 3. Variação dos níveis de colesterol de acordo com as classes de antirretrovirais

Variáveis	Dislipidemias			
	Δ* Colesterol total ± DP	ΔLDL ± DP	ΔHDL ± DP	Δ Triglicerídeos ± DP
INNTR				
Sim	28,52±37,41	21,94±28,61	6,38±12,66	3,83±65,71
Não	28,85±28,58	18,67±28,97	5,01±12,83	15,57±79,44
Valor de p	0,96	0,59	0,61	0,43
Inibidor da protease				
Sim	28,13±27,64	19,48±27,63	5,01±12,35	9,01±82,06
Não	28,95±38,33	21,65±29,42	6,47±12,93	7,09±63,08
Valor de p	0,91	0,72	0,58	0,90

*Variação. DP: desvio padrão; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; INNTR: inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa.

Tabela 4. Associação de dislipidemia com linfócitos TCD4+ e cópias virais pré e pós-*highly active antiretroviral therapy* (HAART)

Variáveis	LTCD4+		Carga viral	
	Pré	Pós	Pré	Pós
LDL elevado				
Sim	535,25±230,46	463,25±254,12	11.455,00±22.910,00	8.575,17±18.060,27
Não	520,30±287,35	528,76±288,65	3.563,90±24.054,09	3.239,23±24.656,74
Valor de p	0,92	0,46	0,52	0,47
HDL reduzido				
Sim	485,73±248,09	501,61±232,84	4.940,69±27.715,93	2.631,83±10.064,05
Não	621,00±355,49	537,33±323,11	859,35± 3.917,07	4.942,41±31.350,19
Valor de p	0,04	0,53	0,46	0,63
Hipertrigliceridemia				
Sim	501,46±263,38	507,20±247,51	2.117,89± 7.893,44	1.517,30± 70.14,43
Não	537,46±302,53	534,60±318,92	5.380,20±31.834,63	6.241,78±33.139,08
Valor de p	0,53	0,63	0,50	0,50
Alguma dislipidemia				
Sim	491,75±261,95	506,16±249,95	4.555,64±25.939,81	2.093,01±8.266,46
Não	686,07±354,48	565,12±371,73	48,33± 137,88	9.239,12±45.992,04
Valor de p	0,01	0,37	0,50	0,50

LTCD4+: linfócitos TCD4+; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade.

alterações no perfil lipídico quando comparados com o perfil dos pacientes não tratados com HAART, porém sem diferenças entre as classes de antirretrovirais.[13] Estes achados, entretanto, são contrários a outros dados da literatura, que apontam que pacientes que utilizavam IP têm risco 3,4 vezes maior de dislipidemia quando comparados com pacientes sob outros regimes, sendo que 79% dos pacientes que utilizam IP desenvolvem qualquer tipo de dislipidemia.[2] Não obstante, DAD Study Group et al.[11] mostraram que pacientes HIV-positivos sob regime de HAART têm risco aumentado de dislipidemia, doença isquêmica cardíaca e infarto do miocárdio, principalmente se a HAART contém IP – por aumentar os níveis de colesterol total e LDL. Dados da coorte ATHENA, por sua vez, evidenciaram que os INTR são altamente associados à dislipidemia.[15] As alterações metabólicas provenientes da HAART, logo, podem ocorrer não só com IP, mas com qualquer classe de droga antirretroviral.[4]

Este estudo apresentou algumas limitações que escaparam do controle dos pesquisadores: a amostra reduzida pode ser considerada uma limitação do estudo, impedindo a obtenção de resultados mais expressivos. Além disso, não foi calculado o escore de risco de Framingham dos pacientes por limitações dos dados contidos nos prontuários; assim, a prevalência de dislipidemia foi inferida com os valores preconizados para a população sem fatores de risco cardiovascular, muito embora houvesse, na amostra, pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares. Tal fato pode resultar em prevalência de dislipidemia inferior à existente na amostra. Apesar de uma cautelosa avaliação dos dados, não se podem descartar os vieses inerentes aos estudos transversais, como falhas de registros. Desta forma, este estudo torna-se um importante gerador de hipóteses, o que permitirá novas pesquisas para confirmar os resultados encontrados. Ainda, não se pode descartar a presença de erro beta no que tange, por exemplo, à associação entre as dislipidemias e aos diferentes tipos de droga utilizadas na HAART, já que a amostra não contemplou poder suficiente para fazê-lo.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que a prevalência de dislipidemia na coorte de pacientes infectados pelo vírus HIV é considerada alta, tanto nos pacientes que utilizam HAART, quando naqueles que não o fazem. A diferença entre resultado do lipidograma antes e após o início da HAART mostra significativo aumento nos níveis de colesterol total, HDL e LDL nesta população. Há predominância do uso de inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa, inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa e inibidor da protease, e não existe diferença significativa entre dislipidemia e classes de antirretrovirais. Existe significativa associação entre HDL reduzido e qualquer dislipidemia com os níveis de linfócitos TCD4+ pré-HAART.

REFERÊNCIAS

1. Vella S, Schwartlander B, Sow S, Eholie S, Murphy R. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. AIDS. 2012; 26(10):1231-41.
2. Nery M, Martelli C, Turchi M. Dyslipidemia in AIDS patients on highly active antiretroviral therapy. Braz J Infect Dis. 2011; 15(2):151-5.

3. Torres TS, Cardoso SW, Velasque L, Marins LM, de Oliveira MS, Veloso VG, et al. Aging with HIV: an overview of an urban cohort in Rio de Janeiro (Brazil) across decades of life. Braz J Infect Dis. 2013;17(3):324-31.
4. Ceccato MG, Bonolo P, Souza Neto AL, Araújo FS, Freitas MI. Antiretroviral therapy-associated dyslipidemia in patients from a reference center in Brazil. Braz J Med Biol Res. 2011;44(11): 1177-83.
5. Kiertiburanakul S, Luengroongroj P, Sungkanuparph S. Clinical characteristics of HIV-infected patients who survive after the diagnosis of HIV infection for more than 10 years in a resource-limited setting. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic). 2012; 11(6):361-5.
6. Hejazi N, Rajikan R, Choong CL, Sahar S. Metabolic abnormalities in adult HIV infected population on antiretroviral medication in Malaysia: a cross-sectional survey. BMC Public Health. 2013;13:758.
7. Brewinski M, Megazzini K, Hance L, Cruz C, Pavia-Ruz N, Negra M, et al. Dyslipidemia in a Cohort of HIV-infected Latin American children receiving highly active antiretroviral therapy. J Trop Pediatr. 2011;57(5):324-32.
8. Tremeschin M, Sartorelli D, Cervi M, Negrini B, Salomão R, Monteiro J. Nutritional assessment and lipid profile in HIV-infected children and adolescents treated with highly active antiretroviral therapy. Rev Soc Bras Med Trop. 2011;44(3):274-81.
9. Carey R, Rupali P, Abraham O, Kattula D. Does first line antiretroviral therapy increase the prevalence of cardiovascular risk factors in Indian patients?: A cross sectional study. J Postgrad Med. 2013;59(4):258-62.
10. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, et al. Impactof HIV infection and HAART on serum lipids in men. JAMA. 2003;289(22):2978-82.
11. DAD Study Group; Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte AD, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med. 2007;356(17):1723-35.
12. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2013; 101(4 Suppl 1):1-22.
13. Da Silva E, Bassichetto K, Lewi D. Perfil lipídico, fatores de risco cardiovascular e síndrome metabólica em um grupo de pacientes com AIDS. Arq Bras Cardiol. 2009;93(2):107-11.
14. El-Sadr WM, Mullin CM, Carr A, Gilbert C, Rappoport C, Visnegarwala F, et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naïve cohort. HIV Med. 2005;6(2):114-21.
15. van Vonderen MG, Gras L, Wit F, Brinkman K, van der Ende ME, Hoepelman AI, et al. Baseline lipid leveis rather than presence of reported body shape changes determine the degree of improvement in lipid leveis after switching to atazanavir. HIV Clin Trials. 2009;10(3):168-80.