



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS**

**CLAUDIA DANIELE TAVARES DUTRA**

**AVALIAÇÃO DO POLIMORFISMO GENÉTICO DAS APOLIPOPROTEÍNAS A1 E A5  
EM PACIENTES HIV POSITIVOS COM SÍNDROME LIPODISTRÓFICA NO ESTADO  
PARÁ**

**BELÉM-PA  
2012**

CLAUDIA DANIELE TAVARES DUTRA

**AVALIAÇÃO DO POLIMORFISMO GENÉTICO DAS APOLIPOPROTEÍNAS A1 E A5  
EM PACIENTES HIV POSITIVOS COM SÍNDROME LIPODISTRÓFICA NO ESTADO  
PARÁ**

Tese de doutorado apresentado à banca examinadora do Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, para obtenção do título de Doutora em Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Dra. Rosana Maria Feio Libonati

BELÉM-PA  
2012



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS**

**CLAUDIA DANIELE TAVARES DUTRA**

**AVALIAÇÃO DO POLIMORFISMO GENÉTICO DAS APOLIPOPROTEÍNAS A1 E A5  
EM PACIENTES HIV POSITIVOS COM SÍNDROME LIPODISTRÓFICA NO ESTADO  
DO PARÁ**

Tese de Doutorado apresentada para obtenção do título de Doutora em Doenças Tropicais

Aprovada em: 13/06/2012

**Banca examinadora**

---

Profa Dra. Rosana Maria Feio Libonati  
Orientadora NMT/UFPA

---

Prof. Dra Liliane Maria Messias Machado  
Membro ICS/UFPA

---

Profa. Dra. Luíza Carício Martins  
Membro NMT/UFPA

---

Prof. Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma  
Membro NMT/UFPA

---

Profa. Dra. Daniele Barbosa de Almeida Medeiros  
Membro IEC//UFPA

**Biblioteca do Núcleo de Medicina Tropical/UFPA, Belém - PA**

**Dados Internacionais de Catalogação - na- Publicação (CIP) –**

---

Dutra, Claudia Daniele Tavares.

Avaliação do polimorfismo genético das apolipoproteínas A1 e A5 em pacientes HIV positivos com síndrome lipodistrófica no Estado do Pará / Claudia Daniele Tavares Dutra; orientadora, Rosana Maria Feio Libonati. – 2012.

Título.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Pará. Núcleo de Medicina Tropical. Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais. Belém, 2012.

1. Lipodistrofia. 2. HIV. 3. Síndrome lipodistrófica associada ao HIV. I. Libonati, Rosana Maria Feio, orient. II.

CDD: 22. ed. 616.9792

---

Ficha catalográfica elaborada por Valdenira Moreira, NMT/UFPA

*A Deus,  
pelo amor sublime e pelas bênçãos concedidas*

*A minha mãe,  
pelo amor incondicional...  
a quem sou eternamente grata.*

*Ao meu esposo Rodrigo,  
pelo apoio em todos os momentos...*

*Aos meus filhos Matheus e Ana,  
as bênçãos da minha vida.*

## **AGRADECIMENTOS**

*Á Deus pela força e sabedoria.*

*Aos pacientes pela participação e por tornarem possível a realização deste trabalho.*

*À Profa Dra Rosana Maria Feio Libonati pelo seu apoio e sua importante contribuição na orientação deste trabalho.*

*À minha mãe, a minha amiga, a quem posso contar em todos os momentos da minha vida. Meu eterno agradecimento.*

*Ao Rodrigo, meu esposo que compartilhou as dificuldades e os acertos deste trabalho na busca do conhecimento.*

*À Profa Rosa Dias, em especial, o meu agradecimento pelo apoio e contribuição no momento final deste trabalho, que foi fundamental para esta conquista.*

*À equipe do ambulatório de lipodistrofia do Hospital João de Barros Barreto, aos alunos de medicina (Guilherme, Eduardo, Anny e Vinícius) e as alunas de nutrição (Daniele, Mônica, Lívia e Andreza) pela ajuda na coleta de dados.*

*Á equipe dos laboratórios de imunopatologia e análises clínicas do Núcleo de Medicina Tropical pela extração do DNA e análise dos polimorfismos.*

*À profa Dra Fabíola VillaNova, em especial, pela ajuda na análise dos polimorfismos.*

*À Louise Yukari Takeshita pela ajuda na seleção e compra dos kits de análise dos polimorfismos.*

*Á UREDIPE e CASADIA pela permissão da coleta de dados nestes locais.*

*Ao Hemopa, em especial a Dra Maria do Socorro Cardoso, pela parceria e doação das amostras sanguíneas.*

*À Socorro Cardoso, secretária da pós graduação do Núcleo de Medicina Tropical pela sua ajuda e eficiência.*

*"A persistência é o caminho do êxito."*

*Charles Chaplin*

## RESUMO

**Introdução:** A dislipidemia é uma das alterações metabólicas do uso da terapia antirretroviral (TARV) em pacientes HIV positivos com Síndrome Lipodistrófica. **Objetivo:** Avaliar os polimorfismos genéticos das apolipoproteínas A1 e A5 em pacientes HIV positivos com lipodistrofia, em uso de TARV e sua associação com a dislipidemia. **Métodos:** Estudo do tipo transversal analítico, que utilizou um protocolo de pesquisa, que estudou as condições sócio-demográfica, clínicas, fatores de risco (atividade física, tabagismo, etilismo, frequência alimentar), exames bioquímicos para dislipidemia e avaliação dos polimorfismos das apolipoproteínas A1 e A5. **Resultados:** Dos 105 pacientes HIV positivos estudados, 63,8% eram homens, com idade média de 44,5 ( $\pm$  9,4) anos; 70,5% relataram ser solteiros e possuir renda familiar de até três salários mínimos (77,1%). Os fatores de risco observados foram: tabagismo (21%), etilismo (43,8%), sedentarismo (69,5%), *Diabetes mellitus* (16,2%), excesso de peso (22,9%) e risco cardiovascular (39,1%). A forma de lipodistrofia mais prevalente foi à síndrome mista (51,4%). O consumo alimentar verificou a frequência de frutas (60,8%), legumes e verduras (36,3%), leite e derivados (75%), diariamente. Doces e guloseimas (31,4%), embutidos (11,7%) e lanches gordurosos (26,4%) mais de duas vezes na semana. E o hábito do consumo de carnes com gordura aparente (56,9%). Em relação à classificação da dislipidemia observou que a maioria dos pacientes possuía hipertrigliceridemia isolada (30,5%) e hiperlipidemia mista (32,4%). Observou-se que a hipertrigliceridemia isolada está associada com o gene da apolipoproteína A5 (rs3135506, rs619054 e rs662799), não sendo influenciada pelas formas clínicas de lipodistrofia. Não foi encontrada a presença do polimorfismo da apolipoproteína A1 (Lys<sub>107</sub>-0must<sub>2</sub>) nos pacientes em estudo. **Conclusão:** Os principais fatores para hipertrigliceridemia foram o sexo masculino e os polimorfismos do gene da apolipoproteína A5 (rs3135506, rs619054 e rs662799).

Palavras-Chave: HIV, lipodistrofia, TARV, APOA1 e APOA5, dislipidemia.



## ***ABSTRACT***

**Introduction:** Dyslipidemia is one of the metabolic changes caused by using antiretroviral therapy (ART) in HIV patients with lipodystrophy syndrome. **Objective:** To evaluate the genetic polymorphisms of apolipoproteins A1 and A5 in HIV patients with lipodystrophy in use of antiretroviral therapy and its association with dyslipidemia. **Methods:** It's a cross-sectional and analytical study. We used a research protocol which studied conditions sociodemographic, clinical risk factors (physical activity, smoking, drinking, food frequency) for dyslipidemia, and biochemical assessment of the apolipoproteins A1 and A5 polymorphisms. **Results:** Of the 105 HIV-positive patients studied, 63.8% were men, mean age of 44.5 ( $\pm$  9.4) years, 70.5% reported being single and having a family income of up to three minimum wages (77,1%). The risk factors were: smoking (21%), alcohol use (43.8%), physical inactivity (69.5%), diabetes mellitus (16.2%), overweight (22.9%) and cardiovascular risk (39.1%). The most prevalent form of lipodystrophy syndrome was mixed (51.4%). Food frequency intake observed of fruits (60.8%) and vegetables (36.3%), milk and dairy products (75%) were daily. While candy and sweets (31.4%), sausages (11.7%) and fatty snacks (26.4%) were more than twice a week. And the habit of eating meat with fat apparent was common (56.9%). The observed dyslipidemia classification revealed most patients with isolated hypertriglyceridemia (30.5%) and mixed hyperlipidemia (32.4%). It was observed that the isolated hypertriglyceridemia associated with the apolipoprotein A5 gene (rs3135506, rs619054 and rs662799), and not being influenced by clinical forms of lipodystrophy. There was no presence of the apolipoprotein A1 polymorphism (Lys107-0must2) in the patients studied. **Conclusion:** The main factors for hypertriglyceridemia were being man and had apolipoprotein A5 gene polymorphisms (rs3135506, rs619054 and rs662799).

**Key Words:** HIV, lipodystrophy, HAART, APOA1, APOA5, dyslipidemia.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Morfologia e esquema da estrutura viral do HIV.
- Figura 2:** Esquema de codificação das proteínas virais do HIV-1.
- Figura 3:** Ciclo de replicação do HIV-1.
- Figura 4:** Distribuição geográfica da estimativa de adultos e crianças que vivem com HIV no ano de 2010.
- Figura 5:** A evolução da doença pelo HIV.
- Figura 6:** Ciclo de vida do HIV: destaque para TARV com os inibidores da transcriptase reversa e inibidores de protease.
- Figura 7:** Alterações morfológicas em pacientes HIV com síndrome lipodistrófica.
- Figura 8:** Localização das principais APOs no cromossomo humano.
- Figura 9:** Estrutura da apolipoproteína A5.
- Figura 10:** Sistema Taqman: Identificação da base com uso de sondas marcadas com fluoróforos.
- Figura 11:** Esquema de diagrama do gene da apolipoproteína A5.
- Figura 12:** Frequência alimentar dos pacientes HIV positivos por sexo, Belém 2010/2011.
- Figura 13:** Classificação da dislipidemia dos pacientes HIV positivos, Belém 2010/2011.
- Figura 14:** Correlação entre os níveis séricos de HDL-c e idade dos pacientes HIV positivos, Belém 2010/2011.

## LISTA DE QUADROS

- Quadro 1:** Recomendações para início da TARV.
- Quadro 2:** Antirretrovirais utilizados no tratamento do paciente HIV.
- Quadro 3:** Esquemas preferenciais e alternativos para TARV.
- Quadro 4:** Características das principais apolipoproteínas.
- Quadro 5:** Mutações na APOA1 e suas implicações funcionais.
- Quadro 6:** Principais haplótipos do gene da APOA5.
- Quadro 7:** Principais polimorfismos do gene da APOA5 e seus diferentes nomes.
- Quadro 8:** Classificação da dislipidemia, segundo os exames bioquímicos.
- Quadro 9:** Classificação da tolerância à glicose, conforme exames bioquímicos.
- Quadro 10:** Identificação dos SNP's dos genes da APOA5 e da APOA1.
- Quadro 11:** Classificação de adultos, conforme Índice de Massa Corporal.
- Quadro 12:** Classificação de idosos, conforme Índice de Massa Corporal.
- Quadro 13:** Associação dos polimorfismos estudados nos pacientes HIV positivos, Belém 2011/2011.

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Distribuição dos pacientes em relação às variáveis sociodemográficas, segundo o sexo, Belém, 2010/2011.
- Tabela 2:** Distribuição dos pacientes em relação às variáveis sociodemográficas, segundo a dislipidemia, Belém, 2010/2011.
- Tabela 3:** Distribuição dos pacientes em relação aos fatores de risco modificáveis e não modificáveis segundo o sexo, Belém, 2010/2011.
- Tabela 4:** Distribuição dos pacientes em relação aos fatores de risco modificáveis e não modificáveis segundo a dislipidemia, Belém, 2010/2011.
- Tabela 5:** Distribuição dos pacientes em relação à classificação da síndrome lipodistrófica por sexo, Belém, 2010/2011.
- Tabela 6:** Distribuição dos pacientes em relação à classificação da síndrome lipodistrófica segundo a dislipidemia, Belém, 2010/2011.
- Tabela 7:** Terapia antirretroviral utilizada pelos pacientes HIV positivos, Belém 2010/2011.
- Tabela 8:** Exames bioquímicos dos pacientes HIV positivos, segundo o sexo, Belém 2010/2011.
- Tabela 9:** Comparação dos exames bioquímicos dos pacientes HIV positivos em relação à classificação da dislipidemia, Belém 2010/2011.
- Tabela 10:** Frequência alimentar dos pacientes HIV positivos em relação à classificação da dislipidemia, Belém 2010/2011.
- Tabela 11:** Comparação dos pacientes HIV positivos e negativos em relação aos polimorfismos da APOA5, Belém 2010/2011.
- Tabela 12:** Estimação de parâmetros dos polimorfismos da APOA5, segundo a Lei de Hardy Weinberg, Belém 2010/2011.
- Tabela 13:** Estimativa dos alelos da APOA5, segundo a Lei de Hardy Weinberg, Belém 2010/2011.

- Tabela 14:** Distribuição dos polimorfismos da APOA5 dos pacientes HIV positivos, segundo sexo. Belém 2010/2011.
- Tabela 15:** Distribuição dos polimorfismos da APOA5 dos pacientes HIV positivos em relação à hipertrigliceridemia isolada, Belém 2010/2011.
- Tabela 16:** Níveis séricos de triglicerídeos de pacientes HIV positivos sem uso de hipolipemiente, segundo os polimorfismos da APOA5, Belém 2010/2011.
- Tabela 17:** Distribuição dos polimorfismos da APOA5, segundo HDL baixo em pacientes HIV positivos, Belém 2010/2011.
- Tabela 18:** Níveis séricos de HDL de pacientes HIV positivos sem uso de hipolipemiente, segundo os polimorfismos da APOA5, Belém 2010/2011.
- Tabela 19:** Distribuição dos polimorfismos da APOA5 dos pacientes HIV positivos em relação à hiperlipidemia mista, Belém 2010/2011.
- Tabela 20:** Regressão logística múltipla para a **presença de hipertrigliceridemia** nos pacientes HIV positivos, em relação às principais variáveis de fatores de risco modificáveis e não modificáveis, Belém 2010/2011.
- Tabela 21:** Regressão logística múltipla para a **presença de hipertrigliceridemia** nos pacientes HIV positivos, em relação ao sexo, idade, frequência alimentar e os polimorfismos estudados, Belém 2010/2011.
- Tabela 22:** Regressão logística múltipla para a **presença de hipertrigliceridemia isolada** nos pacientes HIV positivos, em relação às principais variáveis de fatores de risco modificáveis e não modificáveis, Belém 2010/2011.
- Tabela 23:** Regressão logística múltipla para a **presença de hipertrigliceridemia isolada** nos pacientes HIV positivos, em relação ao sexo, frequência alimentar e os polimorfismos estudados, Belém 2010/2011.
- Tabela 24:** Regressão logística múltipla para a **presença de hiperlipidemia mista** nos pacientes HIV positivos, em relação às principais variáveis de fatores de risco modificáveis e não modificáveis, Belém 2010/2011.
- Tabela 25:** Regressão logística múltipla para a **presença de hiperlipidemia mista** nos pacientes HIV positivos, em relação ao sexo, idade, frequência alimentar e os polimorfismos estudados, Belém 2010/2011.

**Tabela 26:** Regressão logística múltipla para a **presença de HDL baixo** nos pacientes HIV positivos, em relação às principais variáveis de fatores de risco modificáveis e não modificáveis, Belém 2010/2011.

**Tabela 27:** Regressão logística múltipla para a **presença de HDL baixo** nos pacientes HIV positivos, em relação ao sexo, frequência alimentar e os polimorfismos estudados, Belém 2010/2011.

**Tabela 28:** A presença dos polimorfismos estudados e sua associação com hipertrigliceridemia nos pacientes HIV positivos, Belém 2010/2011.

**Tabela 29:** A presença dos polimorfismos estudados e sua associação com lipodistrofia nos pacientes HIV positivos, Belém 2010/2011.

**Tabela 30:** Os polimorfismos estudados e sua associação com lipodistrofia nos pacientes HIV positivos, Belém 2010/2011.

## LISTA DE ABREVIATURAS E LISTA DE SIGLAS

AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ABC	Abacavir
AMP	Amprenavir
APOA1	ApolipoproteínaA1
APOA5	ApolipoproteínaA5
APOs	Apolipoproteínas
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
CITV	Comitê Internacional de Taxonomia Viral
CRABP1	<i>Cellular retinoic acid binding protein type 1</i>
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
ddI	Didanosina
DRV	Darunavir
d4T	Estavudina
EFV	Efavirenz
ENF ou T20	Enfuvirtida
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL-c	Lipoproteína de Alta Densidade
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HTLV	<i>Human T lymphotropic virus</i>
GLUT4	Transportador de glicose insulino sensível
IDV	Indinavir
IMC	Índice de Massa Corporal
IPs	Inibidores de Protease
ITRNNs	Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeos
ITRNs	Inibidores da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeos
LCAT	Lecitina colesterol acil transferase
LDL-c	Lipoproteína de Baixa Densidade
LHS	Lipase hormônio sensível
LP	Lipoproteínas
LPV/r	Lopinavir/Ritonavir
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
NFV	Nelfinavir

NVP	Nevirapina
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PPAR- $\gamma$	<i>Peroxisome proliferator activated receptor-gama</i>
qPCR	Reação em cadeia de polimerase em tempo real
QM	Quilomícrons
RNA	Ácido Ribonucléico
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SREBP1C	<i>Sterol regulatory element binding protein 1c</i>
TDF	Tenofovir
TR	Transcriptase reversa
TARV	Terapia Antirretroviral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicerídeos
VLDL-c	Lipoproteína de muita baixa densidade
3TC	Lamivudina
RTV	Ritonavir
SQV	Saquinavir



## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	17
2	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	18
3	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	19
3.1	<i>AIDS-ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME</i> .....	19
3.2	ETIOLOGIA.....	20
3.3	REPLICAÇÃO DO HIV.....	22
3.4	MODOS DE TRANSMISSÃO DO HIV .....	24
3.5	EPIDEMIOLOGIA.....	24
3.6	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA INFECÇÃO PELO HIV.....	26
3.7	TRATAMENTO .....	28
3.7.1	<b>Síndrome lipodistrófica do HIV</b> .....	31
3.7.2	<b>Dislipidemia secundária a TARV</b> .....	33
3.8	CLASSIFICAÇÕES DA DISLIPIDEMIA.....	35
3.9	METABOLISMO DOS LIPÍDIOS.....	36
3.9.1	<b>Lipoproteínas</b> .....	37
3.9.1.1	Apolipoproteína A1(APOA1).....	40
3.9.1.2	Apolipoproteína A5(APOA5).....	41
3.10	VARIAÇÕES GENÉTICAS E FATORES AMBIENTAIS.....	44
4	<b>OBJETIVOS</b> .....	45
4.1	OBJETIVO GERAL .....	45
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	45
5	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	46
5.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	46
5.2	COLETA DE DADOS E CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO.....	46
5.2.1	<b>Critérios de inclusão</b> .....	46
5.2.2	<b>Critérios de exclusão</b> .....	47
5.2.3	<b>Coletas de dados</b> .....	47
5.3	DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA SÍNDROME LIPODISTRÓFICA.....	48
5.4	EXAMES BIOQUÍMICOS.....	48
5.5	AVALIAÇÃO DO POLIMORFISMO DAS APOLIPOPROTEÍNAS.....	49
5.6	MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS.....	56
5.7	HÁBITOS ALIMENTARES.....	57
5.8	ANÁLISE DE DADOS.....	58

5.9	ASPECTOS ÉTICOS.....	58
6	<b>RESULTADOS.....</b>	59
6.1	DADOS SÓCIOS DEMOGRÁFICOS E FATORES DE RISCO MODIFICÁVEIS E NÃO MODIFICÁVEIS.....	59
6.2	ANÁLISE DOS POLIMORFISMOS DA APOA5.....	73
6.3	ANÁLISE DO POLIMORFISMO DA APOA1.....	94
7	<b>DISCUSSÃO.....</b>	95
8	<b>CONCLUSÃO.....</b>	106
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	108
	APÊNDICES.....	122
	APÊNDICE A: Avaliação clínica e nutricional.....	123
	APÊNDICE B: Questionário de frequência alimentar.....	125
	APÊNDICE C: Planilha de avaliação dos polimorfismos das apolipoproteínas A1 e A5 nos pacientes HIV.....	130
	APÊNDICE D: Termo de consentimento livre e esclarecido.....	131
	ANEXO.....	132
	ANEXO A: Parecer do comitê de ética.....	133

## 1 INTRODUÇÃO

A *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) ou Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) causada pelo Vírus da imunodeficiência humana (HIV) vem modificando profundamente as iniciativas em saúde pública em todo o mundo (UNAIDS, 2007; SCHELD, 2005). O Programa das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS), no Boletim Epidemiológico de 2011, estimou que no mundo vivessem 34 milhões de pessoas com HIV (CHEQUER/UNAIDS/ONUSIDA, 2011). No Brasil, durante os anos de 1980 a 2011 foram registrados 608.230 casos, dos quais estão distribuídos entre as regiões brasileiras da seguinte forma: Sudeste (56,4%), Sul (20,3%), Nordeste (12,9%), Centro-Oeste (5,8%) e Norte (4,6%) (BRASIL, 2011a).

A introdução da terapia antirretroviral (TARV) modificou drasticamente o curso da infecção pelo HIV (TIN, 2005; FERNANDES, 2005; YU, 2005), reduzindo a mortalidade e morbidade, aumentando a expectativa de vida e proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes HIV positivos (OLIVEIRA; LINS, 2003). Entretanto, seu uso contínuo trouxe complicações metabólicas, como dislipidemia, resistência à insulina e distribuição alterada da gordura corpórea (caracterizando a síndrome Lipodistrófica), aumentando, assim o risco de acometimento de doenças cardiovasculares ou eventos cerebrovasculares (GRINSPOON; CARR, 2005; LICHTENSTEIN, 2005).

As alterações no metabolismo dos lipídios decorrentes da TARV caracterizaram-se com o aumento do colesterol total, LDL-c, triglicérides e redução do HDL-c, acarretando num perfil lipídico aterogênico (CHACRA et al., 2006). De acordo com estudo publicado por Friis-Moller et al. (2003), a dislipidemia está associada ao aumento do risco cardiovascular em cerca de 70% dos pacientes HIV positivos, que fazem uso da terapia.

Segundo Andrade e Hutz (2002), a variação dos níveis lipídicos é de natureza multifatorial, determinada tanto por fatores genéticos quanto ambientais. Estudos têm demonstrado uma relação entre a dislipidemia e as apolipoproteínas A1 (APOA1) e A5 (APOA5). Os estudos de Assmann et al. (1990), Marshal et al. (1994) e Blanco Vaca (2000) têm descrito uma associação entre a diminuição dos níveis séricos de HDL-c e da APOA1 e o alto do risco de infarto do miocárdio. E os estudos de Aouizerat et al. (2003), Hubáček et al.(2004) e Schaap et al.(2004) têm associado a APOA5 com o aumento dos níveis de triglicérides.

## 2 JUSTIFICATIVA

Os casos de AIDS diagnosticados no estado do Pará e notificados pelo SINAN entre os anos de 1985 a 2010 registraram 6.527 portadores de HIV para o sexo masculino e 3.613 casos para o sexo feminino (SESPA, 2012), revelando um crescimento contínuo de casos de HIV positivos na região do Estado do Pará.

O advento da terapia antirretroviral (TARV) proporcionou um impacto positivo na perspectiva e prognóstico da AIDS com redução das infecções oportunistas, elevação das defesas imunológicas e diminuição da viremia, transformando-a em uma doença crônica (KEITHLEY et al., 2009), que por sua vez, tem refletido no aumento da prevalência de múltiplas anormalidades metabólicas e antropométricas nas pessoas afetadas, expondo os pacientes HIV positivos a todos os fatores de risco para as doenças cardiovasculares (GUIMARÃES et al., 2007).

Para Baekken et al. (2008) a frequência aumentada de doença cardiovascular de origem aterosclerótica nos pacientes HIV positivo, provavelmente ocorre pela soma da infecção viral crônica e pelos efeitos colaterais dos antirretrovirais que resultam em distúrbios metabólicos, como intolerância à glicose, dislipidemia, lipodistrofia e dano endotelial.

A dislipidemia é uma das alterações metabólicas decorrentes do uso de TARV em pacientes HIV positivos na síndrome lipodistrófica. Ressalta-se que seu mecanismo de ação, ainda não está elucidado. Andrade e Hutz (2002) destacaram as características genéticas como fatores influenciadores sobre os níveis de lipídeos séricos, incluindo os medicamentos utilizados no tratamento das alterações dos metabolismos dos lipídeos.

Estudos epidemiológicos e clínicos descreveram uma associação entre a diminuição dos níveis séricos de HDL-c, APOA1 e o alto risco de infarto do miocárdio (MARSHAL et al., 1994; BLANCO VACA, 2000). Enquanto outros estudos têm referido uma associação da APOA5 com o aumento dos níveis de triglicérides (PENNACCHIO et al., 2002; HUBÁČEK et al., 2004; PARÉ et al., 2007; LIU et al., 2010). Dentro deste contexto, o presente trabalho ressalta-se como um trabalho inédito, buscando estudar os polimorfismos das apolipoproteínas (APOA1 e APO5) em relação à dislipidemia em pacientes HIV positivos com síndrome lipodistrófica submetidos à TARV, na tentativa de descobrir se esses polimorfismos estão associados à dislipidemia nesses pacientes.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 AIDS (*ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME*) OU SIDA (*SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA*)

O Brasil/ Ministério da Saúde (2004a) considera como caso de AIDS ou SIDA para fins de vigilância epidemiológica, todo indivíduo com 13 anos de idade ou mais que apresentar evidência laboratorial da infecção pelo HIV (dois testes de triagem para detecção de anticorpos anti-HIV ou um confirmatório reagente) no qual seja diagnosticada imunodeficiência (pelo menos uma doença indicativa de AIDS e/ou contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 350 células/mm<sup>3</sup>), independentemente da presença de outras causas de imunodeficiência.

Ao diagnóstico de AIDS é atribuído uma lista de infecções oportunistas e cânceres, conforme descreve o Centro de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos (ATIS, 2002), que por sua vez, tem mobilizado a medicina, a sociedade e a saúde pública em todo o mundo (UNAIDS, 2007; SCHELD, 2005).

O surgimento da Terapia Antirretroviral (TARV), também conhecida como *Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)* tem reduzido à mortalidade e morbidade dos pacientes HIV positivos por meio da associação de três ou mais drogas, do qual estão incluídos as classes de Inibidores da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos (ITRNNs), Inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeos (ITRNs) e os inibidores da protease (IPs) (OLIVEIRA; LINS, 2003).

O advento da terapia acarretou efeitos adversos, que se apresentam como um “desafio” aos pacientes HIV positivos que acabam por ter que fazer um balanço do risco /benefício causado pela TARV no momento da adesão e continuidade do tratamento (MOYLE, 2001).

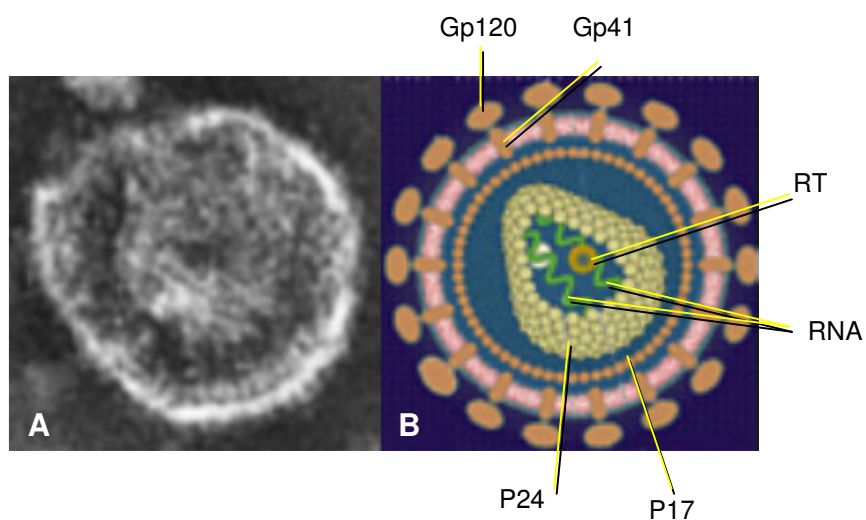
Dentre os efeitos colaterais da TARV, destaca-se a redistribuição da gordura corporal, denominada de Síndrome Lipodistrófica ou Lipodistrofia que por sua vez, divide-se em três formas de apresentação: Lipoatrofia, Lipohipertrofia e Forma Mista. Esta síndrome, geralmente, está relacionada às alterações metabólicas e morfológicas (dislipidemia, resistência à insulina e aumento dos riscos de doenças cardiovasculares ou eventos cerebrovasculares), que decorrem do uso contínuo da terapia. Entretanto, ainda não foi esclarecido o mecanismo de ação destas alterações, os quais estudos colocam em discussão a lipodistrofia, o tipo de TARV, drogas

específicas e a própria infecção do HIV (MOYLE, 2001; GRINSPOON; CARR, 2005; LICHTENSTEIN, 2005).

### 3.2 ETIOLOGIA

O HIV pertence à família *Retroviridae*, Subfamily *Orthoretrovirinae*, gênero *Lentivirus*. A partícula viral apresenta forma pleomófica com 100-120µm de diâmetro, constituído por um capsídeo cilíndrico, constituído das proteínas p17 e p24, que protege o genoma viral associado à enzima transcriptase reverse (TR). A junção do capsídeo com o genoma viral denomina-se nucleocapsídeo e é envolto pelo envelope viral, de constituição lipoproteica, sendo formado pelas glicoproteínas virais, gp120 e gp41, e a bicamada lipídica adquirida da célula hospedeira durante maturação viral (Figura 1) (ICTV, 2005).

**Figura 1.** Morfologia e esquema da estrutura viral do HIV

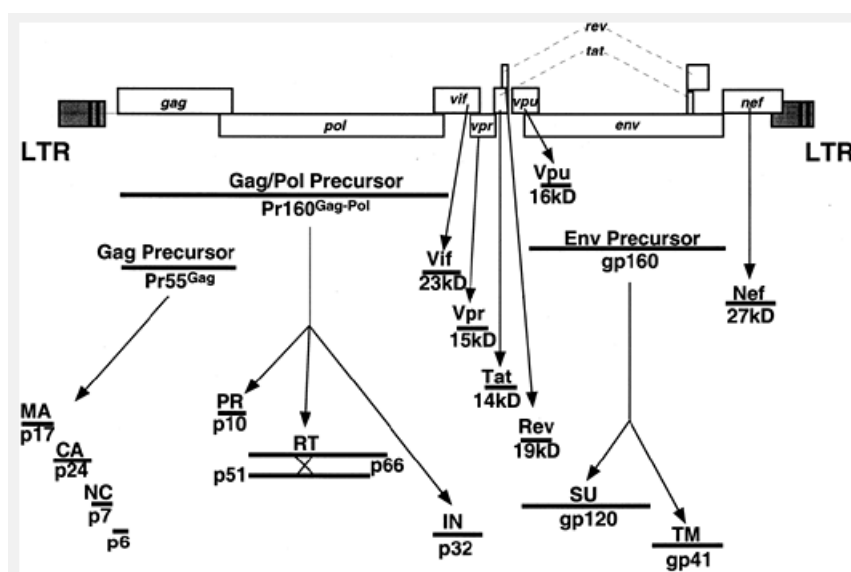


**Legenda:** (A) Eletromicrografia de transmissão mostrando morfologia da partícula do HIV. (B) Esquema da estrutura viral do HIV.  
Fonte: Adaptado de ICTV, 2005.

O genoma viral é constituído por duas cópias de RNA linear, fita simples, sentido positivo medindo 9,3 Kb (monômero), apresentam a ordem 5'-*gag-pro-pol-env*-3' para os genes estruturais. Ademais, outros genes adicionais (*vif*, *vpr*, *vpu*, *tat*, *ver* e *nef*) também são reconhecidos e estão envolvidos na síntese e processamento do vírus (proteínas não-estruturais).

Todos os componentes da replicação do HIV, proteínas estruturais ou não estruturais, são inicialmente sintetizadas como uma poliproteína, que são pós-traducionalmente processadas por proteases celulares e virais para formar as proteínas virais maduras (ICTV, 2005; FREED AND MARTIN, 2007) (Figura 2).

**Figura 2.** Esquema da codificação das proteínas virais do HIV-1.



Legenda: Localização dos genes, tamanho do produto de tradução primário (em alguns casos poliproteína) e o processamento para a maturação das proteínas virais.

Legenda: LTR+ região não codificante; MA= proteína de Matriz, CA= proteína do capsídeo; NC=nucleocapsídeo, SU gp120= gp120 de superfície; TM gp41 =proteína gp41 transmembrana; IN=integrase; RT=transcriptase reverse; *Vif*, *Vpr*, *Tat*, *Ver*, *Vpu* e *Nef* são proteína virais não-estruturais

Fonte: FREED; MARTIN, 2007.

São reconhecidos dois genótipos do HIV: HIV-1 e o HIV-2. O HIV-1 foi o primeiro a ser descoberto, por Luc Montaigner, na França, e Robert Gallo, nos EUA, no ano de 1983, a partir de experimentos com amostras humanas. Em 1986, o HIV-2 foi identificado com características semelhantes ao HIV-1 (BRASIL, 1992).

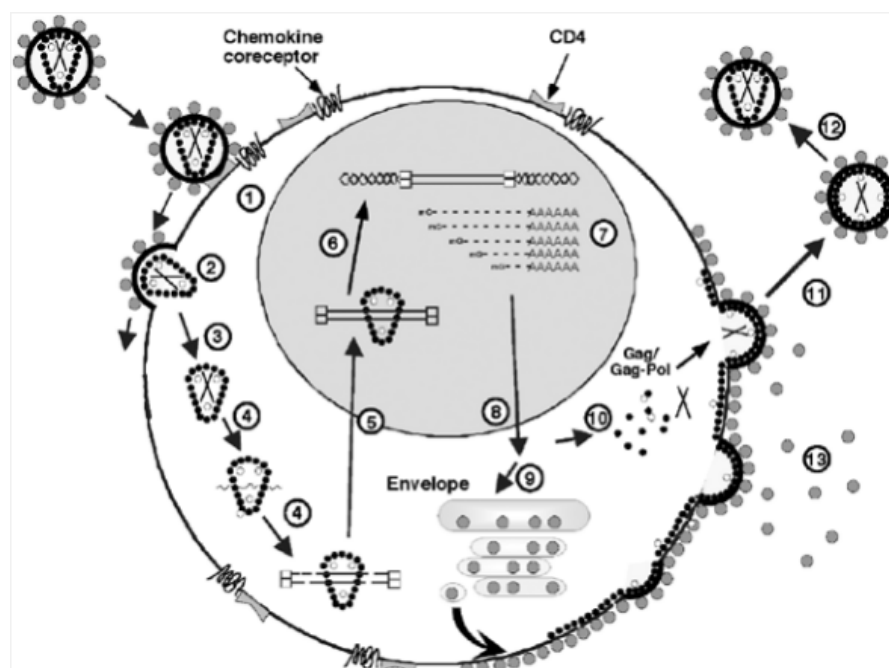
### 3.3 REPLICAÇÃO DO HIV

O HIV tem como preferência infectar por linfócitos TCD4+, macrófagos e células dendríticas. A entrada na célula hospedeira - Adsorção viral - é mediada pela interação entre as glicoproteínas virais de superfície, Gp41 e Gp120, com os receptores celulares CD4 (HARDAM; LIMBIRD, 2003; PHIMISTER, 2003). Apesar da ligação do vírion ao receptor CD4 seja essencial para a infectividade do HIV, a interação com os co-receptores de quimiocinas, CCR5 e CXCR4, é de suma importância para promover a fusão entre o envelope viral e a membrana plasmática da célula, resultando na entrada do nucleocapsídeo para o citoplasma. Em seguida, uma vez dentro da célula, o genoma viral é exposto e RT inicia sua atividade, transcrevendo o RNA viral para uma fita dupla de DNA complementar (cDNA). Posteriormente, este produto da RT é transportado para o núcleo da célula hospedeira, onde pode ocorrer sua integração ao com o genoma celular (provírus), mediada pela integrase viral, ou permanecer em forma circular isoladamente. (FREED; MARTIN, 2007).

Os passos posteriores requeridos para replicação viral necessitam da maquinaria celular para que a síntese do RNA viral e produção das partículas virais infecciosas sejam bem sucedidos. Uma vez integrado, o provírus, é transcrito pela DNA polimerase celular, produzindo RNA mensageiro viral que segue para o citoplasma para iniciar o processo de tradução da poliproteína que é clivada por proteases. O sítio de montagem das progênes virais localiza-se na face interna da membrana plasmática de célula hospedeira, sendo as partículas virais imaturas liberadas por brotamento. A maturação das partículas ocorre imediatamente após sua liberação, pela ação da protease viral sobre as proteínas estruturais (FREED; MARTIN, 2007). Figura 3.



**Figura 3:** Ciclo de replicação do HIV-1.



O vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) e o ciclo de replicação viral. Infecções produtivas de HIV-1 começam com a adsorção de células livres “virions” e as suas interações com ambos os co-receptores de CD4 e de quimiocinas (1). No caso do HIV, quando o vírus penetra na célula (2) ocorre um processo independente do pH, após a fusão das membranas virais e celulares e os resultados do desencapsulamento parcial (3) dos “virions”. A transcrição reversa ocorre dentro de partículas sub-virais no citoplasma de células infectadas (4), e o produto de DNA de cadeia dupla no interior deste complexo *preintegration* (PIC) é transportado para o núcleo (passo 5), em que a integração no DNA cromossômico (passo 6) é mediada pela integrase *virus-encoded* (IN) (círculos abertos). O DNA viral integrado serve como um modelo para a DNA-polimerase dependente de RNA (pol II) e leva à produção de RNA mensageiro (RNAm) (passo 7), algumas das quais são unidas e exportadas para o citoplasma (passo 8), as quais são traduzidas em proteínas virais. O envelope (passo 9) e *Gag plus Gag-Pol* (passo 10) são transportados através de poliproteínas para a membrana, onde as partículas de vírus descendentes são libertadas na forma de partículas imaturas (passo 11). A seguir ocorre a proteólise gerando partículas maduras (passo 12) que contêm um núcleo condensado característico. Ao final os “Virions” associados ao envelope da glicoproteína gp120 são libertados (passo 13).

Fonte: FREED; MARTIN, 2007.

### 3.4 MODOS DE TRANSMISSÃO DO HIV

Os modos de transmissão do HIV ocorrem por meio do contato sexual, transmissão vertical (mãe-filho) e produtos com sangue contaminado. Destacam-se, ainda, os profissionais de saúde que podem se infectar em acidente de trabalho, caracterizando a transmissão ocupacional (SLEASMAN; GOODNOW, 2003; BRASIL, 2006 a).

O modo de transmissão mais frequente é pela via sexual, principalmente, o heterossexual (superior a 60% dos casos), seguido do relacionamento entre homens que praticam sexo com outros homens. A transmissão sanguínea por exposição de produtos contaminados contribui com 80% dos casos entre os usuários de drogas injetáveis. A transmissão vertical, por sua vez, vem diminuindo cada vez mais nas grávidas que fazem uso da TARV (SCHELD, 2005).

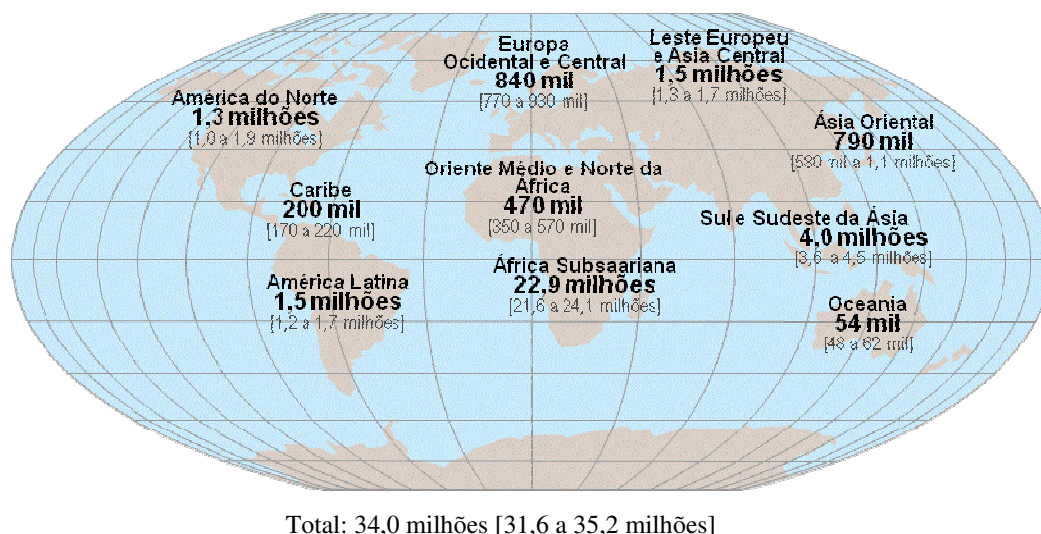
### 3.5 EPIDEMIOLOGIA

O Hemisfério Ocidental, Europa, Ásia, África central (do Sul ao Oriente) são responsáveis pela maior parte dos casos de AIDS por infecção do vírus do HIV 1, enquanto que África Ocidental apresenta o HIV2 como predominância de infecção (CDC, 2007).

No Boletim epidemiológico de 2011, a UNAIDS estima a existência de cerca de 34 milhões de pessoas HIV positiva, no mundo (Figura 4). Correspondendo a 30,1 milhões de adultos, 16, 8 milhões de mulheres e 3,4 milhões de crianças menores de 15 anos (CHEQUER/UNAIDS/ONUSIDA, 2011).

Os novos casos de infecções por HIV, no ano de 2010 foram de 2,7 milhões de adultos e crianças, enquanto que, os casos de óbitos foram de 1,8 milhões de pessoas. Os óbitos relacionados à AIDS vêm reduzindo, cada vez mais, em virtude do acesso universal a TARV (CHEQUER/UNAIDS/ONUSIDA, 2011).

**Figura 4:** Distribuição geográfica da estimativa de adultos e crianças que vivem com HIV, 2010.



Fonte: CHEQUER; UNAIDS/ONUSIDA, 2011

Os casos de incidência de AIDS, na América Latina, no ano de 2010, foram estimados 1,5 milhões de pessoas vivendo com HIV. Ressalta-se que dentre o percentual de adultos, 36% são mulheres infectadas pelo HIV (CHEQUER/UNAIDS/ONUSIDA, 2011).

No Brasil, segundo Boletim Epidemiológico de 2011, foram notificados 608.230 casos de pacientes HIV positivos contados a partir dos anos 1980 até junho de 2011. No ano de 2010, 34.218 casos foram registrados e 17,9 casos por 100 mil habitantes corresponderam a novos casos de pacientes que vivem com HIV (BRASIL, 2011b).

A análise da epidemia da AIDS por região do Brasil, entre o período de 2000 a 2010, verificou que o maior número de casos de AIDS, ainda, é na região Sudeste (56%), entretanto a taxa de incidência nesta região declinou de 24,5% para 17,6% casos por 100 mil habitantes. Enquanto que nas demais regiões cresceram de 27,1% para 28,8% no Sul; 7,0% para 20,6% no Norte; 13,9 % para 15,7% no Centro-Oeste; e 7,1% para 12,6% no Nordeste (BRASIL, 2011b).

Segundo o Ministério da Saúde (2011) a prevalência de casos de AIDS no sexo masculino, ainda, é superior ao do sexo feminino, no entanto, esta diferença vem diminuindo com o passar dos anos. Como por exemplo, no ano de 1989, estimava-se que a razão de sexos era de aproximadamente de seis casos de AIDS nos homens para um caso nas mulheres. No entanto, no ano de 2010, a razão foi de 1,7 casos em homens para cada uma mulher (BRASIL, 2011b).

Na epidemia da AIDS, a faixa etária predominante estabelece-se entre os 25 a 49 anos de idade, independente do sexo. A forma de transmissão sexual destaca-se como a principal entre as mulheres maiores de 13 anos de idade. Para os homens, destacam-se as relações heterossexuais com 42,4%, relações homossexuais com 22% e bissexuais com 7,7% (BRASIL, 2011b).

No Estado do Pará foram notificados 1.567 casos de AIDS, referente aos anos de 1998 a junho de 2011, com uma incidência na faixa etária entre os jovens de 15 a 24 anos. A taxa de novos casos, durante os anos de 2007 a 2010, variaram entre 15 e 19 pacientes infectados para cada 100 mil habitantes e o número de óbitos nesta faixa etária, no período de 1980 e 2010, foi de 384 casos (BRASIL, 2011a).

A taxa de incidência no município de Belém, para cada 100 mil habitantes foi de 36,4, no ano de 2009 e 41,3%, no ano de 2010. E os números de óbitos foram de 4.186, no período de 1980 a 2010 (BRASIL, 2011a).

### 3.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA INFECÇÃO PELO HIV

Segundo Brasil /Ministério da Saúde (2006a) as manifestações clínicas da infecção pelo HIV apresentam um quadro clínico característico da infecção que se divide em quatro etapas (Figura 5): infecção aguda, fase assintomática (latência clínica), fase sintomática inicial e AIDS

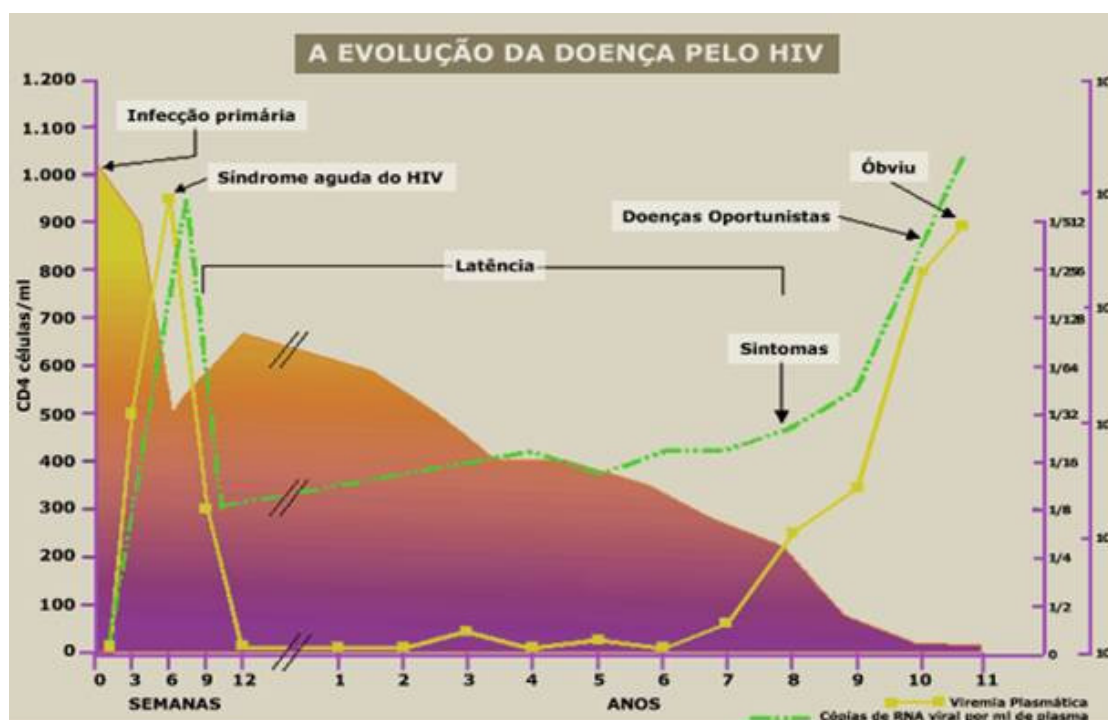
A fase de infecção aguda ocorre em cerca de 50% a 90% dos pacientes. O diagnóstico nesta fase é pouco realizado, devido o baixo índice de suspeição. O tempo entre a exposição e os sintomas, é de cinco a trinta dias. Nessa fase da infecção, há evidências de que a imunidade celular desempenha papel fundamental no controle da viremia. Dentre as manifestações clínicas destacam-se um quadro viral como: febre, adenopatia, faringite, mialgia, artralgia, rash cutâneo maculopapular eritematoso; ulcerações mucocutâneas, envolvendo mucosa oral, esôfago e genitália; adinamia, cefaléia, fotofobia, hepatoesplenomegalia, perda de peso, náuseas, vômitos, candidíase oral, neuropatia periférica, meningoencefalite asséptica e síndrome de Guillain-Barré (BRASIL, 2006a).

A fase de latência clínica ou assintomática caracteriza-se por um quadro clínico mínimo ou inexistente, no entanto alguns pacientes podem sofrer de linfadenopatia generalizada persistente, “flutuante” e indolor (BRASIL, 2006a).

Na fase sintomática inicial, o paciente HIV positivo pode apresentar sinais e sintomas inespecíficos, com intensidade variável como sudorese noturna, cansaço, perda de peso, trombocitopenia, processos oportunistas de menor gravidade na pele e nas mucosas (candidíase oral e vaginal); leucoplasia pilosa oral; gengivite, úlceras aftosas; diarreia; sinusopatias; herpes simples recorrente; e herpes zoster) (BRASIL, 2006a).

A última fase corresponde a AIDS e caracteriza os pacientes pela presença de sinais e sintomas decorrentes de processos oportunistas como pneumonias, meningites, enterites, sarcoma de Kaposi, linfomas e alterações neurológicas induzidas pelo HIV (BRASIL, 2006a).

**Figura 5:** A evolução da doença pelo HIV.



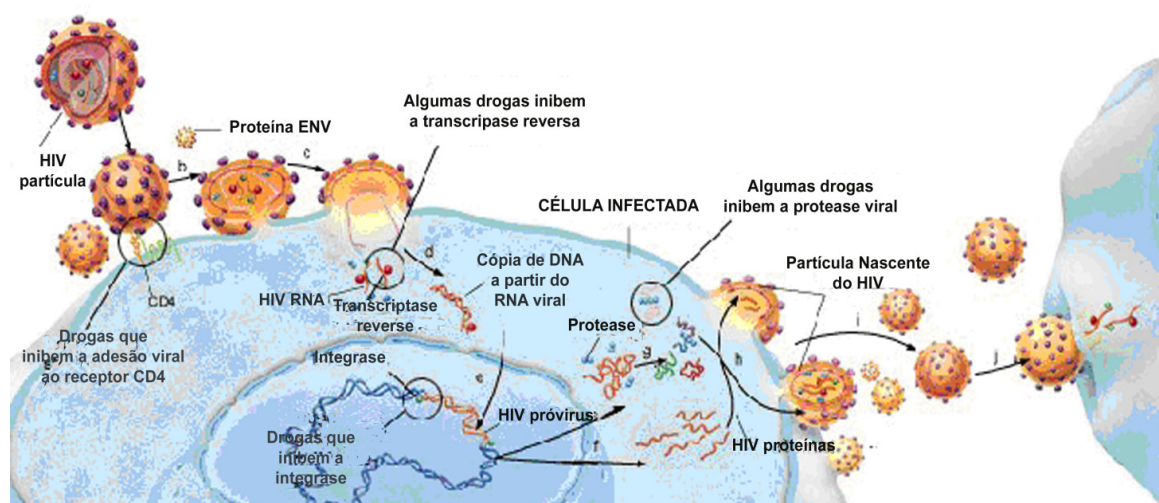
Fonte: BRASIL, 2006a

### 3.7 TRATAMENTO

A TARV é utilizada desde o ano de 1987, caracterizado pelo uso da zidovudina (AZT). No entanto, no ano de 1997, foi implantado um novo sistema terapêutico com associação de três drogas ou mais, que foi considerado um marco da história devido ao declínio da mortalidade e a diminuição da progressão da doença em pacientes HIV positivos. Entretanto, o uso contínuo desta terapia trouxe efeitos adversos como alterações metabólicas, que culminaram em morbidades secundárias (OLIVEIRA; LINS, 2003).

A TARV consiste em interferir nas etapas do ciclo de replicação do HIV, impedindo a multiplicação e a liberação de novos vírus. Os medicamentos por sua vez atuam: a) na fusão da Gp120 com o CD4 (Inibidor de fusão T20); b) na função da enzima RT, por meio dos ITRNs e ITRNNs bloqueando a ação enzimática, que age convertendo o RNA 137 viral em DNA; c) na integrase, impedindo que o provírus se ligue ao genoma da célula hospedeira; d) na protease, com a utilização dos IPs, impedindo a formação de proteínas virais estruturais e enzimas que formarão cada partícula do HIV (HARDAM; LIMBIRD, 2003; BRASIL, 2006a). Figura 6.

**Figura 6:** Ciclo de vida do HIV: destaque para TARV com os inibidores da transcriptase reversa e inibidores de protease.



Fonte: Adaptado de HARDAM; LIMBIRD, 2003.

As recomendações do início do uso da TARV devem seguir as orientações preconizadas pelo Brasil/Ministério da Saúde (2008a), conforme mostra o Quadro 1.

**Quadro 1-** Recomendações para início da TARV

Condições	Indicação
Assintomáticos sem contagem de CD4+ disponível ou CD4+ > 500 células/mm <sup>3</sup>	Não tratar (1)
Assintomáticos com CD4+ entre 500 e 350 células/mm <sup>3</sup>	Considerar tratamento para determinado subgrupo (2)
Assintomáticos com CD4+ < 350 células/mm <sup>3</sup>	Tratar Quimioprofilaxia para IO de acordo com CD4+(3)
Sintomáticos	Tratar Quimioprofilaxia para IO de acordo com CD4+(3)

(1) Na impossibilidade de acesso à contagem de linfócitos T-CD4+, a terapia antirretroviral e as profilaxias primárias devem ser consideradas para pacientes com menos de 1.200 linfócitos totais/mm<sup>3</sup> (ou queda anual maior que 33%), especialmente se hemoglobina < 10g/dl (ou queda anual maior que 11,6%), pela grande probabilidade da contagem de linfócitos T-CD4+ser < 200/mm<sup>3</sup> (J Acquir Immune Defic Syndr. v.99, p. 620-625, 2005).

(2) O tratamento deve ser considerado para subgrupos que apresentem as seguintes situações: nefropatia do HIV; idade > 55 anos; co-infecção HBV e/ou HCV; risco cardiovascular elevado, neoplasia, carga viral > 100 mil cópias/ml.

(3) IO= infecções oportunistas: pneumonia por *P. jirovecii* (*P.carinii*) quando CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup> e toxoplasmose quando CD4+ < 100 células/mm<sup>3</sup> e presença de IgG antitoxoplasma

Fonte: BRASIL, 2008a

Atualmente o Brasil/Ministério da Saúde (2008a) utiliza vários antirretrovirais que compõem o esquema da TARV (Quadro 2). Recomendando, ainda os esquemas preferenciais e alternativos da terapia combinada, conforme ilustra o Quadro 3.

**Quadro 2:** Antirretrovirais utilizados no tratamento do paciente HIV

<b>Classificação</b>	<b>Antirretroviral</b>
Inibidores de nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRNs)	Zidovudina (AZT)
	Lamivudina (3TC)
	Estavudina (d4T)
	Didanosina (ddI)
	Abacavir (ABC)
	Tenofovir (TDF)
Inibidores não nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRNNs)	Nevirapina (NVP)
	Efavirenz (EFV)
Inibidores de Protease (IPs)	Indinavir (IDV)
	Nelfinavir (NFV)
	Ritonavir (RTV)
	Saquinavir (SQV)
	Amprenavir (AMP)
	Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)
	Atazanavir (ATV)
	Darunavir (DRV)
Inibidor de Fusão (IF)	Enfuvirtida (ENF ou T20)

Fonte: BRASIL, 2008a

**Quadro 3:** Esquemas preferenciais e alternativos para TARV

<b>Esquema</b>	<b>Terapia Combinada</b>
Preferencial	2 ITRN + ITRNN
Alternativo	2 ITRN + IP/r
<b>Grupo Farmacológico</b>	<b>1º Escolha</b>
2 ITRN	AZT+3TC
ITRNN	EFZ
IP	LPV/r

Legenda: ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; AZT = zidovudina; 3TC = lamivudina; ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo; EFZ = efavirenz; IP = inibidor da protease; LPV/r = Lopinavir com ritonavir.

Fonte: BRASIL, 2008a

Estima-se que 10 a 20% dos pacientes que iniciam a TARV apresentam falha virológica primária (supressão de viremia de forma insatisfatória após alguns meses de terapia) e cerca de 20 a 50% falha virológica secundária (supressão da viremia de forma insatisfatória após um ano



de tratamento), sendo a taxa de resposta virológica a tratamentos subsequentes progressivamente menores (BRASIL, 2007/2008).

O Comitê Assessor para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV em parceria com o Programa Nacional de DST/AIDS publicou as novas indicações de novos antirretrovirais (Raltegravir; Darunavir/R e Enfuvirtida) para pacientes multiexperimentados que apresentaram falha virológica, com esquemas que incluem medicamentos das três classes de TARV (ITRN, ITRNN e IP) (BRASIL, 2008b).

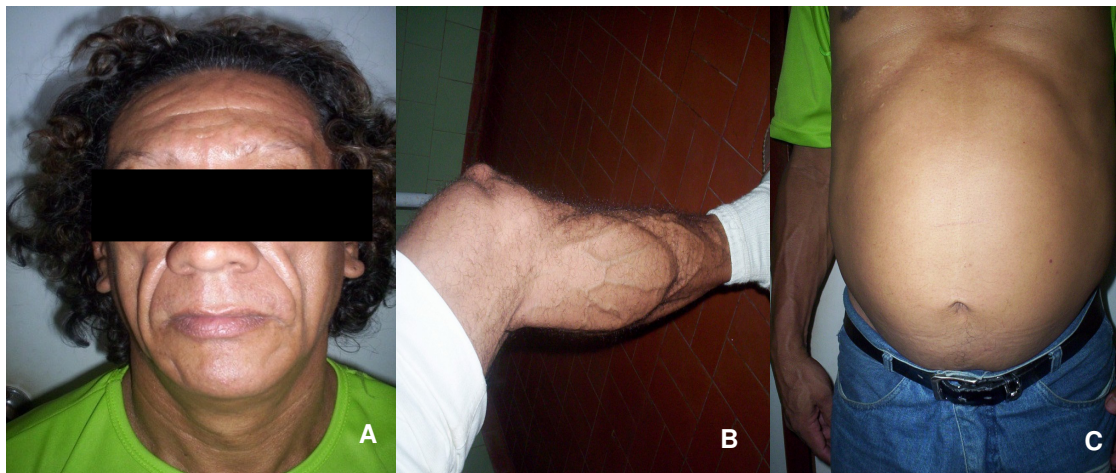
### **3.7.1 Síndrome lipodistrófica do HIV**

A perda ou acúmulo de gordura local ou geral em pacientes HIV positivos que fazem uso de TARV denomina-se de síndrome Lipodistrófica, que por sua vez, pode estar associada a distúrbios metabólicos. Esta se apresenta como um dos principais efeitos colaterais da terapia, pois modifica a auto-imagem do paciente, interfere na adesão à terapia, e pode provocar a falha terapêutica, em caso de desistência do paciente ao uso da TARV (MONTESSORI et al., 2004; GRINSPOON; CARR, 2005; LICHTENSTEIN, 2005).

Os distúrbios metabólicos decorrentes ao uso contínuo da TARV são dislipidemia, resistência à insulina, distribuição da gordura corpórea (perda do tecido adiposo subcutâneo e um relativo aumento da gordura visceral), e o aumento do risco para doenças cardiovasculares (HADIGAN et al., 2001; LICHTENSTEIN, 2005).

A Síndrome Lipodistrófica é classificada em: Lipoatrófica, Lipohipertrófica e a Forma Mista. A forma lipoatrófica consiste na redução da gordura em regiões periféricas (braços, pernas, face e nádegas), apresentando, ainda proeminência muscular e venosa relativa. A lipohipertrófica caracteriza-se pelo acúmulo de gordura na região abdominal, presença de gibosidade dorsal, ginecomastia e aumento das mamas em mulheres. A forma mista constitui a associação das duas formas descritas (Figura 7) (THIÉBAUT et al., 2000; TSIODRAS et al. 2000).

**Figura 7:** Alterações morfológicas em pacientes HIV com síndrome lipodistrófica



Legenda: A) lipoatrofia facial com acentuação de sulcos faciais, proeminência óssea e perda da gordura de bichat (gordura malar). B) Lipoatrofia de membros inferiores, com proeminência das veias. C) Lipohipertrofia visceral, com aumento da cintura abdominal e pouco tecido subcutâneo.

Fonte: Fotos do acervo da Dra. Rosana Libonati

A prevalência da lipodistrofia varia de 2 a 84% em pacientes adultos. Os pacientes, geralmente, apresentam lipoatrofia (em face, membros e nádegas) e lipohipertrofia na região do abdômen. Esta última forma, por sua vez, constitui obesidade abdominal, aumentando o risco dos pacientes apresentarem problemas cardiovasculares, decorrente da resistência à insulina e alterações no metabolismo dos lipídios (McCOMSEY et al., 2004).

O estudo de Grund et al. (2005) relatou 65% de alterações corporais relacionadas à lipodistrofia em pacientes HIV positivos em uso de TARV, em acompanhamento ambulatorial.

A síndrome Lipoatrófica depende de vários fatores que dependem de sua intensidade, dentre eles destacam-se o tipo, a duração e uso ou não da terapia. O uso combinado de dois ITRNs e um IP estão associados com a lipoatrofia grave nos pacientes HIV positivos (GRINSPOON; CARR, 2005; MALLON et al., 2003). Dentre os ITRN's, a estavudina, destaca-se como a mais utilizada dentre os pacientes com lipoatrofia, principalmente, em associação com didanosina.

O consenso específico sobre o diagnóstico das formas Lipodistróficas, ainda, não foi estabelecido, sendo os critérios mais utilizados: o acompanhamento clínico, o relato do paciente sobre as alterações corporais e a avaliação médica (HADIGAN et al., 2001). Ademais, é

necessário analisar vários fatores para indicar qual o tratamento sintomático que o paciente utilizará, dentre eles, destacam-se: os sintomas, características clínicas, classe de antirretrovirais, tempo de uso de TARV e presença de fatores de risco cardiovascular (OLIVEIRA; LINS, 2003).

Segundo Currier et al. (2002) as técnicas e os exames que podem ser utilizadas no diagnóstico da lipodistrofia são antropometria, DEXA (absorimetria com dupla energia de Raios-X), tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética.

Segundo Valente et al. (2005) e Grinspoon; Carr (2005) para avaliação dos níveis séricos de lipídeos devem ser utilizados dosagem de níveis plasmáticos de triglicerídeos, colesterol total e frações.

### **3.7.2 Dislipidemia secundária a TARV**

Desde a implementação TARV, a AIDS passou a ser enfrentada como uma doença crônica, no entanto, apesar da redução da morbidade e mortalidade, este esquema de antirretrovirais trouxe como consequência alterações metabólicas, das quais destaca-se a dislipidemia (CAHN et al., 2010).

A dislipidemia associada à TARV é caracterizada pela hipercolesterolemia, com níveis séricos de LDL-c alto e HDL-c baixo e hipertrigliceridemia pós-prandial (TSIODRAS et al., 2000; HARDAM; LIMBIRD, 2003), que resulta numa predisposição aumentada ao desenvolvimento de hipertensão arterial, resistência à insulina, *diabetes mellitus* e complicações cardiovasculares (VALENTE, 2005; GRINSPOON; CARR, 2005). Há estudos que evidenciam que a dislipidemia está associada ao aumento do risco cardiovascular em cerca de 70% dos pacientes HIV positivos, que fazem uso da terapia (FRIIS-MOLLER et al., 2003; ALMEIDA et al., 2009). Entretanto, isto não quer dizer que a dislipidemia tenha emergido somente com a implantação da TARV, pois antes da era TARV, já tinham sido relatados casos de alterações do metabolismo lipídico com aumento dos níveis plasmáticos de triglicerídeos e níveis séricos baixos de VLDL-c e HDL-c (GRUNFELD et al., 1992) em pacientes HIV positivos.

Muitos estudos investigam de que forma relacionar a TARV às repercussões da dislipidemia secundária ao uso da terapia, no entanto, ainda não foi estabelecida a explicação específica para as alterações do metabolismo lipídico. Segundo pesquisas (NOOR, 2007; DUBÉ

et al., 2003), os IP's encontram-se associados à dislipidemia, bem como à resistência insulínica. Entretanto, Tsiodras et al. (2000) e Madge et al. (1999) observaram em seus estudos que pacientes que faziam uso apenas de ITRN (Zidovudina-Lamivudina ou Estavudina-Lamivudina) também apresentaram hipertrigliceridemia.

Um dos mecanismos discutidos para o desencadeamento da dislipidemia pelo uso de IP é a inibição da lipase lipoprotéica do IP, responsável pelo aumento do LDL-c, por meio da relutância em capturar os quilomícrons, resultando numa menor realização da depuração hepática de triglicerídeos (MOOSER & CARR, 2001).

A outra hipótese é que o IP possuiria a capacidade de inibir etapas do metabolismo lipídico ao se ligar à *cellular retinoic acid binding protein type 1* (CRABP-1) e à proteína relacionada ao receptor de LDL-c, o que resultaria em hiperlipidemia pela maior liberação de lipídeos na circulação. Especialmente, o IP ligado ao CRABP-1 levaria à redução do receptor de 9-cis retinoic acid e à dimerização com o receptor ativado pelo *peroxisome proliferator activated receptor-gama* (PPAR- $\gamma$ ), que está envolvido tanto na apoptose dos adipócitos quanto na diferenciação destes (CARR et al., 1998) causando a inibição da lipogênese e a diferenciação dos pré-adipócitos, provocando apoptose leve à moderada, impedindo, no tecido adiposo subcutâneo a localização nuclear do *Sterol regulatory element binding protein 1c* (SREBP1c) (GRINSPOON; CARR, 2005; GARG, 2004).

Quanto à resistência insulínica promovida pelo IP, esta classe de antirretrovirais tem sido relacionada à inibição do transportador de glicose insulino-sensível (GLUT-4) no transporte transmembrana de glicose, levando à diminuição da captação de glicose mediada pela insulina no tecido periférico (adipócitos e músculo esquelético), acarretando na alteração dos níveis lipídicos (NOOR, 2007).

Outro ponto discutido em relação aos IPs e o metabolismo alterado dos lipídios podem estar relacionados à variabilidade genética, sugerindo que algumas pessoas possam ter mais predisposição aos efeitos dos IPs por meio da manifestação de determinados genes até, então, ainda não identificados (SHAHMANESH et al., 2001).

Ao que tange aos ITRN's, sugere-se que o uso destes pode inibir a polimerase  $\gamma$ , depletar o DNA mitocondrial (acarretando lesões mitocondriais nos adipócitos), diminuir a fosforilação oxidativa, e provocar a apoptose dos adipócitos subcutâneos, dislipidemia, elevação da

resistência insulínica, esteatose hepática, dentre outros (MAAGAARD; KVALE, 2009; GRINSPOON; CARR, 2005).

Os ITRNNs, por sua vez, especialmente o Efavirenz, também estão relacionados ao surgimento da dislipidemia, no entanto menos participativo. Quando comparados aos pacientes que recebem Nevirapina, os pacientes que fazem uso do Efavirenz possuem maiores níveis de triglicérides e HDL-c (CARR et al., 1998).

Para o tratamento das alterações metabólicas incluindo a dislipidemia, destaca-se a necessidade de avaliar os fatores de risco como: investigação de história familiar para doença cardiovascular; DM, HAS, dislipidemia, hábitos de vida como tabagismo, etilismo, sedentarismo, hábitos alimentares e outros (GRINSPOON; CARR, 2005; VALENTE et al., 2005).

Em casos de pacientes HIV positivos que utilizam hipolipemiantes associados ao uso da TARV torna-se necessário uma monitorização regular da função renal, das enzimas hepáticas e da creatinofosfoquinase, devido os efeitos nefrotóxicos, hepatotóxicos e miotóxicos desses medicamentos (GRINSPOON; CARR, 2005). O uso de fibratos está indicado, principalmente, para diminuição da hipertrigliceridemia, enquanto as estatinas são usadas para reverter a hipercolesterolemia (DUBÉ et al., 2003; CALZA et al., 2003). No entanto, deve-se ter cuidado na associação de ambas as classes de medicamentos, uma vez que há risco de interação medicamentosa e efeitos adversos (SPRINZ et al., 2010).

Em virtude de, ainda, não se ter um consenso específico para o manejo dos pacientes HIV positivos dislipidêmicos recomenda-se os critérios do *National Cholesterol Education Program-NCEP* (SHAMBELAN et al., 2002; NCEP, 2002). Estabelece-se que todos os pacientes HIV positivos devem fazer exames regularmente, dosagem de lipídios todo ano, especialmente antes e a cada dois meses do início da TARV ou após qualquer mudança no esquema dos fármacos (GRINSPOON; CARR, 2005).

### 3.8 CLASSIFICAÇÕES DA DISLIPIDEMIA

De acordo com a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, as dislipidemias primárias ou sem causa aparente podem ser classificadas quanto ao genótipo ou fenótipo por meio de análises bioquímicas (SPOSITO et al., 2007).

A classificação genotípica divide as dislipidemias em monogênicas e poligênicas. As monogênicas são causadas por mutações em um só gene, enquanto que a poligênica é causada por múltiplas mutações (SPOSITO et al., 2007).

A classificação fenotípica é realizada pela análise bioquímica, considerando valores séricos de CT, LDL-c, TG e HDL-c, classificados em quatro grupos: Hipercolesterolemia isolada, Hipertrigliceridemia isolada, Hiperlipidemia mista e HDL-C baixo, os quais estão descritos abaixo (SPOSITO et al., 2007):

- A Hipercolesterolemia isolada compreende a elevação isolada do LDL-c ( $\geq 160$  mg/dL).
- A Hipertrigliceridemia isolada compreende a elevação isolada dos TG ( $\geq 150$  mg/dL), que reflete o aumento do volume de partículas ricas em TG como VLDL-c, IDL e quilomícrons.
- A Hiperlipidemia mista compreende aos valores aumentados de LDL-c ( $\geq 160$  mg/dL) e TG ( $\geq 150$  mg/dL), simultaneamente. Nos casos de TG  $\geq 400$  mg/dL, o cálculo do LDL-c pela fórmula de Friedewald passa a ser inadequado, considerando a hiperlipidemia mista e o CT quando maior ou igual a 200 mg/dL.
- O níveis baixo de HDL-c são caracterizados pela redução do HDL-c (homens  $<40$  mg/dL e mulheres  $<50$ mg/dL) isolada ou em associação com aumento de LDL-c ou de TG.

### 3.9 METABOLISMO DOS LIPÍDIOS

Os lipídios são substâncias orgânicas insolúveis em água, porém solúveis em solventes apolares. Estão presentes em todos os tecidos e apresentam grande importância em vários aspectos da vida. Atuam como hormônios ou precursores hormonais, combustível metabólico, componentes estruturais e funcionais das biomembranas, isolante que permite a condução nervosa e previne a perda de calor. Os lipídios principais no plasma humano são: colesterol, ésteres de colesterol, triglicerídios, fosfolipídios e ácidos graxos não esterificados (GLEW et al., 1997; LAKER, 1997).

A digestão dos lipídios é iniciada com a emulsificação destes em partículas menores por ação dos ácidos biliares. Essas gotículas menores sofrem a ação da enzima digestiva lipase pancreática, que vão digerindo os triacilgliceróis em ácidos graxos livres e monoacilgliceróis, em um processo denominado de lipólise. Estes produtos hidrolisados são então absorvidos pelas

células intestinais, principalmente, do jejuno e do íleo, e logo após sofrem uma reesterificação a triacilgliceróis. Estes, por sua vez são incorporados aos quilomícrons juntamente com colesterol e apolipoproteínas (APOs). Por serem insolúveis em água, os triacilgliceróis são transportados para os órgãos do corpo através das lipoproteínas. Os quilomícrons movem-se através do sistema linfático e da corrente sanguínea até os tecidos. Ao chegarem às células alvos, tais como hepatócitos, miócitos e adipócitos, os triglicerídeos contidos nas lipoproteínas sofrem a ação da lipase lipoproteica que ativada pela APO CII libera ácidos graxos e glicerol, os quais são oxidados como combustíveis pelos tecidos ou sofrem nova reesterificação para serem armazenados na forma de triglicerídeos e fosfolípidos (SCHAUF et al., 1993; NCIUBMB, 2004; HAJRI; ABUMRAD, 2002; GREEVENBROEK; VAN, 1998; BERNARD et al., 1997; COOPER, 1997; FIELDING; FRAYN, 1998; GINSBERG, 1998).

Os lipídeos estão armazenados em grandes quantidades no tecido adiposo, e em menores quantidades no tecido muscular. São estocados nos adipócitos sob a forma de triacilgliceróis, sendo muito eficientes quanto ao fornecimento de energia para o organismo durante seu processo de oxidação, uma vez que, este contém em uma unidade de massa 9 kcal/g (JEUKENDRUP et al., 1998; AHIMA; FLIER, 2000).

Os adipócitos são controlados pelo sistema nervoso autônomo e a lipólise é mediada pelo sistema nervoso simpático através dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos e dependente da atividade da enzima lipase hormônio-sensível (LHS). O sistema nervoso parassimpático age nos adipócitos proporcionando a captação de glicose e de ácidos graxos (PÉNICAUD et al., 2000; KREIER et al., 2002).

Em casos de déficits nutricionais de ácidos graxos saturados, o organismo humano é capaz de sintetizá-los a partir de carboidratos e aminoácidos em um processo denominado “neoglicogênese”, que ocorre pela ação da enzima ácido graxo sintetase (NCIUBM, 2004; CALDER et al., 1996).

### **3.9.1 Lipoproteínas**

As lipoproteínas são partículas esféricas compostas por uma capa hidrofílica constituída por fosfolípidos, colesterol livre e proteínas e um núcleo hidrofóbico que contém colesterol

esterificado e triglicérides. Os lipídeos no meio aquoso dependem do arranjo molecular e da interação com as apolipoproteínas (CASTRO; CARDOSO, 2006).

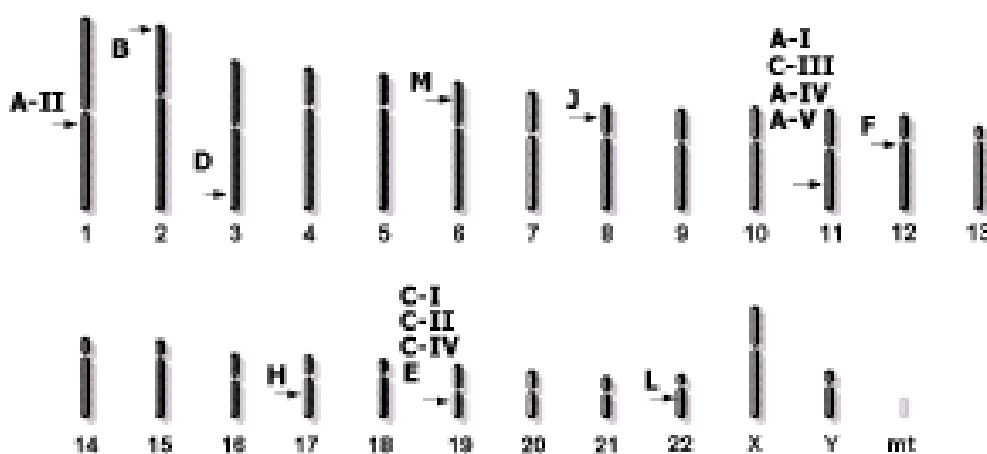
As lipoproteínas são compostas por uma parte protéica (apoproteína/apolipoproteína) na superfície da molécula (periféricas) e na matriz lipídica (integrais) (NOVAK; BYDŁOWSKI, 1996).

As apolipoproteínas (APOs) fazem parte da estrutura das lipoproteínas, bem como modulam a atividade de enzimas, direcionando as lipoproteínas (LP) aos locais de catabolismo e interagindo com receptores específicos e de alta afinidade. O metabolismo das LP pode ser dividido em três sistemas: endógenos, exógenos e transporte reverso do colesterol (CASTRO; CARDOSO, 2006).

As APOs participam, com os lipídios, fosfolipídios, colesterol, triglicérides e éster de colesterol, na formação de cinco classes de lipoproteínas: Quilomícron (QM), HDL-c (lipoproteína de alta densidade), LDL-c (lipoproteína de baixa densidade), IDL (lipoproteína de densidade intermediária) e VLDL-c (lipoproteína de muita baixa densidade) (NOVAK; BYDŁOWSKI, 1996; GINSBERG; GOLDBERG, 1998).

As APOs classificam-se em cinco grupos principais: APOA (I,II,IV,V), APOB (100 e 48), APOC (I, II e III), APOD e APOE. A Figura 8 mostra a localização das principais APOs no cromossomo humano.

**Figura 8:** Localização das principais APOs no cromossomo humano.



Fonte: SEDA; SEDOVÁ, 2003.



As APOs conferem estabilidade estrutural às lipoproteínas e determinam o destino metabólico das partículas sobre as quais residem. O Quadro 4 apresenta as designações por ordem alfabética arbitrária das APOs que são descritas conforme a sua associação das classes de lipoproteína (GINSBERG; GOLDBERG, 1998).

**Quadro 4:** Características das principais apolipoproteínas

APO A 1	HDL-c, quilomícrons	Componente estrutural da HDL-c, ativador da LCAT
APOA 2	HDL-c, quilomícrons	Desconhecida
APOA 4	HDL-c, Quilomícrons	Desconhecida, possivelmente facilita a transferência de outras APO entre HDL e quilomícrons.
APOA 5	Quilomícrons, VLDL-c TG	Responsável pela modulação dos TG, através do controle do VLDL-c e da lipólise das LP's ricas em TG
APOB 48	Quilomícrons	Necessária à estruturação e secreção nos quilomícrons no intestino delgado
APOB 100	VLDL-c, IDL, HDL-c	Necessária à montagem e secreção das VLDL-c no fígado; proteína estrutural das VLDL-c, IDL, LDL-c; elo de ligação para o receptor de LDL
APOC-1	Quilomícrons, VLDL-c, IDL, HDL-c	Pode inibir a captação hepática de remanescente de quilomícrons e VLDL-c
APOC-2	Quilomícrons, VLDL-c, IDL, HDL-c	Ativador da lipoproteína lipase
APOC-3	Quilomícrons, VLDL-c, IDL, HDL-c	Inibidor da Lipase; pode inibir a captação hepática de remanescente de Quilomícrons e VLDL-c
APO E	Quilomícrons, VLDL-c, IDL, HDL-c	Ligando para fixação de várias LP ao receptor de LDL-c

Legendas: LP= lipoproteína; QM= quilomicron; VLDL= lipoproteína de muito baixa densidade; IDL= lipoproteína de densidade intermediária; LDL-c= lipoproteína de baixa densidade; HDL-c= lipoproteína de alta densidade; APO= apolipoproteína; LCAT= lecitina colesterol acil transferase.

Fonte: Adaptado Ginsberg;Goldberg, 1998

Os principais grupos das APOS diferem nas suas estruturas primária, secundária e terciária, no comportamento físico-químico, na função e nas várias formas de lipoproteínas. Assim qualquer mutação destas proteínas pode resultar em padrões lipoprotéicos anormais e contribuir para aparecimento de doenças como aterosclerose (FORTI; DIAMENT, 2006).

### 3.9.1.1 Apolipoproteína A1 (APOA1)

A APOA1 é uma proteína do plasma com uma concentração de 1,0-1,5 mg/ ml, constituída por uma única cadeia polipeptídica, com 243 resíduos de aminoácidos designados como sequência primária de aminoácidos. Caracteriza-se por ser o principal componente protéico das HDL-c. Estas, por sua vez são constituídas por apolipoproteínas (50%), colesterol livre e colesterol esterificado (20%), fosfolípidos (15%) e triglicérides (5%) (BREWER et al., 1978).

A APOA1 é sintetizada pelas células do fígado e do intestino, em seguida, lançada na circulação sob a forma livre ou acoplada a lípidios. No plasma recebe componentes lipídicos, que durante a hidrólise de triglicérides se desprendem das partículas de quilomícrons e VLDL-c. A redução do núcleo de tais partículas favorece a projeção de elementos de superfície, como colesterol livre e fosfolípidos, que se soltam, formando as partículas nascentes de HDL-c ou pré-beta HDL-c (ACTON et al., 1996).

As partículas de APOA1 isentas de lípidios ou as pré-beta HDL-c recebem no interstício, colesterol e fosfolípidos das células periféricas, caracterizando a primeira etapa do transporte reverso do colesterol, que compreende a remoção de colesterol das células pelas HDL-c, sua esterificação pela enzima LCAT (lecitina colesterol acil transferase) e sua transferência, mediada pela proteína de colesterol esterificado, para as lipoproteínas que contêm APOB. O colesterol pode, então, ser removido para o fígado e eliminado na bile (GLOMSET, 1968).

A APOA1 é um fator ativador da LCAT, que por sua vez, é uma enzima solúvel responsável pela conversão do colesterol e lecitinas para ésteres de colesterol na superfície das proteínas de alta densidade (REICHL; MILLER, 1989; JONAS, 2000). Por sua atuação no processo de transporte reverso de colesterol, é atribuído a essa lipoproteína um papel antiaterogênico. A HDL-c parece atuar direta e indiretamente nos sítios de lesão aterosclerótica, com ações antioxidantes e antiinflamatórias. Os efeitos antiinflamatórios e antiaterogênicos da HDL-c de inibir a oxidação da LDL-c ocorrem por meio da ação das enzimas paraxonase e pelos fatores de ativação antiplaquetária. A APOA1 também age como *scavenger* (limpador) dos lípidios oxidados (FIELDING et al., 1995).

Zhang et al. (2003) em seu estudo referiu que a super expressão da APOA1 promove macrófago específico de transporte de colesterol reverso. Estudos epidemiológicos e clínicos descreveram uma associação entre a diminuição dos níveis séricos de HDL-c e de APOA1 e o

alto do risco de infarto do miocárdio (ASSMANN et al., 1990; TALL, 1990; MARSHAL et al., 1994; BLANCO VACA, 2000).

A diminuição das concentrações de HDL-c e APOA1 têm sido associadas a várias mutações no gene da APOA1, destacando a mutação Lys<sub>107</sub> - 0<sub>Munster 2</sub>, que causa a hipertrigliceridemia e a diminuição de HDL-c, além da diminuição da atividade do cofator (40-60%) da LCAT (BRESLOW, 1988; ZANNIS et al., 1993).

As mutações no gene da APOA1 acarretam a deficiência de HDL-c, estando associado a diferentes mutações (ZANNIS et al., 1993; ASSMANN et al., 1992.), conforme mostra o Quadro 5.

**Quadro 5:** Mutações na APOA1 e suas implicações funcionais

Ponto de mutação na APOA1	Implicação funcional
Arg <sub>10</sub> → Leu <sub>Baltimore</sub>	Amiloidose.
<b>Lys<sub>107</sub> → 0<sub>Munster 2</sub></b>	<b>Hipertrigliceridemia e diminuição de HDL-C, diminuição da atividade cofator da LCAT.</b>
Pro <sub>3</sub> → Arg <sub>Munster 3</sub>	Diminuição da conversão da pró-APOA1 e da APOA1, aumento dos níveis de pró-APOA1.
Pro <sub>143</sub> → Arg <sub>Giessen</sub>	Diminuição da atividade do cofator da LCAT (60 a 70%), baixos níveis de APOA1 e HDL-c.
Pro <sub>165</sub> → Arg	Diminuição dos níveis normais (55 a 60%) da APOA1, HDL-c e da capacidade de ativação da LCAT.

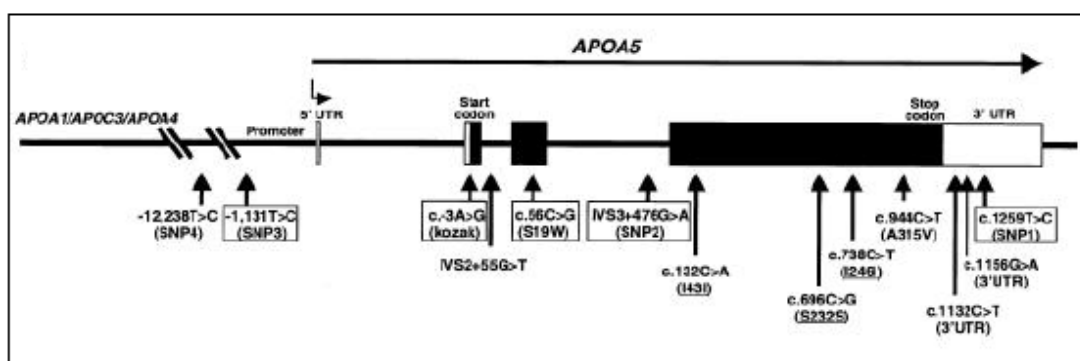
LCAT: lecitina colesterol acil transferase; HDL-c: Lipoproteína de Alta Densidade; APOA1: Apolipoproteína A1. Fonte: Adaptado Novak; Bydlowski, 1996.

### 3.9.1.2 Apolipoproteína A5 (APOA5)

A APOA5 humana é formada por 343 aminoácidos e 39 kDa (NILSSON et al., 2011). O gene da apolipoproteína A5 (Figura 9) foi identificado como o quarto membro do conjunto de genes (*cluster*) das apolipoproteínas APOA1/C3/A4 no cromossomo 11q23, estando localizado aproximadamente 27 kb distal do APOA4 e 37 kb do APOC3 (PENNACCHIO et al, 2001;

OLIVIER et al., 2004). É caracterizada por ser muito hidrofóbica e com diversos domínios em alfa-hélice (WEINBERG et al., 2003).

**Figura 9:** Estrutura da apolipoproteína A5



O gene é transcrito da esquerda para a direita como indicado pela grande seta horizontal. Os exons são mostrados por caixas, sendo que as regiões codificadoras de proteínas estão pintadas de preto. As posições e identidades dos SNPs estão identificadas no gene APOA5 em forma de esquema. Fonte: PENNACCHIO et al., 2002

Pennacchio et al. (2001); Pennacchio et al. (2002) e Talmud et al. (2002) identificaram três haplótipos independentes APOA5\*1, APOA5\*2 e APOA5\*3, definidos por cinco polimorfismos genéticos (Quadro 6).

**Quadro 6:** Principais haplótipos do gene da APOA5

Haplótipos	APOA5*1	APOA5*2	APOA5*3	APOA5*4
-1131T>C	T	C	T	C
-3A>G	A	G	A	G
S19W	C	C	G	C
SNP2	G	A	G	G
SNP1	T	C	T	T

APOA5\*1: Haplótipo selvagem, possui alelos comum para cada um dos polimorfismos

APOA5\*2: Definida pela presença de alelos raros dos polimorfismos SNP 1 e 2

-3A>G et -1131T>C: Todos os polimorfismos estão em forte desequilíbrio de ligação

-1131T>C : Pode servir como marcador para o haplótipo APOA\*2

APOA5\*3: Definida pelo polimorfismo do alelo raro S19W

SNP: *Single Nucleotide Polymorphism*

Fonte: Adaptado de Pennacchio et al. (2001); Pennacchio et al. (2002); Talmud et al (2002)

O haplótipo APOA5\*1 é o tipo selvagem, definido pelos alelos comuns nos sete sítios. O haplótipo APOA5\*2 é distinguido do haplótipo comum, por quatro substituições de nucleotídeos: c.1259T>C ou 1891T>C, IVS3 + 476G>A ou 751G>T, -1131T>C e c.-3A>G designados SNP1, SNP2, SNP3 e Kozak, respectivamente, onde c. representa a região codificadora da proteína e o sinal negativo representa a região do promotor. O haplótipo APOA5\*3 é distinguido do haplótipo comum pela substituição de G por C no nucleotídeo c.56 (códon 19 na sequência de aminoácidos), ocorrendo a substituição de uma serina por um triptofano, também conhecido como S19W (PENNACCHIO et al., 2001; PENNACCHIO et al., 2002) (Quadro7).

O Quadro 7 mostra os principais polimorfismos do gene da APOA5 e suas principais designações.

**Quadro 7:** Principais polimorfismos do gene da APOA5 e seus diferentes nomes

Polimorfismo	Número SNP	Referência	Autores/ denominação
-12238 T>C	SNP4	rs625524	
-1131 T>C	SNP3	rs662799	
-3 A>G		rs651821	Kozak
170 C>G	SNP5	rs3135506	S19W-c56C>G
751 G>A	SNP2	rs2072560	IVS3+476G>A
1089 G>A		rs3135507	V153M-c457G>A
1185 G>T		rs2075291	G185C-c553G>T
18981 A>G	SNP1	rs2266788	C1259T>C

Fonte: Adaptado de PENNACCHIO et al., 2001; 2002

Desde a descoberta, em 2001, da APOA5 (PENNACCHIO et al., 2001), tem sido descritas inúmeras funções, em especial a sua associação com o metabolismo das lipoproteínas ricas em triglicerídeos (OLOFSSON, 2005; MERKEL et al., 2005; PENNACCHIO; RUBIN, 2003; ENDO et al., 2002).

A APOA5 funciona como um regulador importante dos níveis de TG no plasma (PENNACCHIO et al., 2001; VAN DER VLIET et al., 2002), diminuindo os níveis de TG pelo aumento da atividade da lipase lipoprotéica e reduzindo os níveis hepáticos de TG da lipoproteína de muita baixa densidade (VLDL-TG) (SCHAAP et al., 2004).

Nos estudos de Schaap et al. (2004) foi demonstrado que o aumento da expressão da APOA5 em camundongos reduziu os níveis de TG e colesterol total no plasma. A APOA5 inibiu de forma dose dependente, a taxa de produção de VLDL-c e TG hepática. Nesse estudo, ainda,

foi possível observar claramente que a APOA5 acelera a taxa de hidrólise de TG e lipase lipoprotéica mediada tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Dessa maneira foi proposto que a APOA5 tem um efeito duplo sobre o metabolismo da VLDL-c, reduzindo a lipidação da APOB e aumentando a eficiência da destruição de TG, a partir das lipoproteínas circulantes.

Segundo Nilsson et al. (2011), ainda não está claro como a APOA5 reduz os níveis plasmáticos de TG. Pressupõe três hipóteses principais: a primeira seria por meio do mecanismo intracelular que afetaria a produção de VLDL-c no fígado, a segunda, por meio de estimulação de proteoglicano lipase de lipoproteína no endotélio de capilares em órgãos periféricos, e a terceira, por meio do aumento das lipoproteínas ricas em TG via receptores de lipoproteínas no fígado.

O papel das variações genéticas comuns no gene da APOA5 tem sido associado à determinação dos níveis de TG plasmáticos (HUBACEK et al., 2004; HUBACEK et al., 2005; WANG et al., 2008; SARWAR et al., 2010; WEBSTER et al. 2009; Ken-DROR et al., 2010 e PARÉ et al.,2007).

### 3.10 VARIAÇÕES GENÉTICAS E FATORES AMBIENTAIS

A variação dos níveis lipídicos é de natureza multifatorial, determinada tanto por fatores genéticos quanto ambientais. Segundo Andrade e Hutz (2002), variações de genes envolvidos na síntese de proteínas estruturais e enzimas relacionadas ao metabolismo de lipídeos poderiam, a princípio, serem responsáveis por variações do perfil lipídico de cada indivíduo. Assim, qualquer gene responsável pela produção de uma proteína envolvida nesta rota metabólica poderia ser um “gene candidato” na investigação de determinantes genéticos dos níveis lipídicos. Dessa maneira, o somatório de variações com pequeno efeito em cada um destes genes poderia levar à deterioração do perfil lipídico de um indivíduo, predispondo à cardiopatia. Entretanto essa predisposição pode ou não ser agravada por fatores ambientais, pois um indivíduo pode ter uma combinação de alelos relacionados com a alteração de seu perfil lipídico, mas se ele mantiver hábitos de vida saudáveis, a chance de ter seus níveis alterados é reduzida.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o polimorfismo genético da APOA1 e APOA5 de pacientes HIV positivos com síndrome lipodistrófica submetidos ao uso da terapia antirretroviral e sua associação com a presença de dislipidemia.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características sociodemográficas dos pacientes HIV positivos com síndrome lipodistrófica atendidos na rede pública de saúde do município de Belém;
- Descrever os fatores de riscos modificáveis e não modificáveis para a dislipidemia em pacientes HIV positivos com síndrome lipodistrófica;
- Avaliar a prevalência dos polimorfismos estudados nos indivíduos HIV positivos e negativos;
- Correlacionar os genótipos dos SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*): rs619054, rs662799, rs2266788 e rs3135506 do gene da APOA5 com a dislipidemia nos pacientes HIV positivos com síndrome lipodistrófica;
- Correlacionar o polimorfismo *Lys<sub>107</sub>-Omust<sub>2</sub>* do gene APOA1 com a dislipidemia nos pacientes HIV positivos com síndrome lipodistrófica.

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

### 5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal analítico realizado no período de janeiro de 2010 a março de 2012, no município de Belém-PA.

A população de estudo foi constituída por dois grupos de indivíduos: o primeiro constituído de pacientes HIV positivos com lipodistrofia (n=105) atendidos no ambulatório de Lipodistrofia do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), Centro de Atenção em Doenças Infecciosas Adquiridas (CASADIA) e Unidade de Referência Especializada em Doenças Infecciosas e Parasitárias Especiais (UREDIPE). Estes pacientes foram, inicialmente, avaliados quanto à presença de dislipidemia mista e hipertrigliceridemia isolada, sendo que o pacientes que apresentavam dislipidemia constituiu o grupo de estudo e os pacientes que não apresentavam dislipidemia constituíram o grupo controle.

O segundo grupo foi constituído de uma amostra cega de indivíduos HIV negativos (n=105), por meio de amostras sanguíneas doadas pela Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA) para avaliação da frequência dos polimorfismos nos indivíduos HIV negativos.

### 5.2 COLETA DE DADOS E CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO

#### 5.2.1 Critérios de inclusão

- Pacientes HIV positivos com lipodistrofia

Pacientes adultos e idosos, de ambos os sexos, com sorologia positiva para HIV, em uso de TARV, apresentando lipodistrofia, que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.



- Amostra cega de indivíduos HIV negativos

Amostras sanguíneas, doadas pelo HEMOPA, de indivíduos HIV negativos, sem doenças infectocontagiosas (HIV, Hepatite, Sífilis, *Human T lymphotropic virus* - HTLV e etc).

### 5.2.2 Critérios de exclusão

- Pacientes HIV positivos com lipodistrofia

Foram excluídas crianças, adolescentes e gestantes. Pacientes HIV positivos com lipodistrofia e doença mental, portadores de tumores malignos, usuários crônicos de glicocorticóides, portadores de DM e dislipidemia diagnosticados antes do início da TARV. Bem como os pacientes que se recusaram a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

- Amostra cega de indivíduos HIV negativos

Foram excluídas as amostras sanguíneas de indivíduos soronegativos que apresentasse alguma doença infectocontagiosas (HIV, Hepatite, Sífilis, HTLV e etc.) ou que não passaram pelo rastreio das referidas doenças.

### 5.2.3 Coleta de dados

Para a coleta de dados foi utilizado um protocolo de atendimento para avaliação clínica e nutricional onde foram registradas informações sobre identificação do paciente, condições sócio-demográficas, antecedentes mórbidos pessoais e familiares, tempo de diagnóstico de HIV, tempo de tratamento de TARV, medicação utilizada (TARV), carga viral, níveis de CD4+, exames bioquímicos para classificação da dislipidemia, fatores de risco (atividade física, tabagismo, etilismo, frequência alimentar, diabetes, HAS, Índice de massa corporal- IMC) e avaliação do polimorfismo das apolipoproteínas APOA1 e APOA5 (Apêndices A, B e C).

### 5.3 DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA SÍNDROME LIPODISTRÓFICA

A avaliação clínica da síndrome lipodistrófica foi realizada pela equipe médica, classificando os pacientes em três categorias: (i) perda de gordura subcutânea em face, membros superiores e inferiores – Síndrome Lipoatrófica; (ii) lipoacumulação em pescoço (conhecida como corcova de búfalo), mama ou abdômen – Síndrome Lipohipertrófica; e (iii) associação entre a perda de gordura subcutânea e a lipoacumulação - Síndrome Mista, conforme descrito por Thiébaud et al. (2000).

### 5.4 EXAMES BIOQUÍMICOS

Para avaliação da dislipidemia foram realizados exames dos níveis séricos de colesterol total e frações (LDL-c e HDL-c) e triglicerídeos. Os valores de referência utilizados para análise do perfil lipídico foram os da “IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia” (SPOSITO et al., 2007) (Quadro 8). Os exames foram solicitados pelas unidades de referência em estudo e realizados nos laboratórios competentes.

**Quadro 8:** Classificação da dislipidemia, segundo os exames bioquímicos.

Exames Bioquímicos		Valores de referência	Classificação da dislipidemia
Colesterol	Total	$\geq 200$ mg/dL	Hipercolesterolemia isolada
	LDL-c	$\geq 160$ mg/dL	Hipercolesterolemia isolada
HDL -c	Masculino	$<40$ mg/dL	-
	Feminino	$<50$ mg/dL	-
Colesterol	Total	$\geq 200$ mg/dL	Hiperlipidemia mista
Triglicerídeos		$\geq 150$ mg/dL	
Triglicerídeos		$\geq 150$ mg/dL	Hipertrigliceridemia isolada

Fonte: IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (SPOSITO, 2007).

Para análise da dislipidemia, os pacientes foram classificados de acordo com a classificação da dislipidemia, citada acima. Ademais foi constituída uma variável denominada “Presença de Hipertrigliceridemia”, caracterizada pela presença da hipertrigliceridemia isolada e hiperlipidemia mista.

Para análise de alterações de glicose foram realizados os exames de glicemia de jejum, conforme demonstra o Quadro 9. Os pacientes que foram diagnosticados como glicemia de jejum alterada e/ou diminuição da tolerância à glicose foram classificado como “Pré diabéticos”.

**Quadro 9:** Classificação da tolerância à glicose, conforme exames bioquímicos.

	<b>Glicema de jejum (mg/dL)</b>	<b>Glicemia pós- sobrecarga (mg/dL)</b>	<b>Categorias de diagnóstico</b>
Glicose*	<100	< 140	Normal
	≥ 100 < 126	-	Glicemia de jejum alterada
	<126	≥ 140 < 200	Tolerância à glicose diminuída
	>126	≥ 200	<i>Diabetes mellitus</i>

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2003.

## 5.5 AVALIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS DAS APOLIPOPROTEÍNAS

Para avaliação do polimorfismo das apolipoproteínas nos pacientes HIV positivos, foi realizada punção venosa e coleta de 5 mL em veia braquial, acrescido de Ácido Etilenodiamino Tetra-acético (EDTA), como anticoagulante. Imediatamente após a punção venosa, o sangue foi levado para análise no Laboratório do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA, em recipiente de isopor contendo gelo.

- Extração do DNA

Foi utilizado o método de extração de DNA total a partir de células mononucleadas do sangue periférico, de acordo com o protocolo do Kit-QIAampR DNA MINI AND BLOOD MINI HANDBOOK (QIAGEN). O procedimento ocorreu seguindo-se as etapas de lise celular, de precipitação de proteínas, de precipitação do DNA e de hidratação do DNA, descritas abaixo:

-Adicionar em Microtubo: 20 mL de Proteinase K/Protease. ER, 300 mL de amostra e 200 mL de BUFFER AL;

-Incubar o microtubo em banho Maria a 56°C por 10 minutos e em seguida adicionar 200 mL de etanol (no microtubo) Vortexing 15 segundos;

-Transferir a mistura para a coluna/ filtro e centrifugar a 8.000 RPM por 1 minuto.

-Descartar a parte inferior juntamente com o líquido resultante;

-Em novo recipiente inferior, adicionar ao filtro 500 mL de BUFFER AW 1, em seguida centrifugar a 8.000 RPM por 1 minuto;

-Descartar o recipiente inferior;

-Acrescentar ao filtro 500 µl de BUFFER AW2;

-Centrifugar a velocidade 13.000 RPM por 3 minutos;

-Repassar o filtro para um novo microtubo e acrescentar 200 mL de água MiliQ previamente aquecida. Incubada a 1 minuto em temperatura ambiente;

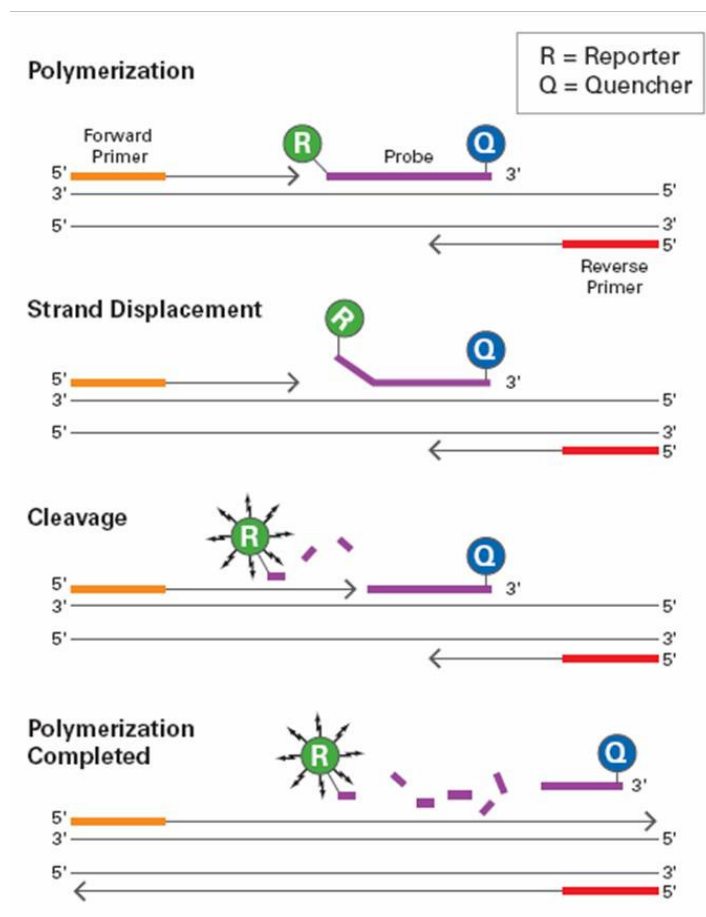
-Por fim centrifugar a 8.000 RPM por 1 minuto.

-Material resultante confere ao DNA da amostra extraída.

- Genotipagem de polimorfismos

Para identificação do polimorfismo utilizou-se a técnica de identificação da base com uso de sondas marcadas com fluoróforos (Taqman®) (Figura 10), amplificação pela reação em cadeia da polimerase (PCR) e análise em tempo real (qPCR).

**Figura 10:** Sistema Taqman: Identificação da base com uso de sondas marcadas com fluoróforos.



Fonte: ([http://www.asuragen.com/Services/services/gene\\_expression/ab\\_taqman.aspx](http://www.asuragen.com/Services/services/gene_expression/ab_taqman.aspx))

Nesta abordagem, além dos iniciadores foi desenhado um par de sondas que se anelam sobre uma pequena sequência de nucleotídeos que contém o polimorfismo, sendo cada uma específica para um dos alelos descritos (polimórfico e tipo selvagem). Em uma das extremidades de cada sonda foi fixada uma molécula fluorescente (*reporter*), e na outra uma molécula não fluorescente, denominada sequestrador (*quencher*). Enquanto as sondas estavam intactas, a interação entre os *reporters* e os *quenchers* impedia que a fluorescência fosse emitida. Durante a

reação de qPCR, a *Taq*DNA polimerase, por sua ação exonucleásica, quebra a sonda ligada ao fragmento, causando a liberação do *reporter* e a emissão de fluorescência.

Como apenas a sonda específica para um determinado alelo é capaz de se ligar a ele, apenas a fluorescência emitida por ela foi detectada. Como cada sonda é marcada com uma fluorescência diferente, através da leitura da fluorescência emitida foi possível determinar o genótipo da amostra. Esta fluorescência foi detectada pelo termociclador em tempo real ciclo a ciclo, permitindo a leitura da fluorescência em tempo real. A detecção da fluorescência emitida na reação foi feita por uma câmera CCD localizada no aparelho *STEPONE PLUS* (*Applied Biosystems*), capaz de detectar diferentes comprimentos de onda e os genótipos foram determinados de acordo com o perfil de emissão das fluorescências ao final da reação de qPCR. Os oligos e sondas (*TaqMan*<sup>TM</sup>) foram validados e disponibilizados comercialmente pela *Applied Biosystems*.

Para amplificação dos fragmentos desejados utilizou-se as seguintes condições de reação: 5 µL do *TaqMan*® *Genotyping master mix* (contendo a sonda marcada), 0,25 µL de *primer* (Quadro 10), 3,75 µL de água destilada e deionizada, e 1,0 µL de DNA, somando um total de 5 µL para cada reação. Para amplificação realizou-se 40 ciclos de 95°C por 15" e 60°C por 1', precedidos por 2' a 50°C, e 10' a 95°C. O produto foi analisado por qPCR, que fez a discriminação alélica através da emissão de luz em um comprimento de onda característico.

- Polimorfismos em estudo

Foram genotipados os SNP's do gene da *APOA5* (rs619054, rs662799, rs2266788 e rs3135506) e da *APOA1* (polimorfismo *lys*<sub>107</sub>—0must<sub>2</sub>) (Figura 11, Quadro 10). Os SNP's de ambos os genes foram selecionados com base na intensidade de dados de frequências alélicas em caucasianos, africanos, chineses e europeus e sua possível relação com a dislipidemia.

As sondas/*primers* da *APOA5* utilizadas neste estudo fazem parte do Kit comercial da *Applied Biosystems*:

- rs619054:ID:C\_\_\_2310400\_10, o alelo T foi detectado pela sonda VIC e o alelo C pela sonda FAM.

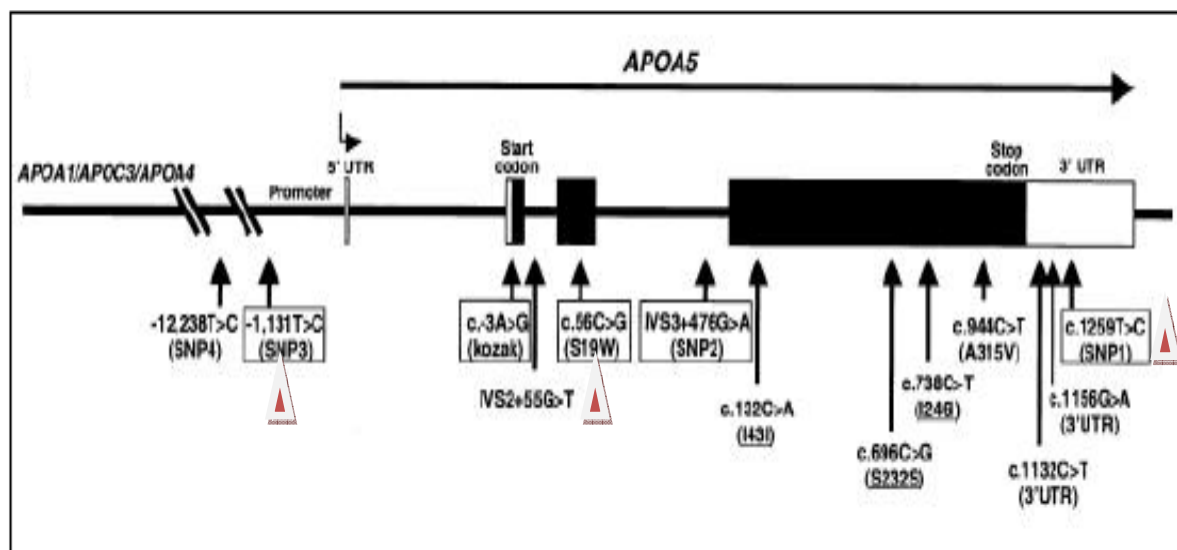
- rs662799: ID: C\_\_2310403\_10, o alelo T foi detectado pela sonda VIC e o alelo C pela sonda FAM.
- rs2266788: ID: C\_\_8907619\_10, o alelo T foi detectado pela sonda VIC e o alelo C pela sonda FAM.
- rs3135506: ID: C\_\_25638153\_10, o alelo C foi detectado pela sonda VIC, o alelo G pela sonda FAM.

Já a sonda/primer da APOA1 do polimorfismo lys107—0must2 (RALL et al., 1984; AMARZGUIOUI et al.,1998) foi sintetizada pela *Applied Biosystems* a partir do desenho descrito abaixo. Sendo os alelos AAG detectados pela sonda VIC e a deleção (\*) pela sonda FAM.

AGAGACTGCGAGAAGGAGGTCCCCACGGCCCTTCAGGATGAAAGCTGCGGTGCTG  
ACCTTGGCCGTGCTCTTCCTGACGGGGAGCCAGGCTCGGCATTTCTGGCAGCAAGAT  
GAACCCCCCAGAGCCCCTGGGATCGAGTGAAGGACCTGGCCACTGTGTACGTGGAT  
GTGCTCAAAGACAGCGGCAGAGACTATGTGTCCCAGTTTGAAGGCTCCGCCTTGGGA  
AAACAGCTAAACCTAAAGCTCCTTGACAACCTGGGACAGCGTGACCTCCACCTTCAGC  
AAGCTGCGCGAACAGCTCGGCCCTGTGACCCAGGAGTTCTGGGATAACCTGGAAAA  
GGAGACAGAGGGCCTGAGGCAGGAGATGAGCAAGGATCTGGAGGAGGTGAAGGCC  
AAGGTGCAGCCCTACCTGGACGACTTCCAG[AAG/\*]AAGTGGCAGGAGGAGATGGAG  
CTCTACCGCCAGAAGGTGGAGCCGCTGCGCGCAGAGCTCCAAGAGGGCGCGGCCA  
GAAGCTGCACGAGCTGCAAGAGAAGCTGAGCCCCTGGGCGAGGAGATGCGCGACC  
GCGCGCGCGCCCATGTGGACGCGCTGCGCACGCATCTGGCCCCCTACAGCGACGAGC  
TGCGCCAGCGCTTGGCCGCGCGCCTTGAGGCTCTCAAGGAGAACGGCGGGCGCCAGA  
CTGGCCGAGTACCACGCCAAGGCCACCGAGCATCTGAGCACGCTCAGCGAGAAGGC  
CAAGCCCGCGCTCGAGGACCTCCGCCAAGGCCTGCTGCCCGTGCTGGAGAGCTTCAA  
GGTCAGCTTCTGAGCGCTCTCGAGGAGTACACTAAGAAGCTCAACACCCAGTGAGG  
CGCCCGCCGCGCCCCCTTCCCGGTGCTCAGAATAAACGTTTCCAAAGTGGG

1=L107

**Figura 11:** Esquema de diagrama do gene da apolipoproteína A5.



Três dos SNPs genotipados na população estão marcados com o símbolo da pirâmide.

Fonte: Adaptado de PENNACCHIO et al., 2002



**Quadro 10:** Identificação dos SNPs dos genes da APOA5 e da APOA1.

Genes	db SNP ID NCBI	Posição SNPs- Polimorfismos	Tipo SNP		Sequência (5' -3')	Sondas
APOA5	rs619054	+1764C/T	Substituição de transição	3'RNC*	CTACCTGCCCAGGCCCATCCCAGCT[C/T]CTTGTCTGGGGA GCCTTGGCTCTGA	T:VIC C:FAM
APOA5 SNP3	rs662799	-1131T/C	Substituição de transição	Promotor Intergênico/ intragênico	TGAGCCCCAGGAACTGGAGCGAAAGT[A/C/G/T]AGA TTTGCCCATGAGGAAAAGCTG	T:VIC C:FAM
APOA5 SNP1	rs2266788	c1259T>C	Substituição de transição	3RNC*	CACCAAAGGGGCTGCTGTCTCCTGCA[C/T]ATCCAGCCTCC TGCGACTCCCAAT	T:VIC C:FAM
APOA5 S19W	rs3135506	+170C/G	Substituição de transversão Mis- sense mutação	Intragênico	AGAAGCCTTTCCGTGCCTGGGTGGCC[C/G]AAAACGCTGTG GAGAGGGACTAGGT	C:VIC G:FAM
APOA1	Lys <sub>107</sub> - 0must <sub>2</sub>		Deleção		CCCTACCTGGACGACTTCCAG[AAG/*]AAGTGGCAGGAGGA GATGGAGCTCTACCGCCAGAAGGTGG	AAG:VIC *:FAM

RNC: região não codificante

## 5.6 MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Foram coletadas as medidas antropométricas de todos os pacientes HIV positivos com lipodistrofia atendidos nas unidades de referência, conforme orientações descritas em Brasil (2004b):

- a) Medição da estatura:** foi realizado com auxílio de um antropômetro Tonelli ® e com o paciente em pé, descalço, com os calcanhares juntos, costas eretas e braços estendidos ao lado do corpo, olhando para frente, sem fletir ou estender a cabeça. Medição em centímetros.
- b) Medição do Peso:** foi realizada com balança plataforma mecânica Filizola® com subdivisão de 100 g e carga máxima de 150 kg, aferido em quilos e gramas.
- c) Índice de massa corporal (IMC):** calculado a partir da divisão entre o peso (Kg) e altura (m) ao quadrado e classificado conforme recomendado por WHO (2000) e Lipschitz (1994) (Quadro 11 e 12). Foram considerados com excesso de peso os pacientes que apresentaram  $IMC > 25,0 \text{ kg/m}^2$  para adultos e  $IMC > 27,0 \text{ kg/m}^2$  para idosos.

**Quadro 11:** Classificação de adultos, conforme Índice de Massa corporal.

Classificação	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )
Baixo peso	<18,5
Peso Normal	18,5 a 24,9
Excesso de Peso	≥25,0
Pré-obesidade	25,0-29,9
Obesidade classe 1	30,0-34,9
Obesidade classe 2	35,0-39,9
Obesidade classe 3	≥40,0

Fonte: WHO, 2000

**Quadro 12:** Classificação de idosos, conforme Índice de Massa Corporal.

IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Diagnóstico Nutricional
$\leq 22$ Kg/m <sup>2</sup>	Magreza
$> 22$ e $< 27$ Kg/m <sup>2</sup>	Eutrofia
$\geq 27$ Kg/m <sup>2</sup>	Sobrepeso

Fonte: Lipschitz, 1994.

d) **Circunferência cintura:** mensurado com fita métrica inelástica em centímetro (cm), com o paciente em pé, em posição ereta, abdômen relaxado, braços estendidos ao longo do corpo e os pés separados numa distância de 25 a 30 cm, no ponto médio entre a última costela e fossa ilíaca. Foram considerados como risco e risco muito elevado para complicações metabólicas associadas à obesidade, os valores de referência de circunferência da cintura de  $\geq 94$  cm e  $\geq 102$  cm, para os homens e de  $\geq 80$  cm e  $\geq 88$  cm para as mulheres, respectivamente (WHO, 2000).

Para análise de dados foram constituídas duas variáveis denominadas “com risco para complicações metabólicas para obesidade” -- risco cardiovascular ( $\geq 94$  cm para os homens e  $\geq 80$  para as mulheres) e “sem risco para complicações metabólicas para obesidade” -- sem risco cardiovascular” ( $< 94$  cm para os homens e  $< 80$  para as mulheres).

## 5.7 HÁBITOS ALIMENTARES

O consumo alimentar foi verificado por meio do questionário de frequência alimentar (QFA), o qual contemplava 70 alimentos, classificados em grupos: açúcares e doces; embutidos em geral (presunto, mortadela, salame, salsicha, etc.); lanches gordurosos (lanches com frituras e/ou ricos em gordura); frutas, legumes e verduras, cereais e tubérculos, gordura monoinsaturada (azeite de oliva, óleo de canola e abacate), carnes (vermelha, frangos e peixes) e leite e derivados.

Frutas, legumes e verduras foram considerados alimentos protetores; carnes com gordura aparente, embutidos, lanches gordurosos, doces e guloseimas e leite integral, como alimentos de risco.

O questionário apresentava cinco opções de frequência (Diário/vezes, semanal/vezes, mensal/vezes, raro e nunca). Para cada grupo alimentar, o consumo alimentar dos pacientes foi codificado de acordo com a sua frequência em: “0” para nunca ou raramente, “1” para uma vez por semana, “2” para várias vezes por semana e “3” para todos os dias da semana. Foram verificadas ainda, as porções dos alimentos consumidos diariamente. As análises foram baseadas nas recomendações do Guia Alimentar da População Brasileira (BRASIL, 2006b).

## 5.8 ANÁLISE DE DADOS

Os resultados obtidos foram armazenados em planilhas eletrônicas, utilizando o software Microsoft Excel 2000, e analisados usando os softwares Epi info 3.5.2 e BioEstat 4.0, estabelecendo-se como significância valor de  $p \leq 0,05$  e Intervalo de Confiança de 95%. As variáveis contínuas foram analisadas pelo estudo de medidas de tendência central, como média e mediana, bem como por medidas de variabilidade, como coeficiente de variância e desvio-padrão. As hipóteses foram avaliadas pelos seguintes testes: Qui-quadrado com correção de Yates; Resíduos do Qui-quadrado, Teste G, Exato de Fisher na análise das variáveis categóricas. Os testes ANOVA, Kruskal Wallis para análise das variáveis quantitativas contínuas e discretas, respectivamente. Para a estimação dos parâmetros dos polimorfismos da APOA5 utilizou-se a Lei de Hardy Weinberg. Para a avaliação da interação das variáveis foi utilizada a Regressão Logística Múltipla. Os resultados foram apresentados na forma de tabelas, quadros e gráficos. Os dados qualitativos foram descritos, interpretados e analisados, utilizando-se de raciocínios indutivos, dedutivos e comparativos.

## 5.9 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará sob o parecer nº 037/2009 CEP/NMT, conforme Anexo A. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para a participação da pesquisa (Apêndice D).

## 6 RESULTADOS

### 6.1 DADOS SÓCIODEMOGRÁFICOS E FATORES DE RISCO MODIFICÁVEIS E NÃO MODIFICÁVEIS

Dos 105 pacientes que participaram da pesquisa, 76,2% relataram residir no município de Belém, enquanto, 23,8% referiram ser oriundos do interior do Estado do Pará. A maioria dos participantes era do sexo masculino (63,8%), com média de idade 44,5 ( $\pm$  9,4) anos.

A análise dos dados sociodemográficos revelou que a faixa etária predominante dos pacientes foi de 36 a 59 anos, tanto para os homens (74,6%), quanto para as mulheres (76,3%). Em relação à escolaridade, 33,4% dos pacientes cursaram o ensino fundamental completo/incompleto e 45,7% ensino médio completo/incompleto, não havendo diferença entre os sexos. A maioria dos pacientes referiu ser solteira, (70,5%), com maior frequência no sexo masculino ( $p < 0,05$ ) e renda familiar de até três salários mínimos (77,1%), conforme demonstrado na Tabela 1.

Quanto à análise da presença de dislipidemia na população estudada, observou-se que 86,7% ( $n=91$ ) dos pacientes possuíam dislipidemia, com idade média de 44,3 ( $\pm$  9,5). Quando analisada as variáveis, faixa etária, escolaridade, estado civil e renda familiar apresentaram os mesmos resultados dos pacientes em geral, não havendo diferença estatística significativa entre os grupos com e sem dislipidemia (Tabela 2).

Os fatores de risco modificáveis e não modificáveis relacionados à dislipidemia, apresentados na Tabela 3, revelaram que 21% dos pacientes eram tabagistas, 43,8% eram etilistas e 69,5% eram sedentários, não apresentando diferença significativa entre os sexos.

Quanto aos demais fatores de risco, o DM e o excesso de peso foram prevalentes em 16,2% e 22,9% dos pacientes, respectivamente, sem diferença estatística entre os sexos.

A análise da circunferência da cintura foi aplicada em 87 pacientes HIV positivos, pois os demais se recusaram a participar da mensuração desta medida. Observou-se que 39,1% dos pacientes apresentaram risco cardiovascular, com maior prevalência no sexo feminino ( $p < 0,05$ ), conforme demonstrado na Tabela 3. Vale ressaltar que 23,3% dos pacientes já apresentavam alteração da glicose, sendo classificados como pré diabéticos e 19% eram hipertensos.

Quando analisados os fatores de risco modificáveis e não modificáveis nos pacientes dislipidêmicos, verificou-se que 22,0% possuíam o hábito de fumar, 41,8% o de consumir bebida

alcoólica, 68,1% não praticavam nenhuma atividade física, 16,5% eram diabéticos, 23,1% apresentavam excesso de peso e 40,5% risco cardiovascular, não havendo diferença estatística significativa entre os grupos com e sem dislipidemia (Tabela 4). Observou-se, ainda, que 20,9% dos pacientes com dislipidemia apresentavam HAS.

**Tabela 1:** Distribuição dos pacientes em relação às variáveis sociodemográficas, segundo o sexo, Belém, 2010/2011.

Variáveis	Amostra		Sexo				<i>p</i> valor
	N	%	Masculino n	Masculino %	Feminino n	Feminino %	
<b>Pacientes</b>	105	100	67	63,8	38	36,2	
<b>Idade, anos</b>	44,5 ± 9,4		44,1	±9,2	45,3	±9,9	0,5165**
<b>Faixa etária (anos)</b>							
20 - 35 anos	19	18,1	13	19,4	6	15,8	0,8595*
36 - 59 anos	79	75,3	50	74,6	29	76,3	
≥ 60 anos	7	6,6	4	6,0	3	7,9	
<b>Escolaridade</b>							
EFC	3	2,9	1	1,5	2	5,3	0,1170*
EFI	32	30,5	16	23,9	16	42,1	
EMC	38	36,2	25	37,3	13	34,2	
EMI	10	9,5	6	9,0	4	10,5	
ESC	14	13,3	12	17,9	2	5,3	
ESI	8	7,6	7	10,4	1	2,6	
<b>Tipo de união</b>							
Solteiro	74	70,5	52	77,6	22	56,8	0,0007*
Casado/união estável	16	15,2	12	17,9	4	10,8	
Separado/divorciado	3	2,9	2	3	1	2,7	
Viúvo	12	11,4	1	1,5	11	29,7	
<b>Renda, SM</b>							0,1106*
<1	39	37,1	20	29,9	19	50,0	
1 -3	42	40,0	28	41,8	14	36,9	
3-5	15	14,3	11	16,4	4	10,5	
>5	9	8,6	8	11,9	1	2,6	

Fonte: Protocolo de pesquisa

Legenda: EFC: Ensino Fundamental Completo; EFI: Ensino Fundamental Incompleto; EMC: Ensino Médio Completo; EMI: Ensino Médio Incompleto; ESC: Ensino Superior Completo; ESI: Ensino Superior Incompleto; SM: Salário Mínimo.

\*Teste G; \*\*Anova

**Tabela 2:** Distribuição dos pacientes em relação às variáveis sóciodemográficas, segundo a dislipidemia, Belém, 2010/2011.

Variáveis	Paciente HIV+				<i>p</i> valor
	Com dislipidemia		Sem dislipidemia		
	n	%	n	%	
<b>Sexo</b>	91	86,7	14	13,3	
<b>Idade, anos</b>	44,3	±9,5	46,3	±9,7	0,4611**
<b>Faixa etária, anos</b>					
20- 35	18	19,8	1	7,1	0,3320*
36-59	68	74,7	11	78,6	
>60	5	5,5	2	14,3	
<b>Escolaridade</b>					
EFC	2	2,2	1	7,1	0,6008*
EFI	27	29,7	5	35,7	
EMC	34	37,4	4	28,6	
EMI	9	9,9	1	7,1	
ESC	11	12,1	3	21,4	
ESI	8	8,8	0	0,0	
<b>Estado civil</b>					0,6342*
Solteiro	63	69,2	11	78,7	
Casado/união estável	15	16,5	1	7,1	
Divorciado/separado	2	2,2	1	7,1	
Viúvo	11	12,1	1	7,1	
<b>Renda, SM</b>					
Até 1	34	37,4	5	35,7	0,9947*
1-3	36	39,6	6	42,9	
3-5	13	14,3	2	14,3	
>5	8	8,8	1	7,1	

Fonte: Protocolo de pesquisa

Legenda: EFC: Ensino Fundamental Completo; EFI: Ensino Fundamental Incompleto; EMC: Ensino Médio Completo; EMI: Ensino Médio Incompleto; ESC: Ensino Superior Completo; ESI: Ensino Superior Incompleto; SM: Salário Mínimo.

\*Teste G; \*\*Anova;

**Tabela 3:** Distribuição dos pacientes em relação aos fatores de risco modificáveis e não modificáveis segundo o sexo, Belém, 2010/2011.

Fatores de risco Paciente HIV+	Amostra		Sexo				<i>p valor</i>
	N	%	Masculino		Feminino		
			n	%	n	%	
<b>Tabagismo</b>							
Sim	22	21,0	17	25,4	5	13,2	0,2192**
Não	83	79,0	50	74,6	33	86,8	
Total	105	100	67	100	38	100	
<b>Etilismo</b>							
Sim	46	43,8	34	50,7	12	31,6	0,0895**
Não	59	56,2	33	49,3	26	68,4	
Total	105	100	67	100	38	100	
<b>Sedentarismo</b>							
Sim	73	69,5	43	64,2	30	78,9	0,1740**
Não	32	30,5	24	35,8	8,0	21,1	
Total	105	100	67	100	38	100	
<b>Estado nutricional</b>							
Eutrofia	71	67,6	45	67,2	26	68,4	0,9958*
Magreza	10	9,5	7	10,4	3	7,9	
Excesso de Peso	24	22,9	15	22,4	9	23,7	
Total	105	100	67	100	38	100	
<b>Diabetes</b>							
Sim	17	16,2	14	20,9	3	7,9	0,0680***
Não	88	83,8	53	79,1	35	92,1	
Total	105	100	67	100	38	100	
<b>Circunferência Cintura</b>							
Com risco para DC	34	39,1	12	22,2	22	66,7	<0,0001**
Sem risco para DC	53	60,9	42	77,8	11	33,3	
Total	87	100	54	100	33	100	

Fonte: Protocolo de pesquisa;

\*Teste G;\*\* Qui quadrado; \*\*\*Teste Exato de Fisher

DC: Doenças Cardiovasculares



**Tabela 4:** Distribuição dos pacientes em relação aos fatores de risco modificáveis e não modificáveis segundo a dislipidemia, Belém, 2010/2011.

Fatores de risco	Paciente HIV+				<i>p valor</i>
	Com dislipidemia		Sem dislipidemia		
	n	%	n	%	
<b>Tabagismo</b>					
Sim	20	22,0	2	14,3	0,3995***
Não	71	78,0	12	85,7	
Total	91	100	14	100	
<b>Etilismo</b>					
Sim	38	41,8	8	57,1	0,4290**
Não	53	58,2	6	42,9	
Total	91	100	14	100	
<b>Sedentarismo</b>					
Sim	62	68,1	11	78,6	0,3258***
Não	29	31,9	3	21,4	
Total	91	100	14	100	
<b>Estado nutricional</b>					
Eutrofia	61	67,0	10	71,4	0,9325*
Magreza	9	9,9	1	7,1	
Excesso de Peso	21	23,1	3	21,4	
Total	91	100	14	100	
<b>Diabetes Mellitus</b>					
Sim	15	16,5	2	14,3	0,5969***
Não	76	83,5	12	85,7	
Total	91	100	14	100	
<b>Circunferência da cintura</b>					
Com Risco para DC	30	40,5	4	30,8	0,7188*
Sem risco para DC	44	59,5	9	69,2	
Total	74	100	13	100	

Fonte: Protocolo de pesquisa;

\*Teste G; \*\* Qui quadrado; \*\*\*Teste Exato de Fisher

DC: Doenças Cardiovasculares

A classificação dos pacientes segundo o tipo de lipodistrofia mostrou que 40,0% eram lipoatróficos, 8,6% lipohipertróficos e 51,4% eram portadores da forma mista. A forma lipoatrófica foi mais frequente nos homens do que nas mulheres ( $p < 0,05$ ), conforme ilustra a Tabela 5. Não houve diferença estatística quando comparado os pacientes com e sem dislipidemia (Tabela 6).

**Tabela 5:** Distribuição dos pacientes em relação à classificação da síndrome lipodistrófica por sexo, Belém, 2010/2011.

Síndrome lipodistrófica	Amostra		Paciente HIV+				<i>p valor</i>
	N	%	Masculino		Feminino		
			N	%	n	%	
<b>Lipoatrófica</b>							
Sim	42	40,0	32	47,8	10	26,3	
<b>Lipohipertrófica</b>							
Sim	9	8,6	3	4,4	6	15,8	0,0365*
<b>Mista</b>							
Sim	54	51,4	32	47,8	22	57,9	
<b>Total</b>	105	100	67	100	38	100	

Fonte: Protocolo de pesquisa;

\*Teste G; Confirmado com Qui Quadrado partição  $p=0,0152$  (Linha 2, coluna 2)

**Tabela 6:** Distribuição dos pacientes em relação à classificação da síndrome lipodistrófica segundo a dislipidemia, Belém, 2010/2011.

Síndrome lipodistrófica	Paciente HIV				<i>p valor</i>
	Com dislipidemia		Sem dislipidemia		
	n	%	n	%	
<b>Lipoatrófica</b>					
Sim	37	40,7	5	35,7	
<b>Lipohipertrófica</b>					
Sim	7	7,7	2	14,3	0,7558*
<b>Mista</b>					
Sim	47	51,6	7	50,0	
<b>Total</b>	91	100	14	100	

Fonte: Protocolo de pesquisa

\*Teste G

Os pacientes possuíam tempo de diagnóstico de  $9,53 \pm 5,18$  anos e tempo de TARV de  $8,55 \pm 9,43$  anos, CD4+ de  $620,41 \pm 500,20$  células/mm<sup>3</sup> e carga viral de  $684,53 \pm 1677,02$  cópias/mL. Ressalta-se que 60,9% dos pacientes apresentaram carga viral indetectável.

A distribuição das classes da TARV demonstrou que grande parte dos pacientes fazia uso nos seus esquemas de: ITRNs e ITRNNs (44,2%) e ITRNs e IP (43,3%), conforme ilustra a Tabela 7. Observa-se que a maioria (54,5%) dos pacientes fazia uso de IP.

**Tabela 7:** Terapia antirretroviral utilizada pelos pacientes HIV positivos, Belém 2010/2011.

<b>Classe dos antirretrovirais</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
ITRN, IP	45	43,3
ITRN, IP, IF	1	1,0
ITRN, IP,I	1	1,0
ITRN, ITRNN	46	44,2
ITRN, ITRNN, IP	5	4,8
ITRN, IP, II	1	1,0
ITRN, II	1	1,0
ITRNN, IP	4	3,7

Fonte: protocolo de pesquisa

Legenda: ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo; IP = inibidor da protease; IF: inibidor de fusão; II: inibidor de integrase

A avaliação do consumo alimentar foi aplicada em 102 pacientes HIV positivos, pois três pacientes recusaram-se a responder as questões sobre o protocolo de frequência alimentar.

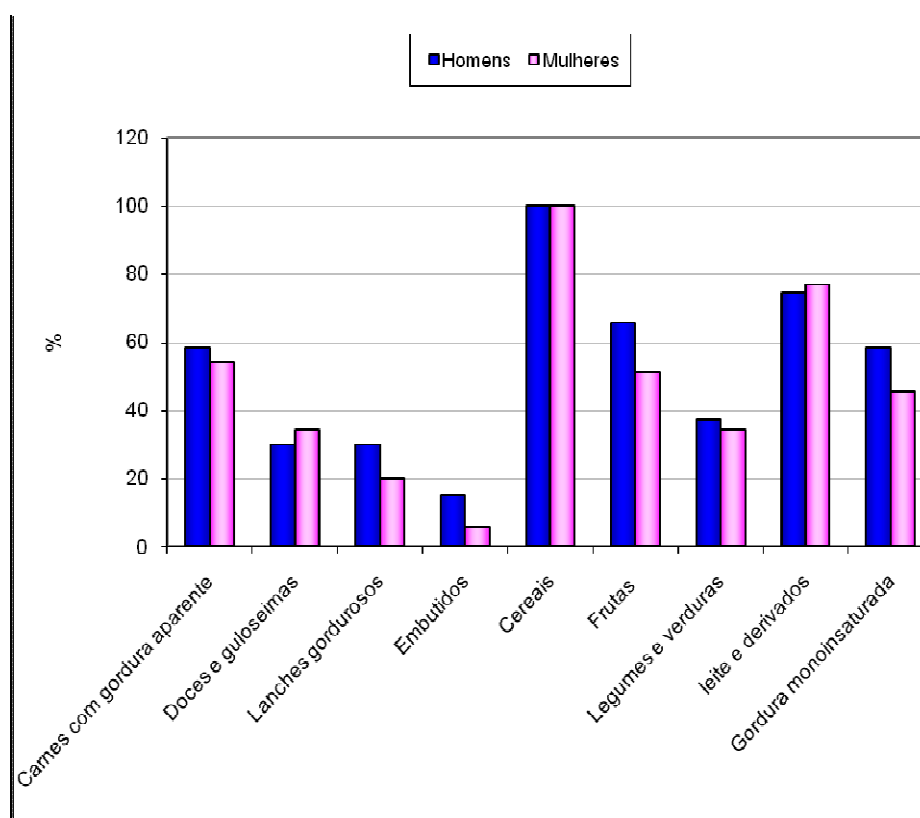
Observou-se que os alimentos como as frutas (60,8%), legumes e verduras (36,3%), leite e derivados (75,5%) eram consumidos, diariamente.

Foi verificado que 11,7% e 26,5% e 31,4% dos entrevistados consumiam alimentos embutidos, lanches gordurosos, doces e guloseimas respectivamente, duas vezes ou mais por semana. Foi observado que 56,9% e 53,9% dos pacientes tinham o hábito de consumir carnes com gordura aparente e gordura monoinsaturada, respectivamente.

No grupo dos cereais e tubérculos, verificou-se que o arroz era consumido, diariamente, por todos os pacientes, assim como a farinha de mandioca (tubérculo).

A análise do consumo alimentar revelou não haver diferença estatística entre os sexos (Figura 12).

**Figura 12:** Frequência alimentar dos pacientes HIV positivos por sexo, Belém 2010/2011.



Fonte: Protocolo de pesquisa

No que tange aos exames bioquímicos analisados dos pacientes HIV positivos, observaram-se que alguns pacientes apresentaram um discreto aumento dos níveis de colesterol total e LDL-c, enquanto que os níveis de triglicédeos encontraram-se elevados e os de HDL-c abaixo dos valores de referência. Quando analisado por sexo, verificou-se que as mulheres apresentaram valores maiores de LDL-c e os homens valores mais altos de triglicédeos ( $p < 0,05$ ), conforme é evidenciado na Tabela 8.

**Tabela 8:** Exames bioquímicos dos pacientes HIV positivos, segundo o sexo, Belém 2010/2011.

Exames bioquímicos	Paciente HIV+						
	Amostra		Masculino		Feminino		<i>P valor</i>
	M	DP	M	DP	M	DP	
Colesterol, mg/dl	191,1	51,9	187,8	50,0	196,8	55,5	
HDL-c, mg/dl	41,9	13,6	40,2	11,6	44,9	16,2	0,1354**
LDL-c, mg/dl	100,6	37,8	93,6	33,7	111,5	41,6	0,0266*
Triglicerídeos, mg/dl	238,9	247,3	284,7	288,5	158,2	113,8	0,0002**

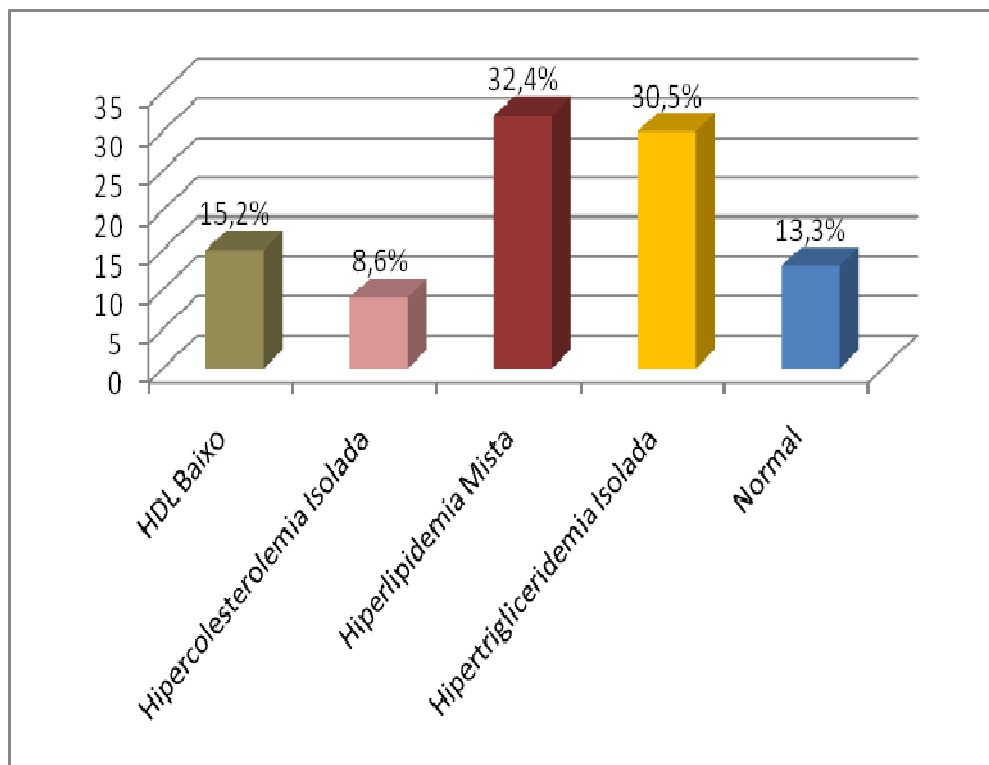
Fonte: Protocolo de pesquisa;

Legenda: M: média; DP: desvio padrão

\*Anova;\*\* Kruskal Wallis.

Em relação à classificação da dislipidemia observou que dos 105 pacientes analisados, 8,6% (n=9) dos pacientes apresentaram hipercolesterolemia isolada, 30,5% (n=32) hipertrigliceridemia isolada, 32,4% (n=34) hiperlipidemia mista, 15,2% (n=16) HDL- baixo e, apenas 13,3% (n=14) não apresentaram dislipidemia (Figura 13). Ressalta-se que 25,7% dos pacientes faziam uso de hipolipemiantes.

**Figura 13:** Classificação da dislipidemia dos pacientes HIV positivos, Belém 2010/2011.



Fonte: protocolo de pesquisa

Quanto aos exames bioquímicos dos pacientes HIV positivos (colesterol total e frações, triglicerídeos e glicose) verificou-se que houve diferença significativa quando comparado com a classificação da dislipidemia ( $p < 0,05$ ), conforme demonstra a Tabela 9, evidenciando que os pacientes foram classificados de forma adequada quanto à dislipidemia.

A análise da frequência alimentar dos pacientes HIV positivos ( $n=102$ ) em relação a classificação da dislipidemia não revelou diferença estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ), conforme mostra a Tabela 10.

**Tabela 9:** Comparação dos exames bioquímicos dos pacientes HIV positivos em relação à classificação da dislipidemia, Belém 2010/2011.

Paciente HIV+	Classificação da dislipidemia										<i>P valor*</i>
	Hiperlipidemia		Hipercolesterolemia		Hipertrigliceridemia		HDL-Baixo		Normal		
	Mista		Isolada		Isolada						
Exames bioquímicos	M	DP	M	DP	M	DP	M	DP	M	DP	
Colesterol, mg/dl	239,3	45,7	226,8	19,0	164,4	24,9	154,6	30,3	153,8	40,8	0,0000
HDL-c, mg/dl	41,9	11,3	50,1	11,1	36,4	9,1	35,0	7,3	59,7	19,1	0,0000
LDL-c, mg/dl	121,1	40,1	143,5	32,9	85,0	22,6	93,5	24,7	73,1	35,9	0,0000
Triglicerídeos, mg/dl	379,1	367,8	109,9	33,6	252,0	127,4	104,7	24,4	105,1	30,8	0,0000

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Legenda: M: Média; DP: Desvio Padrão

\*Teste Kruskal Wallis



**Tabela 10:** Frequência alimentar dos pacientes HIV positivos em relação à classificação da dislipidemia, Belém 2010/2011.

Alimentos	Classificação da dislipidemia												<i>P valor*</i>
	Amostra		1		2		3		4		5		
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
	102	100%	15	100	9	100	33	100	31	100	14	100	
<b>Carnes com gordura aparente</b>													
Sim	58	56,9	10	66,7	6	66,7	18	54,5	15	48,4	9	64,3	0,7043
Não	44	43,1	5	33,3	3	33,3	15	45,5	16	51,6	5	35,7	
<b>Doces e guloseimas</b>													
Sim ( $\geq 2$ x semana)	32	31,4	7	46,7	4	44,4	12	36,4	4	12,9	5	35,7	0,0886
Não (<2 x semana)	70	68,6	8	53,3	5	55,6	21	63,6	27	87,1	9	64,3	
<b>Embutidos</b>													
Sim ( $\geq 2$ x semana)	12	11,8	2	13,3	2	22,2	3	9,1	4	12,9	1	7,1	0,8641
Não (<2 x semana)	90	88,2	13	86,7	7	77,8	30	90,9	27	87,1	13	92,9	
<b>Lanches Gordurosos</b>													
Sim ( $\geq 2$ x semana)	27	26,5	4	26,7	2	22,2	12	36,4	8	25,8	1	7,1	0,3039
Não (<2 x semana)	75	73,5	11	73,3	7	77,8	21	63,6	23	74,2	13	92,9	
<b>Leite e derivados</b>													
Sim (diário)	77	75,5	11	73,3	8	88,9	23	69,7	23	74,2	12	85,7	0,6586
Não (diário)	25	24,5	4	26,7	1	11,1	10	30,3	8	25,8	2	14,3	
<b>Cereais</b>													
Sim (diário)	102	100	15	100	9	100	33	100	31	100	14	100	-

**Legumes e  
Verduras**

Sim (diário)	37	36,3	5	33,3	3	33,3	10	30,3	14	45,2	5	35,7	0,7887
Não (diário)	65	63,7	10	66,7	7	66,7	23	69,7	17	54,8	9	64,3	

**Frutas**

Sim (diário)	62	60,8	8	53,3	6	66,7	19	57,6	22	71,0	7	50,0	0,6297
Não (diário)	49	39,2	7	46,7	3	33,3	14	42,4	9	29,0	7	50,0	

**Gordura****Monoinsaturada**

Sim ( $\geq 5$ x semana)	55	53,9	7	46,7	6	66,7	18	54,5	17	54,8	7	50	0,9121
Não ( $< 5$ x semana)	47	46,1	8	53,3	3	33,3	15	45,5	14	45,2	7	50	

Fonte: Protocolo de pesquisa

Legenda: 1- HDL- baixo; 2- Hipercolesterolemia isolada; 3- Hiperlipidemia mista; 4- Hipertrigliceridemia isolada; 5- Paciente sem dislipidemia.

\* Teste G

## 6.2 ANÁLISE DOS POLIMORFISMOS DA APOA5

Foram estudados nos pacientes HIV positivos e negativos a presença dos polimorfismos da APOA5, mais especificamente APOA5 rs619054 e os haplótipos da APOA5\*2 (SNP1-rs2266788 e SNP3-rs662799) e a APOA5\*3 (S19W-rs3135506). É importante ressaltar que 62,9% dos pacientes HIV positivos apresentaram hipertrigliceridemia.

A comparação dos polimorfismos entre a população HIV positiva e a população HIV negativa mostrou que todos os polimorfismos estiveram mais frequente na população HIV positiva, contudo, somente os polimorfismos rs662799 e rs2266788 apresentaram diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) (Tabela 11).

**Tabela 11:** Comparação dos pacientes HIV positivos e negativos em relação aos polimorfismos da APOA5, Belém 2010/2011.

Paciente		HIV Positivo		HIV Negativo		<i>P valor</i>
NCBI referencia	Genótipo	N (105)	%	N (105)	%	
<b>Apo gene cluster</b> rs619054	CC	81	77,1	79	75,2	0,4105*
	TC	20	19,0	25	23,8	
	TT	4	3,9	1	1,0	
rs662799	TT	71	67,6	86	81,9	0,0081**
	TC	25	23,8	18	17,1	
	CC	9	8,6	1	1,0	
rs2266788	TT	77	73,3	91	86,7	0,0348***
	CT	26	24,8	14	13,3	
	CC	2	1,9	0	0,0	
rs3135506	GG	64	61,0	78	74,3	0,0833*
	CG	35	33,3	25	23,8	
	CC	6	5,7	2	1,9	

Fonte: Protocolo de pesquisa

\*Teste G; \*\*Test G; Confirmado pela análise de resíduo do Qui-quadrado, linha 3, nível  $\alpha 0,01=2,576$ ;\*\*\*Test G; Confirmado pela análise de resíduo do Qui-Quadrado, linha 2: 2,59, nível  $\alpha 0,01=2,576$

Na comparação dos pacientes HIV positivos e negativos quanto à estimação de parâmetros dos polimorfismos da APOA5, segundo a Lei de Hardy Weinberg, observou-se que as frequências gênicas dos alelos dos rs619054, rs2266788, rs3135506 encontraram-se em harmonia. Por outro lado, o polimorfismo rs662799 não apresentou equilíbrio entre seus alelos ( $p < 0,05$ ) nos pacientes HIV positivos (Tabela 12).

**Tabela 12:** Estimação de parâmetros dos polimorfismos da APOA5, segundo a Lei de Hardy Weinberg, Belém 2010/2011.

Paciente		HIV Positivo			HIV Negativo		
NCBI SNP referencia	Genótipo	N(105)	%	<i>P valor*</i>	N(105)	%	<i>P valor*</i>
<b>Apo gene cluster</b> rs619054	CC	81	77,1	0,0716	79	75,2	0,5216
	TC	20	19,0		25	23,8	
	TT	4	3,9		1	1,0	
rs662799	TT	71	67,6	0,0059	86	81,9	0,9570
	TC	25	23,8		18	17,1	
	CC	9	8,6		1	1,0	
rs2266788	TT	77	73,3	0,9094	91	86,7	0,4642
	CT	26	24,8		14	13,3	
	CC	2	1,9		0	0	
rs3135506	GG	64	61,0	0,6774	78	74,3	0,9984
	CG	35	33,3		25	23,8	
	CC	6	5,7		2	1,9	

Fonte: Protocolo de pesquisa

\*Lei de Hardy Weinberg

A estimativa dos alelos, segundo a Lei de Hardy Weinberg (Tabela 13), mostrou que os alelos raros T, C, C e C dos polimorfismos estudados rs619054, rs662799, rs226678 e rs3135506, respectivamente, foram mais frequentes nos pacientes HIV positivos.

**Tabela 13:** Estimativa dos alelos da APOA5, segundo a Lei de Hardy Weinberg, Belém 2010/2011.

Paciente		HIV Positivo	HIV Negativo
NCBI SNP referência	Genótipo	%	%
<b>Apo gene cluster</b>	C	86,67	87,14
	T	13,33	12,86
rs619054	T	79,52	90,48
	C	20,48	9,52
rs662799	T	85,71	93,33
	C	14,29	6,67
rs2266788	G	77,62	86,19
	C	22,38	13,81

Fonte: Protocolo de pesquisa;

Legenda: %: porcentagem

A distribuição dos polimorfismos da APOA5 nos pacientes HIV positivos, apresentado na Tabela 14, mostra que os alelos raros dos polimorfismos estudados (rs619054, rs662799, rs2266788 e rs313550) estavam presentes em 22,9%, 32,4%, 26,7% e 39,0%, respectivamente, nos pacientes HIV positivos, sem diferença estatística entre os sexos.

**Tabela 14:** Distribuição dos polimorfismos da APOA5 dos pacientes HIV positivos, segundo sexo. Belém 2010/2011.

Paciente		HIV positivo			<i>P valor</i>
NCBI SNP referência	Genótipo	Amostra N ( %)	Sexo	Sexo	
			Masculino n (%)	Feminino n (%)	
<b>Apo gene cluster</b>					
rs619054	CC	81 (77,1)	54 (80,6)	27 (71,1)	0,5592*
	TC	20 (19,0)	11 (16,4)	9 (23,7)	
	TT	4 (3,9)	2 (3,0)	2 (5,2)	
rs662799	TT	71 (67,6)	44 (65,6)	27 (71,1)	0,5855*
	TC	25 (23,8)	18 (26,9)	7 (18,4)	
	CC	9 (8,6)	5 (7,5)	4 (10,5)	
rs2266788	TT	77 (73,3)	48 (71,6)	29 (76,3)	0,7807*
	CT	26 (24,8)	18 (26,9)	8 (21,1)	
	CC	2 (1,9)	1 (1,5)	1 (2,6)	
rs3135506	GG	64 (61,0)	39 (58,2)	25 (65,8)	0,7532*
	CG	35 (33,3)	24 (35,8)	11(28,9)	
	CC	6 (5,7)	4 (6,0)	2 (5,3)	
Total		105 (100)	67(100)	38(100)	

Fonte: Protocolo de pesquisa;

\*Teste G

A comparação da distribuição dos polimorfismos da APOA5 entre os pacientes HIV positivos, com e sem hipertrigliceridemia isolada revelou que entre os polimorfismos estudados somente o rs3135506 apresentou diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ) entre os grupos estudados (Tabela 15).

**Tabela 15:** Distribuição dos polimorfismos da APOA5 dos pacientes HIV positivos em relação à hipertrigliceridemia isolada, Belém 2010/2011.

Paciente HIV+		Hipertrigliceridemia Isolada		<i>P valor*</i>
NCBI SNP referência	Genótipo	Sim	Não	
		n (%)	n (%)	
<b>Apo gene cluster</b>				
rs619054	CC	23 (71,9)	58 (79,5)	0,1994
	TC	6 (18,8)	14 (19,2)	
	TT	3 (9,4)	1 (1,4)	
rs662799	TT	24 (75)	47 (64,4)	0,3259
	TC	7 (21,9)	18 (24,7)	
	CC	1 (3,1)	8 (11)	
rs2266788	TT	28 (87,5)	49 (67,1)	0,0818
	CT	4 (12,5)	22 (30,1)	
	CC	0 (0,0)	2 (2,7)	
rs3135506	GG	14 (43,8)	50 (68,5)	0,0349
	CG	14 (43,8)	21 (28,8)	
	CC	4 (12,5)	2 (2,7)	
<b>Total</b>		<b>32 (100)</b>	<b>73(100)</b>	

Fonte: Protocolo de pesquisa

\*Teste G. Confirmado pelo Qui Quadrado Partição, linha3, coluna2,  $p = 0,0473$

A análise da distribuição dos polimorfismos segundo os níveis de triglicerídeos em pacientes HIV positivos que não usavam hipolipemiante (74,3%; n=78); indicou não haver diferença na média dos níveis de triglicerídeos entre o alelo selvagem e os alelos raros, nos diversos genótipos estudados (Tabela 16).

**Tabela 16:** Níveis séricos de triglicerídeos de pacientes HIV positivos sem uso de hipolipemiante, segundo os polimorfismos da APOA5, Belém 2010/2011.

Paciente		Níveis Séricos de Triglicerídeos		
NCBI SNP referência	Genótipo	Média	DP	<i>P valor</i>
<b>Apo gene cluster</b>				
rs619054	CC	207,8	128,4	0,6337*
	TC	231,1	111,2	
	TT	183,2	15,8	
rs662799	TT	207,3	119,3	0,8946**
	TC	222,2	132,5	
	CC	199,7	71,3	
rs2266788	TT	204,5	114,5	0,4658**
	CT	229,1	136,3	
	CC	0,0	0,0	
rs3135506	GG	207,2	142,1	0,1960*
	CG	224,0	57,5	
	CC	204,0	84,5	

Fonte: Protocolo de pesquisa

DP: Desvio Padrão; \*Teste de Kruskal-Wallis \*\*Anova



A Tabela 17 apresenta os dados da distribuição dos polimorfismos da APOA5 nos pacientes HIV positivos com e sem HDL-c baixo. Observou-se que os alelos raros dos rs619054 e rs2266788 foram menos frequentes nos pacientes com HDL-c baixo, e que os alelos do rs3135506 e rs662799 apresentaram maior frequência, embora sem significância estatística.

**Tabela 17:** Distribuição dos polimorfismos da APOA5, segundo HDL -c baixo em pacientes HIV positivos, Belém 2010/2011.

Paciente HIV+		HDL baixo		<i>P valor*</i>
NCBI SNP referencia	Genótipo	Sim	Não	
		n (%)	n (%)	
<b>Apo gene cluster</b>				
rs619054	CC	15 (93,8)	66 (74,2)	0,1760
	TC	1 (6,2)	19 (21,3)	
	TT	0 (0,0)	4 (4,5)	
rs662799	TT	11 (68,7)	60 (67,4)	0,2505
	TC	2 (12,5)	23 (25,8)	
	CC	3 (18,8)	6 (6,8)	
rs2266788	TT	12 (75,0)	65 (73,0)	0,7739
	CT	4 (25,0)	22 (24,7)	
	CC	0 (0,0)	2 (2,3)	
rs3135506	GG	9 (56,3)	55 (61,8)	0,9247
	CG	6 (37,5)	29 (32,6)	
	CC	1 (6,2)	5 (5,6)	
<b>Total</b>		<b>16 (100)</b>	<b>89 (100)</b>	

Fonte: Protocolo de pesquisa

\*Teste G

A análise das médias dos níveis séricos de HDL-c em pacientes que não usavam hipolipemiante em relação aos polimorfismos da APOA5 indica que os níveis médios de HDL-c foram menores para os alelos raros homozigotos dos rs619054, rs662799 e rs3135506, embora sem diferença estatística significativa (Tabela18).

**Tabela 18:** Níveis séricos de HDL-c de pacientes HIV positivos sem uso de hipolipemiante, segundo os polimorfismos da APOA5, Belém 2010/2011.

Paciente HIV +				
NCBI SNP referencia	Genótipo	Níveis Séricos de HDL		<i>P valor</i>
		Média	DP	
<b>Apo gene cluster</b>				
rs619054	CC	42,7	12,3	0,2106*
	TC	47,6	22,7	
	TT	33,2	2,2	
rs662799	TT	44,8	15,9	0,2416**
	TC	41,4	12,6	
	CC	30,3	7,6	
rs2266788	TT	43,4	15,9	0,8053**
	CT	42,3	12,5	
	CC	0,0		
rs3135506	GG	44,7	17,1	0,8680*
	CG	40,8	9,2	
	CC	38,6	12,4	

Fonte: Protocolo de pesquisa

DP: Desvio Padrão; \*Teste de Kruskal-Wallis \*\*Anova

A distribuição dos polimorfismos da APOA5 nos pacientes HIV positivos, com e sem hiperlipidemia mista mostrou que os alelos raros CC dos respectivos rs2266788 e rs662799 apresentaram-se mais frequentes nos pacientes com este tipo de dislipidemia. Por outro lado, os alelos raros TT e CC dos respectivos rs619054 e rs3135506 foram menos frequente, muito embora sem significância estatística (Tabela 19).

**Tabela 19:** Distribuição dos polimorfismos da APOA5 dos pacientes HIV positivos em relação à hiperlipidemia mista, Belém 2010/2011.

Paciente NCBI SNP referência	Genótipo	Hiperlipidemia Mista		<i>P valor</i>
		Sim n (%)	Não n (%)	
<b>Apo gene cluster</b>				
rs619054	CC	25 (73,6)	56 (78,9)	0,7247*
	TC	8 (23,5)	12 (16,9)	
	TT	1 (2,9)	3 (4,2)	
rs662799	TT	20 (58,8)	51 (71,8)	0,2652*
	TC	9 (26,5)	16 (22,5)	
	CC	5 (14,7)	4 (5,6)	
rs2266788	TT	21 (61,7)	56 (78,9)	0,0589*
	CT	11 (32,4)	15 (21,1)	
	CC	2 (5,9)	0 (0)	
rs3135506	GG	23 (67,6)	41 (57,7)	0,0913*
	CG	11 (32,4)	24 (33,8)	
	CC	0 (0,0)	6 (8,5)	
<b>Total</b>		<b>34 (100)</b>	<b>71 (100)</b>	

Fonte: Protocolo de pesquisa

\*Teste G

A análise da regressão logística múltipla para **presença de hipertrigliceridemia** nos pacientes HIV positivos em relação às principais variáveis de fatores de risco modificáveis e não modificáveis observou-se que o sexo masculino e o polimorfismo rs619054 apresentaram-se como fator de risco para a presença da hipertrigliceridemia ( $p < 0,05$ ), conforme ilustra a Tabela 20 e 21.

**Tabela 20:** Regressão logística múltipla para a **presença de hipertrigliceridemia** nos pacientes HIV positivos, em relação às principais variáveis de fatores de risco modificáveis e não modificáveis, Belém 2010/2011.

<b>Variável</b>	<b>Razão de chance</b>	<b>IC 95%</b>		<b>P valor</b>
Alteração da glicose	0.6012	0.1759	2.0554	0.4172
Dislipidemia familiar	0.6072	0.2147	1.7173	0.3469
Estado nutricional	1.5305	0.4308	5.4374	0.5105
Idade	1.0510	0.9855	1.1208	0.1298
Inibidor de protease	0.6966	0.2478	1.9587	0.4931
Lipohipertrofia	0.7187	0.2468	2.0924	0.5446
rs2266788 (CT+CC)	0.2592	0.0192	3.4980	0.3092
rs3135506(CG+CC)	2.7205	0.8713	8.4944	0.0849
rs619054 (TC+TT)	<u>4.5372</u>	<u>1.0789</u>	<u>19.0817</u>	<u>0.0391</u>
rs662799(TC+CC)	6.0214	0.4780	75.8491	0.1649
Sedentarismo	0.9707	0.3076	3.0631	0.9596
Sexo	<u>8.5903</u>	<u>2.7364</u>	<u>26.9675</u>	<u>0.0002</u>
Tempo de TARV	1.0789	0.9506	1.2244	0.2396

Fonte: Protocolo de pesquisa

**Tabela 21:** Regressão logística múltipla para a **presença de hipertrigliceridemia** nos pacientes HIV positivos, em relação ao sexo, idade, frequência alimentar e os polimorfismos estudados, Belém 2010/2011.

<b>Variável</b>	<b>Razão de chance</b>	<b>IC 95%</b>		<b>P valor</b>
Carne ou frango com gordura aparente	0.4938	0.1779	1.3709	0.1756
Embutidos	0.4888	0.1080	2.2131	0.3529
Frutas	0.4114	0.0656	2.5794	0.3430
Gordura monoinsaturada	0.8021	0.2749	2.3405	0.6866
Idade	1.0415	0.9841	1.1023	0.1600
Lanche gordurosos	2.2987	0.7157	7.3835	0.1621
Leite e derivados	1.9633	0.2240	17.2112	0.5425
Legumes e verduras	0.8487	0.2199	3.2750	0.8117
rs2266788 (CT+CC)	0.4851	0.0357	6.5963	0.5870
rs3135506(CG+CC)	2.1941	0.7305	6.5901	0.1614
rs619054 (TC+TT)	<u>4.4599</u>	<u>1.1158</u>	<u>17.8269</u>	<u>0.0344</u>
rs662799(TC+CC)	3.1603	0.2434	41.0409	0.3791
Sexo	<u>9.0501</u>	<u>3.0245</u>	<u>27.0804</u>	<u>0.0001</u>

Fonte: Protocolo de pesquisa

A análise da regressão logística múltipla para **presença de hipertrigliceridemia isolada** nos pacientes HIV positivos em relação às principais variáveis de fatores de risco modificáveis e não modificáveis, permitiu-se observar que o sexo masculino e os polimorfismos rs3135506(CG+CC), rs619054 (TC+TT) e rs662799(TC+CC) se apresentaram como fatores de risco para a presença da hipertrigliceridemia isolada ( $p < 0,05$ ). Por outro lado, o polimorfismo rs2266788 (CT+CC) apresentou-se como fator de proteção, segundo demonstra a Tabela 22.

**Tabela 22:** Regressão logística múltipla para a **presença de hipertrigliceridemia isolada** nos pacientes HIV positivos, em relação às principais variáveis de fatores de risco modificáveis e não modificáveis, Belém 2010/2011.

<b>Variável</b>	<b>Razão de chance</b>	<b>de</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P valor</b>
Alteração da glicose	0.4850	0.1113	2.1134	0.3353
Dislipidemia familiar	0.3012	0.0816	1.1124	0.0718
Estado nutricional	1.7252	0.4205	7.0785	0.4490
Etilismo	2.8144	0.8826	8.9747	0.0803
Idade	0.9336	0.8623	1.0108	0.0899
Inibidor de protease	0.5939	0.1919	1.8377	0.3659
Lipohipertrofia	2.2994	0.6711	7.8783	0.1851
rs2266788 (CT+CC)	<u>0.0717</u>	<u>0.0073</u>	<u>0.7080</u>	<u>0.0241</u>
rs3135506(CG+CC)	<u>6.0766</u>	<u>1.6401</u>	<u>22.5135</u>	<u>0.0069</u>
rs619054 (TC+TT)	<u>4.8977</u>	<u>1.1564</u>	<u>20.7429</u>	<u>0.0310</u>
rs662799(TC+CC)	<u>9.5518</u>	<u>1.2007</u>	<u>75.9850</u>	<u>0.0329</u>
Sedentarismo	0.4727	0.1452	1.5388	0.2134
Sexo	<u>5.4766</u>	<u>1.4417</u>	<u>20.8044</u>	<u>0.0125</u>
Tempo de TARV	1.0718	0.9258	1.2410	0.3534

Fonte: Protocolo de pesquisa

Quando realizado a regressão logística múltipla para a **presença de hipertrigliceridemia isolada** nos pacientes HIV positivos, em relação ao sexo, frequência alimentar e os polimorfismos estudados, verificou-se que o sexo masculino e o polimorfismo rs3135506(CG+CC) apresentaram diferença estatística (Tabela 23).

**Tabela 23:** Regressão logística múltipla para a **presença de hipertrigliceridemia isolada** nos pacientes HIV positivos, em relação ao sexo, frequência alimentar e os polimorfismos estudados, Belém 2010/2011.

<b>Variável</b>	<b>Razão de chance</b>	<b>IC 95%</b>		<b>P valor</b>
Carne ou frango com gordura aparente	0.5897	0.2066	1.6829	0.3236
Embutidos	0.8555	0.1742	4.2024	0.8476
Frutas	1.0105	0.1437	7.1039	0.9916
Gordura monoinsaturada	1.0212	0.3327	3.1349	0.9707
Lanches gordurosos	0.9966	0.3133	3.1700	0.9955
Leite e derivados	1.7703	0.1883	16.6438	0.6174
Legumes e verduras	0.4778	0.1412	1.6167	0.2350
rs2266788 (CT+CC)	0.2758	0.0277	2.7436	0.2718
rs3135506(CG+CC)	<u>3.1072</u>	<u>1.0000</u>	<u>9.6541</u>	<u>0.0500</u>
rs619054 (TC+TT)	3.5319	0.9290	13.4280	0.0640
rs662799(TC+CC)	2.0610	0.2332	18.2168	0.5154
Sexo	<u>6.3481</u>	<u>1.7353</u>	<u>23.2232</u>	<u>0.0052</u>

Fonte: Protocolo de pesquisa

A Tabela 24 e 25 mostra a análise da regressão logística múltipla para **presença de hiperlipidemia mista** nos pacientes HIV positivos em relação às principais variáveis de fatores de risco modificáveis e não modificáveis, demonstrando que a idade apresentou-se como fator de risco para a presença de hiperlipidemia mista ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 24:** Regressão logística múltipla para a **presença de hiperlipidemia mista** nos pacientes HIV positivos, em relação às principais variáveis de fatores de risco modificáveis e não modificáveis, Belém 2010/2011.

<b>Variável</b>	<b>Razão de chance</b>	<b>IC 95%</b>		<b>P valor</b>
Alteração da glicose	1.2118	0.4061	3.6163	0.7306
Dislipidemia familiar	1.3498	0.5035	3.6183	0.5510
Estado nutricional	1.4273	0.4385	4.6459	0.5546
Etilismo	0.3652	0.1269	1.0509	0.0618
Idade	<u>1.0692</u>	<u>1.0037</u>	<u>1.1390</u>	<u>0.0380</u>
Inibidor de protease	1.6249	0.6023	4.3834	0.3377
Lipohipertrofia	0.4219	0.1471	1.2098	0.1084
rs2266788 (CT+CC)	5.3347	0.4634	61.4165	0.1793
rs3135506(CG+CC)	0.6652	0.2223	1.9904	0.4660
rs619054 (TC+TT)	0.8142	0.2437	2.7202	0.7384
rs662799(TC+CC)	0.4142	0.0371	4.6257	0.4740
Sedentarismo	1.3421	0.4398	4.0954	0.6053
Sexo	1.6759	0.5567	5.0457	0.3585
Tempo de TARV	1.0631	0.9421	1.1997	0.3209

Fonte: Protocolo de pesquisa



**Tabela 25:** Regressão logística múltipla para a **presença de hiperlipidemia mista** nos pacientes HIV positivos, em relação ao sexo, idade, frequência alimentar e os polimorfismos estudados, Belém 2010/2011.

<b>Variável</b>	<b>Razão de chance</b>	<b>IC 95%</b>		<b>P valor</b>
Carne ou frango com gordura aparente	0.8691	0.3224	2.3431	0.7816
Embutidos	0.1959	0.0291	1.3185	0.0938
Frutas	0.2243	0.0410	1.2266	0.0846
Gordura monoinsaturada	0.6672	0.2404	1.8522	0.4373
Idade	<u>1.0703</u>	<u>1.0126</u>	<u>1.1312</u>	<u>0.0162</u>
Lanches gordurosos	2.4798	0.8340	7.3730	0.1024
Leite e derivados	2.3289	0.2891	18.7597	0.4271
Legumes e verduras	2.2695	0.6116	8.4217	0.2206
rs2266788 (CT+CC)	4.4684	0.2466	80.9738	0.3112
rs3135506(CG+CC)	0.7488	0.2489	2.2529	0.6067
rs619054 (TC+TT)	1.3755	0.3902	4.8488	0.6199
rs662799(TC+CC)	0.7854	0.0445	13.8735	0.8690
Sexo	2.0221	0.7150	5.7193	0.1844

Fonte: Protocolo de pesquisa

Observa-se que na análise da regressão logística múltipla para **a presença de HDL-c baixo** nos pacientes HIV positivos, em relação às principais variáveis de fatores de risco modificáveis e não modificáveis foi verificado que o sexo masculino e a idade apresentaram-se como fator de proteção para níveis baixos de HDL-c, segundo ilustra a Tabela 26 e 27.

**Tabela 26:** Regressão logística múltipla para **a presença de HDL-c baixo** nos pacientes HIV positivos, em relação às principais variáveis de fatores de risco modificáveis e não modificáveis, Belém 2010/2011.

<b>Variável</b>	<b>Razão de chance</b>	<b>IC 95%</b>		<b>P valor</b>
Alteração da glicose	2.6808	0.2922	24.5944	0.3832
Dislipidemia familiar	0.5003	0.1002	2.4992	0.3988
Estado nutricional	0.1621	0.0138	1.9036	0.1477
Etilismo	0.8381	0.1561	4.4985	0.8368
Idade	<u>0.8963</u>	<u>0.8073</u>	<u>0.9951</u>	<u>0.0402</u>
Inibidor de protease	3.8012	0.6859	21.0663	0.1264
Lipohipertrofia	1.6405	0.3129	8.6007	0.5582
rs2266788 (CT+CC)	4.0633	0.1293	127.6832	0.4254
rs3135506(CG+CC)	0.8338	0.1512	4.5988	0.8347
rs619054 (TC+TT)	0.0751	0.0044	1.2846	0.0739
rs662799(TC+CC)	0.3420	0.0155	7.5624	0.4970
Sedentarismo	2.9113	0.4623	18.3354	0.2551
Sexo	<u>0.0435</u>	<u>0.0061</u>	<u>0.3084</u>	<u>0.0017</u>
Tempo de TARV	0.9016	0.7288	1.1155	0.3404

Fonte: Protocolo de pesquisa

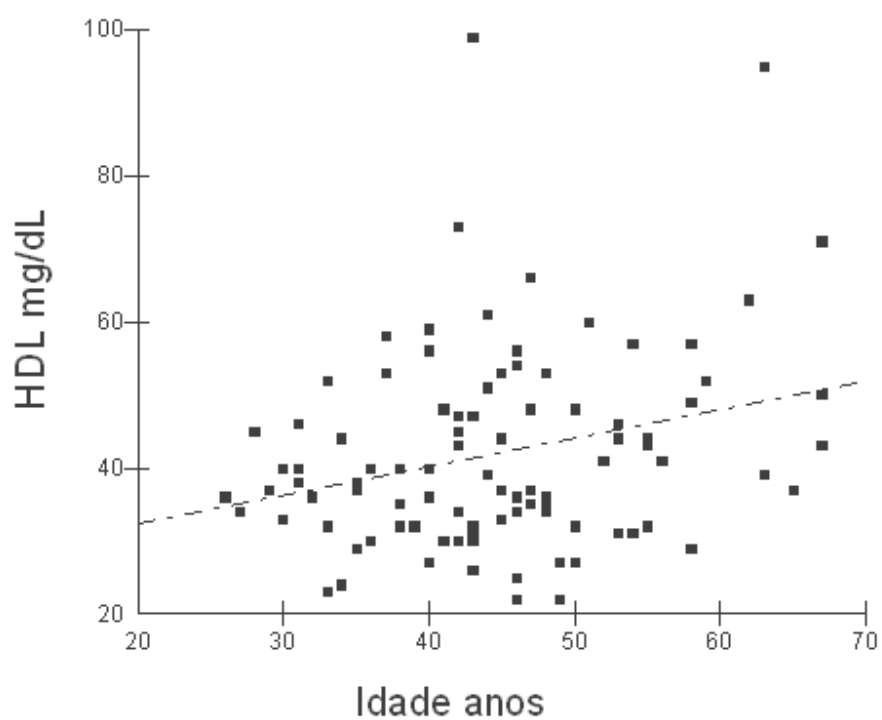
**Tabela 27:** Regressão logística múltipla para a **presença de HDL-c baixo** nos pacientes HIV positivos, em relação ao sexo, frequência alimentar e os polimorfismos estudados, Belém 2010/2011.

<b>Variável</b>	<b>Razão de chance</b>	<b>IC 95%</b>	<b><i>P</i> valor</b>	
Carne ou frango com gordura aparente	1.7851	0.3656	8.7159	0.4738
Embutidos	4.1624	0.5091	34.0302	0.1834
Frutas	1.9833	0.1777	22.1405	0.5780
Gordura monoinsaturada	0.4825	0.0931	2.5005	0.3853
Idade	<u>0.9011</u>	<u>0.8199</u>	<u>0.9903</u>	<u>0.0306</u>
Lanches gordurosos	1.2295	0.2205	6.8569	0.8137
Leite e derivados	0.1537	0.0119	1.9794	0.1509
Legumes e verduras	16.0240	0.7144	359.4152	0.0805
rs2266788 (CT+CC)	0.0629	0.0018	2.1656	0.1255
rs3135506(CG+CC)	2.5919	0.5350	12.5562	0.2368
rs619054 (TC+TT)	0.1244	0.0114	1.3606	0.0877
rs662799(TC+CC)	10.8248	0.4514	259.5966	0.1418
Sexo	<u>0.0472</u>	<u>0.0085</u>	<u>0.2639</u>	<u>0.0005</u>

Fonte: Protocolo de pesquisa

Observa-se que há uma relação significativa ( $p < 0,05$ ) entre os níveis séricos de HDL-c e a idade conforme ilustra a Figura 14.

**Figura 14:** Correlação entre os níveis séricos de HDL-c e idade dos pacientes HIV positivos, Belém 2010/2011.



Fonte: protocolo de Pesquisa

\*Correlação de Pearson,  $p=0,0064$ ,  $r=0,2708$

A Tabela 28 mostra a análise da presença dos polimorfismos estudados, e sua associação com hipertrigliceridemia nos pacientes HIV positivos, observando uma relação estatística significativa ( $p < 0,05$ ) entre presença dos polimorfismos e a presença da hipertrigliceridemia, ou seja, a chance de uma pessoa que possui esses polimorfismos é 5,32 vezes maior em desenvolver hipertrigliceridemia.

**Tabela 28:** A presença dos polimorfismos estudados e sua associação com hipertrigliceridemia nos pacientes HIV positivos, Belém 2010/2011.

Presença de Polimorfismo	Presença de Hipertrigliceridemia nos Pacientes HIV+		RC	IC 95%	P valor*
	Sim	Não			
	n	n			
SIM	76	25	5,32	19.983- 14.1634	0,0010
NÃO	8	14			

Fonte: Protocolo de pesquisa

Legenda: n: número de pacientes; % porcentagem, RC: Razão de Chance

\*Odds Ratio

A análise sobre a prevalência dos polimorfismos nos pacientes HIV positivos mostrou que o SNP rs3135506(CG+CC) foi o mais prevalente ( $n=41$ ; 39%), seguido pelo rs662799(TC+CC) e pelo o rs619054(TC+TT), estando presente em 34 (32,4%) e 24 (22,9%) pacientes, respectivamente.

Quando realizada as associações dos polimorfismos rs619054(TC+TT) e rs3135506 (CG+CC), observou-se uma maior frequência na forma isolada ( $n= 14$  e  $n=29$ , respectivamente).

O rs662799(TC+CC) apresentou uma associação com o rs2266788 (CT+CC), estando presente em 19 pacientes HIV positivos. O rs2266788 (CT+CC), por sua vez, não foi encontrado isolado, apresentando uma maior associação com rs662799(TC+CC), pois se apresentou sempre associado a este polimorfismo ( $n=28$ ), somado aos outros polimorfismos estudados (Quadro 13).

Ressalta-se que 22 pacientes HIV positivos não apresentaram associação entre os polimorfismos estudados.

**Quadro 13:** Associação dos polimorfismos estudados nos pacientes HIV positivos, Belém 2011/2011.

Associação dos polimorfismos estudados (SNP)	Número de pacientes HIV +
rs619054	14
rs619054,rs662799, rs2266788	4
rs619054, rs3135506	6
Total	24
rs662799	5
rs662799, rs2266788, rs3135506	5
rs662799, rs2266788, rs619054	4
rs662799, rs2266788	19
rs662799, rs3135506	1
Total	34
rs2266788	0
rs2266788,rs662799	19
rs2266788, rs662799, rs619054	4
rs2266788,rs662799, rs3135506	5
rs2266788,rs3135506	0
Total	28
rs3135506	29
rs3135506, rs662799,rs2266788	5
rs3135506, rs662799	1
rs3135506, rs619054	6
Total	41

Fonte: protocolo de pesquisa

Por meio da análise da presença dos polimorfismos estudados e sua associação com as formas clínicas da lipodistrofia nos pacientes HIV positivos, verificou-se que não houve associação estatística entre estas variáveis (Tabela 29 e 30).

**Tabela 29:** A presença dos polimorfismos estudados e sua associação com lipodistrofia nos pacientes HIV positivos, Belém 2010/2011.

Presença de Polimorfismo	Tipo de Lipodistrofia em Pacientes HIV positivos			<i>P valor*</i>
	Lipoatrófica	Lipohipertrófica	Mista	
	n	n	n	n
Sim	35	8	40	0,4149
Não	7	1	14	

Fonte: Protocolo de pesquisa

\*Test G

**Tabela 30:** Os polimorfismos estudados e sua associação com lipodistrofia nos pacientes HIV positivos, Belém 2010/2011.

Polimorfismos	Tipo de Lipodistrofia em Pacientes HIV positivos			<i>P valor*</i>
	Lipoatrofia	Lipohipertrófia	Mista	
	N	n	n	
rs619054(TC+TT)				
Sim	9	3	12	0,7620
Não	33	6	42	
rs662799(TC+CC)				
Sim	16	4	14	0,3405
Não	26	5	40	
rs2266788(CT+CC)				
Sim	14	4	10	0,1352
Não	28	5	44	
rs3135506(CG+CC)				
Sim	16	3	22	0,9052
Não	26	6	32	

Fonte: Protocolo de pesquisa

\*Test G

### 6.3 ANÁLISE DO POLIMORFISMO DA APOA1

Neste estudo não foi encontrado a presença do polimorfismo da apolipoproteína A1 (Lys<sub>107</sub>-0must<sub>2</sub>) nos pacientes HIV positivos e nos pacientes HIV negativos.



## 7 DISCUSSÃO

Não obstante a literatura relatar maior prevalência da síndrome lipodistrófica no sexo feminino, com risco de 2,5 vezes maior em relação ao masculino (GRINSPOON; CARR, 2005; DIEHL, 2008), os dados deste estudo encontraram maior prevalência no sexo masculino, com 63,8%. A análise segundo o tipo de lipodistrofia mostrou que a forma lipoatrófica foi maior nos homens, com diferenças estatísticas significativas ( $p < 0,05$ ) entre os sexos, discordando dos dados descritos por Diehl et al. (2008), que em análise dos pacientes HIV positivos observou a síndrome lipodistrófica em 68% no sexo feminino e 46% no sexo masculino, referindo as alterações mais comuns nas mulheres à forma mista (43%) e a lipohipertrofia abdominal (43%) e nos homens, à forma mista (42%) e a lipoatrofia periférica (35%).

Estudos tem demonstrado incidência cumulativa elevada de novos casos de lipoatrofia e/ou lipohipertrofia após o início da TARV (TSIODRAS et al., 2000; HEATH et al., 2002). Neste trabalho todos os pacientes eram portadores de lipodistrofia e estavam em uso contínuo de TARV por 8,5 ( $\pm 9,43$ ) anos, em média.

As condições socioeconômicas observadas neste estudo revelaram que 31,9% dos pacientes apresentaram ensino fundamental completo e incompleto e 47,3% ensino médio completo/incompleto, semelhantes aos estudos realizados por Curti et al (2010). Observou-se, ainda, que a maioria dos pacientes possuía renda mensal de até três salários mínimos. Ressalta-se que nossa casuística foi proveniente do serviço público de saúde. Esses dados reforçam a transição epidemiológica da AIDS, com aumento da prevalência na população de menor escolaridade e baixa renda (PARKE; CAMARGO et al., 2000).

Dentre os pacientes, muitos viviam de aposentadoria ou benefícios recebidos em função da doença. Essa situação social desfavorável do paciente somada à condição de portador de HIV e lipodistrofia parecem contribuir para a diminuição da sua autoestima junto à família e ao ambiente de trabalho, pois a lipodistrofia acarreta um problema estético, com grande impacto emocional para os pacientes. As pessoas com lipodistrofia se vêem mais afetadas na escala de mal estar emocional do que aquelas sem lipodistrofia, pois a pessoa se sente reconhecida como portador de HIV, pela sua aparência física com efeito estigmatizador (OETTE et al., 2002; SÁNCHEZ; GUITERA, 2004).

A distribuição dos pacientes quanto ao uso da TARV demonstrou que a maioria dos pacientes utilizava as classes de antirretrovirais: ITRNs e ITRNNs (44,2%) e ITRNs e IP (43,3%), refletindo as recomendações atuais para pacientes HIV positivos elaborado pela Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS (BRASIL, 2008a). No presente estudo, observou-se que a maioria dos pacientes (54,5%) fazia uso de IP. Estudos sugerem que mecanismos propostos para o surgimento da dislipidemia é a inibição da lipase lipoprotéica pelo IP, responsável pelo aumento do VLDL-c, através da relutância em hidrolizar os quilomícrons, resultando numa menor realização da depuração hepática de triglicérides (Mooser & Carr, 2001 apud Sprinz, 2010). Outra hipótese é que o IP possuiria a capacidade de inibir etapas do metabolismo lipídico ao se ligar a CRABP-1 e à proteína relacionada ao receptor de LDR-c, o que acarretaria em hiperlipidemia pela maior liberação de lipídeos na circulação. Em seguida, o IP ligado CRABP-1 levaria à redução do receptor de *9-cis retinoic acid* e à dimerização com o receptor ativado pelo PPAR-  $\gamma$ , que está envolvido tanto na apoptose dos adipócitos quanto na diferenciação destes (CARR et al., 1998 apud SPRINZ, 2010).

O uso da terapia antirretroviral melhorou a qualidade de vida, com aumento da sobrevivência dos pacientes soropositivos, entretanto, observou-se que provoca alterações metabólicas e modificações na distribuição da gordura corporal (SERRA, 2001; FARHI et al., 2008). De acordo com pesquisa de Guimarães et al. (2007), a distribuição da gordura na região intra-abdominal está associada com distúrbios metabólicos, neuroendócrinos e aumento na morbidade e mortalidade cardiovascular, supondo-se maior risco para a ocorrência de doenças e agravos não transmissíveis.

Aproximadamente dois terços da carga de doenças no país são provenientes das doenças crônicas não transmissíveis que apresentam etiologia multifatorial e compartilham vários fatores de riscos modificáveis (MALTA et al., 2006). Com o advento da TARV e seu acesso universal, a AIDS se tornou uma doença crônica e as infecções oportunistas que eram a principal causa de mortalidade dos pacientes, vem sendo substituídas pelas doenças cardiovasculares, uma vez que os pacientes vivem mais e conseqüentemente, convivem com os fatores de risco.

Dentre os fatores de risco estudados, ressalta-se o elevado consumo de bebida alcoólica, a alta frequência de sedentarismo, excesso de peso, consumo alimentar de risco, tabagismo e dislipidemia nos pacientes HIV positivos.

O etilismo encontrado neste estudo foi de 43,8%. Ressalta-se que consumo de bebida alcoólica acarreta inúmeros problemas para a saúde do indivíduo quanto para a sociedade, tendo como consequência o desencadeamento da hipertensão arterial e acidente vascular cerebral, câncer, absenteísmo, acidentes de trabalho e de transporte, e episódios de violência (BARROS et al., 2008).

O tabagismo constitui-se como um dos principais fatores de risco para diversas doenças, como as cardiopatias, as neoplasias e as doenças respiratórias obstrutivas crônicas (MALTA et al., 2010). Neste estudo, 21,0% dos pacientes era fumante, prevalência maior do que a apontada pelo IBGE (2009) na pesquisa especial de tabagismo para a população brasileira (17,2%) e para a população do Estado do Pará (17,8%), de 15 anos ou mais de idade. O que, possivelmente, pode ser explicado, pelo baixo grau de escolaridade e baixa renda (IGLESIAS et al., 2007). O estudo de Caram et al. (2009), sobre o perfil de fumantes no serviço público, observou que a maioria dos tabagistas apresentaram baixa escolaridade e baixa renda mensal.

A prática regular de atividade física é indicada a todos os indivíduos, principalmente, às pessoas que vivem com AIDS, devido estimular o sistema imunológico, aumentar a disposição, a autoestima, a diminuição do estresse, entre outros benefícios para a saúde em geral. Além de amenizar os efeitos colaterais provocados pela medicação, como a lipodistrofia (BRASIL, 2012), redução dos níveis séricos de triglicérides e colesterol total e aumento dos valores de HDL-c (MALITA et al., 2005; SHAH et al., 2005). Neste sentido é alarmante o fato de que cerca de 70% dos pacientes estudados não praticavam nenhuma atividade física regular.

A prevalência de sobrepeso e obesidade aumentou nas últimas décadas em praticamente todos os países do mundo (WHO, 2011; STEIN; COLDITZ, 2004). No Brasil, a prevalência de sobrepeso e obesidade é de 49,0% e 14,8%, respectivamente, segundo a Pesquisa de Orçamentos Familiares (IBGE, 2010). Neste estudo, aproximadamente 23% dos pacientes estavam com excesso de peso, semelhantes aos resultados encontrados por Curti (2010). Estes resultados são preocupantes, uma vez que a obesidade por si só traz uma série de transtornos sociais e psicológicos complicando o estado de saúde dos pacientes que vivem com HIV.

O uso de TARV associado ao excesso de peso e ao acúmulo de gordura predispõe ao desenvolvimento da síndrome metabólica nestes pacientes (CURTI et al., 2010; SANTOSA et al., 2005; HEALTH et al., 2001). É importante salientar que 39,1% dos pacientes estudados estavam com acúmulo de gordura abdominal, considerado de risco cardiovascular, sendo

significativamente mais frequentes nas mulheres ( $p < 0,05$ ). Por outro lado, não foram observadas diferenças estatísticas significativas quando se analisou os fatores de risco em pacientes com e sem dislipidemia.

A alta prevalência de dislipidemia neste estudo (86,7%) está de acordo com outros estudos com pacientes que vivem com HIV, considerada esta situação alarmante, pois aumenta o risco para o acometimento de doenças cardiovasculares (GERAIX et al., 2006). Farhi et al. (2008) em seu estudo que teve como objetivo determinar a prevalência da dislipidemia em pacientes HIV/AIDS encontrou 44,7% dos pacientes com TG maior ou igual 150 mg/dL, 28,5% com CT maior ou igual a 200mg/dL e 58,3% com HDL-c menor ou igual a 40 mg/dL. Enquanto que Diehl et al (2008) em seu estudo sobre a prevalência da lipodistrofia em pacientes HIV e sua associação com síndrome metabólica e os fatores de risco cardiovascular encontraram níveis séricos baixos de HDL (68%), hipertrigliceridemia (55%) e hipercolesterolemia (33%) na população estudada. Silva et al. (2010), em seu trabalho encontrou 37,7% dos pacientes HIV, em uso de TARV, com hipertrigliceridemia e 18% com hipercolesterolemia. Dados da IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (SPOSITO et al., 2007) referem que os níveis séricos de CT foram avaliados, no ano de 1998, em nove capitais brasileiras e em regiões específicas, com 8.045 participantes, com idade mediana de 35 ( $\pm 10$ ) anos, mostrando que 38% dos homens e 42% das mulheres apresentaram CT maior de 200 mg/dL. Observou-se, ainda, que os valores do CT foram mais altos no sexo feminino e nas faixas etárias mais elevadas.

Salienta-se que a dislipidemia da população estudada foi caracterizada pela hipertrigliceridemia isolada, hiperlipidemia mista e HDL-c baixo. Comparativamente, os homens apresentaram níveis séricos médios de triglicérides mais elevados do que as mulheres ( $p < 0,05$ ). A dislipidemia associada à infecção pelo HIV está caracterizada pelos altos níveis de colesterol total, triglicérides e baixos níveis de HDL-c, acarretando um perfil lipídico aterogênico (CARAMELLI et al., 2001; THIÉBAUT et al. 2005; MONTESSORI et al., 2004). Enfatiza-se, entretanto, que neste estudo a dislipidemia não esteve associada às formas clínicas de lipodistrofia.

A prevalência de DM encontrada na população estudada foi de 16,2%, semelhante ao estudo realizado por Brown et al. (2005). É importante enfatizar que nestes estudos todos faziam uso de TARV, o que segundo Larsson et al. (2006) pode acarretar aumento na disfunção metabólica, incluindo a resistência à insulina, dislipidemia, diabetes e lipodistrofia.

Este estudo mostrou que a hipertensão arterial era prevalente em 19,0% dos pacientes. A hipertensão em indivíduos infectados pelo HIV está associada a fatores de risco tradicionais para hipertensão, como sobrepeso, obesidade, hábito de consumo de álcool, atividade física insuficiente, tabagismo, estresse e padrão alimentar (THIÉBAUT et al., 2005; DUSEK et al., 2008).

O Guia Alimentar para a população brasileira traz as diretrizes alimentares oficiais, visando à redução dos fatores de risco para as doenças crônicas não transmissíveis (BRASIL, 2006b). O consumo alimentar observado neste estudo não seguiu as recomendações nacionais da alimentação saudável, descritas no Guia.

O consumo diário de frutas, legumes e verduras, alimentos considerados protetores para as doenças cardiovasculares, foi insuficiente se comparado com as recomendações, visto que, somente 60,8% consumiam frutas e 36,3% legumes e verduras, diariamente. Estes dados foram maiores quando comparados com os resultados do Inquérito Domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis (BRASIL, 2004c), que indicaram que 43,8% da população de Belém consumiam frutas pelo menos cinco vezes por semana e 20,0% legumes ou verduras. Estudo realizado por Moura et al. (2007) sobre consumo de frutas, legumes e verduras na população de Belém apontou que 33,0% consumiam frutas e 31,7% verduras. A pesquisa de orçamento familiar (IBGE, 2010), realizada em 2008 e 2009, também mostrou que na Região Norte o consumo de frutas, verduras e legumes foi de 49,1% e 24,9%, respectivamente. Vale considerar que o açaí, fruta que faz parte da alimentação habitual do paraense, foi incluído neste estudo, possivelmente elevando o percentual de consumo de frutas em relação a outros estudos sobre consumo alimentar. Outro ponto que vale ressaltar, é que os pacientes com lipodistrofia convivem com a doença já algum tempo, tornando-os mais susceptíveis a se importar com o tratamento, alimentação e vida saudável. No entanto, isso não é percebido no comportamento alimentar dos outros alimentos.

A maioria dos pacientes referiu o hábito de consumo de uma porção de leite diariamente, quantidade insuficiente, quando consideradas as recomendações da quinta diretriz do Guia alimentar que orienta a ingestão diária de três porções de leite e derivados. Outro ponto, que merece atenção é sobre a recomendação da preferência pelo consumo de carnes magras e sem gordura aparente. Contudo, nosso estudo revelou que a maioria dos pacientes (56,9%), consumia carnes gordas. Os alimentos como embutidos, lanches gordurosos, doces e guloseimas eram

frequentemente consumidos mais de duas vezes por semana. Esses dados são preocupantes, tendo em vista esses alimentos estarem associados ao risco para a ocorrência de doença cardiovascular.

É relevante considerar que a informação acurada sobre a ingestão habitual de alimentos por um indivíduo, constitui-se num desafio devido à ocorrência de subestimação do consumo e, também, à grande variabilidade da ingestão no dia-a-dia, a qual é chamada de variação intrapessoal (CUPPARI, 2001). Embora, a terapêutica nutricional seja desafiante, o nutricionista tem papel relevante na equipe multidisciplinar, na orientação nutricional, contribuindo de forma decisiva no tratamento e na melhoria da qualidade de vida das pessoas com HIV/AIDS.

Foi estudada nos pacientes HIV positivos e negativos, a presença dos polimorfismos da APOA5, mais especificamente, o SNP rs619054 e os haplótipos APOA5\*2 (SNP1-rs2266788 e SNP3-rs662799) e APOA5\*3 (rs3135506), os quais estão relacionados ao nível plasmático aumentado de triglicerídeos (PENNACCHIO et al., 2001). A APOA5 é sintetizada, principalmente, no fígado e distribuída predominantemente em lipoproteínas ricas em triglicerídeos (quilomícrons e VLDL-c) e no HDL-c. A sua função exata, ainda, não foi elucidada, mas dados apontam que a APOA5 é responsável pela modulação do metabolismo dos triglicerídeos, por meio do controle da produção de VLDL-c e do catabolismo da lipólise das lipoproteínas ricas em triglicerídeos (SCHAAP et al., 2004).

Estudos realizados por Pennacchio et al. (2002) relataram que a frequência dos alelos raros dos polimorfismos rs662799 foi significativamente maior em Africano-americanos (12%) e hispânicos (16%), do que em brancos (6%,  $p < 0,001$ ). Ferreira (2010) encontrou em seu estudo, na cidade de Belo Horizonte-MG, uma frequência do alelo raro em 23% dos pacientes estudados. Vieira (2007) relatou uma frequência de 39,4% deste alelo na população de Porto Alegre-RS, Brasil, enquanto no nosso estudo apenas 9,52% dos indivíduos HIV negativos apresentou este alelo.

Em relação à frequência do alelo rs3135506, Pennacchio et al (2002) refere que a frequência deste polimorfismo foi semelhante em Afro-americanos (7%) e caucasianos (6%), e maior nos hispânicos (15%), quando comparado com os afro-americanos ( $p < 0,05$ ). SCHUCH (2007) estudando a variação no SNP (rs3135506) no gene da APOA5 na determinação dos níveis de triglicerídeos em uma amostra da população de Porto Alegre-RS, Brasil, encontrou uma frequência do alelo raro em 13,7% da população. Esses dados estão similares aos nossos, que indicam que 13,81% dos indivíduos HIV negativos, tem esse alelo raro.

A frequência do alelo C e T (raro) referente ao rs619054 foram de 86,67% e 13,33% nos pacientes HIV positivos. Dados diferentes dos encontrados no projeto International *HapMap*, 2012a, [*dbSNP/Short Genetic Variations/NcBI*] que refere uma frequência dos alelos C e T para a população europeia de 76,7% e 23,3%, respectivamente, e para a população africana de 90,8% e 9,2% respectivamente.

Em relação ao rs2266788, a frequência do alelo C (raro) e T foram de 14,29% e 85,71% na população HIV positiva estudada. Na análise dos dados sobre a diversidade da população no Projeto International *HapMap* (2012b) [*dbSNP/Short Genetic Variations/NcBI*] observou-se uma frequência dos alelos C e T para a população europeia de 8,4% e 91,6%, respectivamente, e para a população asiática de 32,6% e 67,4% respectivamente.

Neste estudo, os alelos raros de todos os polimorfismos encontraram-se nas duas populações estudadas, HIV positiva e HIV negativa. Entretanto, com maior frequência nos pacientes HIV positivos, com diferença significativa para os alelos CC dos polimorfismos rs662799 e rs2266788 da APOA5.

Segundo a Lei de Hardy Weinberg, as frequências gênicas dos alelos rs619054, rs2266788 e rs3135506 estavam em harmonia, nos pacientes estudados, indicando que se mantiveram constantes ao longo das gerações de uma população teórica como a que estamos considerando. Quanto ao rs662799, em especial, observou-se que houve um desequilíbrio entre seus alelos apenas nos pacientes HIV positivos, sugerindo uma associação entre a presença do HIV e os polimorfismos (Tabela 12 e 13), embora estudo realizado por Guardiola et al. (2006) sobre a relação do genótipo rs662799 com o uso de inibidores de protease em pacientes HIV positivos, tenha encontrado uma distribuição alélica em equilíbrio.

Observa-se pela estimativa dos alelos raros, conforme a Lei de Hardy Weinberg, que todos os polimorfismos estudados foram mais frequente na população HIV positiva, concordando com Guardiola et al. (2006) que refere em seu estudo, que existe uma variação genética da APOA5, que predispõem os pacientes HIV, especialmente os tratados com inibidores da protease, à hiperlipidemia grave.

A análise das frequências alélicas de todos os polimorfismos estudados nos pacientes HIV positivos mostra que aproximadamente um em cada três pacientes (56,3%) era portador de alelos raros. Contudo, quando as frequências alélicas foram comparadas entre os pacientes HIV positivos com e sem hipertrigliceridemia, verificou-se que a maioria dos pacientes com

triglicédeos elevados apresentou os alelos raros dos polimorfismos da APOA5\*3 (S19W-rs3135506), com diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ), em relação aos pacientes com níveis normais de triglicédeos, o que indica uma associação do polimorfismo com a hipertrigliceridemia (Tabela 15). Estudos realizados por Lai et al. (2005), Pennacchio; Rubin (2003) e Talmud et al. (2004), também encontraram associação deste polimorfismo com níveis de triglicédeos elevados.

As frequências dos alelos dos polimorfismos em estudo não foram associadas aos níveis séricos baixos de HDL-c na presença de hiperlipidemia mista, embora, seja possível observar níveis séricos médios menores nos pacientes portadores de alelos raros homozigotos, no entanto sem diferença estatística significativa.

A análise multivariada por regressão logística mostrou que o portador do polimorfismo rs619054 tem 4,53 vezes mais chance de ter hipertrigliceridemia e que o homem tem 8,59 vezes mais chance do que as mulheres.

Em relação à hipertrigliceridemia isolada, a análise também mostrou que o sexo masculino tem 5,47 vezes mais chance de desenvolvê-la. E que o portador dos polimorfismos rs3135506 (CG+CC), rs619054 (TC+TT), rs662799 (TC+CC) apresenta 6,07; 4,89 e 9,55 vezes mais chances de ter este tipo de dislipidemia, respectivamente. Paré et al. (2007) estudando 103 genes candidatos à doenças coronarianas encontraram associação de vários polimorfismos aos níveis de triglicédeos, dentre eles o rs619054 (TC+TT) e rs662799 (TC+CC). Lai et al. (2004) e Szalai et al. (2004) associaram os alelos do polimorfismo rs662799 (TC+CC) aos níveis elevados de triglicédeos e como fator de risco independente para doença arterial coronariana isquêmica. Webster et al. (2009) estudando a associação longitudinal de variantes da APOA5 com os níveis lipídicos, verificou que tanto o rs662799, quanto o rs3135506 estavam associados com o aumento dos níveis de triglicédeos.

Por outro lado, nossos dados indicam que a presença do polimorfismo rs2266788 é um fator de proteção para os níveis elevados de triglicédeos. Os estudos sobre este polimorfismo, ainda são conflitantes, uma vez que, Lowe et al. (2009) referem não ter encontrado associação deste polimorfismo (rs2266788) aos níveis de triglicédeos em populações asiáticas e caucasianas, enquanto que o estudo realizado por Ken-Dror et al. (2010) verificou que os alelos menores dos SNPs (rs662799 e rs2266788) encontraram-se associados com um aumento na concentração de triglicédeos entre judeus e iemenitas.



Diversos mecanismos de ação estão referidos na literatura para explicitar a associação entre os polimorfismos da APOA5, os níveis de lipídios, lipoproteínas plasmáticas e doenças cardiovasculares. Ademais, a variabilidade genética entre os grupos étnicos fazem com que vários SNPs apresentem efeitos diversos, sugerindo que as diferenças entre os trabalhos possam ser justificadas pelas diferentes populações e metodologias aplicadas (LI et al., 2004).

É importante registrar que estudos realizados na população brasileira não encontraram associação dos polimorfismos -1131T/C (rs662799) e SW19 (rs3135506) com a hipertrigliceridemia (PROCHASKA, 2006; SCHUCH, 2007; VIEIRA, 2007; FERREIRA, 2010). Não foram encontrados, até o presente momento, trabalhos brasileiros na população HIV positiva, que pudessem dar maior suporte a discussão da infecção HIV com os polimorfismos estudados.

Quando a análise de hipertrigliceridemia isolada nos pacientes HIV positivos pela regressão logística foi ajustada para as variáveis de polimorfismo, consumo alimentar e sexo observou-se, que, apenas, o sexo masculino e o polimorfismo rs3135506(CG+CC) apresentaram significância estatística, com 6,34 e 3,10 vezes mais chances de apresentar a hipertrigliceridemia isolada (Tabela 23).

A análise multivariada por regressão logística múltipla para presença de hiperlipidemia mista nos pacientes HIV positivos, em relação às principais variáveis de fatores de risco modificáveis e não modificáveis mostrou a idade como variável de risco para a presença de hiperlipidemia mista ( $p < 0,05$ ), ou seja, conforme aumenta a idade, aumenta também o risco para a hiperlipidemia mista.

A mesma análise foi feita também para verificar a presença de HDL-c baixo nos pacientes HIV positivos, em relação às principais variáveis de fatores de risco modificáveis e não modificáveis. Os dados mostraram que ser mulher e ser jovem são fatores de risco para HDL-c baixo. Em relação à idade, estes achados podem ser justificados pelo fato de que quanto mais jovem o indivíduo, o HDL-c é mais baixo, pois se observa que o nível desejável de HDL-c para crianças e adolescentes, que é maior que 35 mg/dL, é mais baixo quando comparado com a fase adulta, principalmente com as mulheres, nas quais o nível sérico desejável de HDL-c é maior que 50 mg/dL, enquanto que para os homens, o nível sérico desejável de HDL-c é maior que 40 mg/dL (SPOSITO et al., 2007). Estes dados podem justificar o comportamento do sexo feminino,

que por exigir um nível mais elevado de HDL-c, fica mais sujeito a apresentar estes níveis abaixo do nível desejável, quando comparado ao sexo masculino, que exige um nível mais baixo.

As frequências dos alelos dos polimorfismos em estudo não foram associadas aos níveis séricos baixos de HDL-c, embora seja possível observar níveis séricos médios menores nos pacientes portadores de alelos raros homozigotos, no entanto, sem diferença estatística significativa. De acordo com Sposito (2007), os níveis baixos de HDL-c são fatores de risco importantes para a aterosclerose; os níveis elevados para triglicérides se não forem fatores de risco isolados para aterosclerose, potencializam os papéis de HDL-c e LDL-c.

Os dados deste estudo mostram que ter polimorfismo é fator de risco para o desenvolvimento de hipertrigliceridemia, pois a presença dos polimorfismos aumenta em 5,32 vezes a chance do desenvolvimento dessa dislipidemia. Esses achados reforçam a hipótese da associação dos polimorfismos da APOA5 com o aumento dos triglicérides (PARÉ et al., 2007; PENNACCHIO et al., 2002; LIU et al., 2010; WEBSTER et al., 2009; QI et al., 2007).

A prevalência dos polimorfismos nos pacientes HIV positivos foi de 39,0% para o rs3135506, 32,4% para o rs662799 e 22,9% para o rs619054. Quando realizado a associação dos polimorfismos observou-se que o rs619054 e o rs3135506 apresentaram-se mais frequente na forma isolada com 13% e 27,6%, respectivamente. O rs2266788, por sua vez, não foi encontrado isoladamente, apresentando uma maior associação com rs662799, pois se apresentou sempre associado a este polimorfismo, estando presente em 26,7% dos pacientes HIV positivos. É interessante ressaltar que embora os SNPs pareçam estar independentemente associados com os níveis lipídicos, eles podem funcionar como biomarcadores para outros SNPs em outras partes do grupo de genes (MARTIN et al., 2008) e somatizar seus efeitos. Pennacchio et al. (2002), em seu estudo sobre dois haplótipos da APOA5 e sua influência sobre os níveis de TG plasmáticos, verificou que a razão de chance foi maior para hipertrigliceridemia entre os indivíduos portadores de ambos os alelos raros, rs3135506 e rs662799, do que entre os indivíduos portadores de apenas um desses alelos.

Evans et al. (2011) em seu estudo sobre o resequenciamento do gene da APOA5 em pacientes com varias formas de hipertrigliceridemia observou que a combinação de polimorfismos raros pode explicar a variação nos níveis de triglicérides plasmáticos e ainda, sugere que fatores adicionais podem exacerbar as mutações da APOA5, possibilitando aos pacientes mudanças de hipertrigliceridemia moderada para grave.

Todas as diferentes observações a respeito das concentrações de lipídios neste estudo indicaram que a hipertrigliceridemia isolada está associada com o gene da APOA5, mas especificamente aos polimorfismos rs3135506, rs619054 e rs662799, não sendo influenciada pelas formas clínicas da lipodistrofia dos pacientes que vivem com HIV.

Atualmente, não existe na literatura dados sobre os polimorfismos estudados na população HIV positiva, com síndrome lipodistrófica, para que se possam estabelecer comparações entre as frequências alélicas e genóticas, nas regiões do Brasil. É de grande importância que mais estudos possam ser realizados nesta área para que se possa aprofundar o tema sobre o gene da APOA5, os níveis lipídicos e sua associação com a infecção do HIV.

## 8 CONCLUSÃO

- Dos 105 pacientes HIV positivos estudados, 63,8% eram homens, com faixa etária predominante de 36 a 59 anos, independente do sexo.
- Em relação à escolaridade, 33,4% dos pacientes cursaram o ensino fundamental completo/incompleto e 45,7% Ensino médio completo/incompleto, não havendo diferença entre os sexos.
- A maioria dos pacientes referiu ser solteira (70,5%), com maior frequência no sexo masculino ( $p < 0,05$ ) e renda familiar de até três salários mínimos (77,1%).
- Os principais fatores de risco modificáveis e não modificáveis foram sedentarismo (69,5%), etilismo (43,8%), excesso de peso (22,9%), tabagismo (21%), DM (16,2%), e risco cardiovascular (39,1%), por meio da análise da circunferência da cintura.
- O tipo de lipodistrofia mais prevalente foi à forma mista (51,4%).
- A avaliação do consumo alimentar verificou a frequência de frutas (60,8%), legumes e verduras (36,3%), leite e derivados (75%), diariamente. Doces e guloseimas (31,4%), embutidos (11,7%) e lanches gordurosos (26,4%) mais de duas vezes na semana. E consumo de carnes com gordura aparente em 56,9% dos pacientes.
- Observaram-se níveis séricos de triglicerídeos altos e HDL-c baixo. As mulheres apresentaram valores maiores de LDL-c e os homens valores mais altos de triglicerídeos.
- Em relação à classificação da dislipidemia foi verificada hipercolesterolemia isolada (8,6%), hipertrigliceridemia isolada (30,5%), hiperlipidemia mista (32,4%), HDL-c baixo (15,2%) e, apenas 13,3% sem dislipidemia.
- A comparação dos polimorfismos entre a população HIV positiva e a população HIV negativa mostrou que todos os polimorfismos estiveram mais frequente na população HIV positiva, contudo, somente os polimorfismos rs662799 e rs2266788 apresentaram diferença estatisticamente significativa.
- Na comparação dos pacientes HIV positivos e negativos, segundo a Lei de Hardy Weinberg, observou-se que as frequências gênicas dos alelos dos rs619054, rs2266788, rs3135506 encontraram-se em equilíbrio. Por outro lado, o polimorfismo rs662799 não apresentou equilíbrio entre seus alelos na população HIV positiva.

- A estimativa dos alelos, segundo a Lei de Hardy Weinberg, mostra que os alelos raros dos polimorfismos estudados rs619054, rs662799, rs226678 e rs3135506, respectivamente foram frequentes nos pacientes HIV positivos.
- A análise multivariada evidenciou que os principais fatores de risco para a hipertrigliceridemia foram à presença do polimorfismo rs619054(TC+TT) e o sexo masculino.
- A análise multivariada evidenciou que os principais fatores de risco para a hipertrigliceridemia isolada foram o sexo masculino e a presença dos polimorfismos rs3135506 (CG+CC), rs619054 (TC+TT), rs662799 (TC+CC).
- A presença do polimorfismo rs2266788 neste estudo apresentou-se como fator de proteção para os níveis elevados de triglicéridos.
- A análise multivariada mostrou que a idade é um dos principais fatores para a hiperlipidemia mista.
- A análise multivariada evidenciou que ser mulher e ser jovem é fator de risco para HDL-c baixo.
- Os dados deste estudo mostraram que ter polimorfismo é fator de risco para o desenvolvimento de hipertrigliceridemia, pois a presença dos polimorfismos estudados aumenta em 5,32 vezes a chance do desenvolvimento dessa dislipidemia.
- A associação dos polimorfismos evidenciou que o rs619054 e o rs3135506 apresentaram-se mais frequentes na forma isolada com 13% e 27,6%, respectivamente. O rs2266788, por sua vez, apresentou uma maior associação com rs662799, uma vez que apareceu sempre associado a este polimorfismo (26,7%). Ressalta-se que 22 pacientes HIV positivos não apresentaram os polimorfismos estudados.
- Observou-se que a hipertrigliceridemia isolada está associada com o gene da APOA5, mas especificamente aos polimorfismos rs3135506, rs619054 e rs662799, não sendo influenciada pelas formas clínicas de lipodistrofia.
- Neste estudo não foi encontrada a presença do polimorfismo da APOA1 (Lys<sub>107</sub>-0must<sub>2</sub>) nos pacientes HIV positivos e nem nos pacientes HIV negativos.

## REFERÊNCIAS

ACTON, S.; RIGOTTI, A.; LANDSCHULZ, K.T.; XU, S.; HOBBS, H.H; KRIEGER, M. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. **Science**. v. 271, p. 518-20, 1996.

AHIMA, R.S.; FLIER, J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. **Trends Endocrinol. Metab.** v.11, p.327-32, 2000.

ALMEIDA, L.; GIUDICI, K.; JAIME, P. Consumo alimentar e dislipidemia decorrente da terapia antirretroviral combinada para infecção pelo HIV: uma revisão sistemática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v.53, n. 5, p. 519-527, 2009.

AMARZGUIOUI, M.; MUCCHIANO, G.; HAˆGGQVIST, B.; WESTERMARK, P.; KAVLIE, A. et al. Extensive Intimal Apolipoprotein A1-Derived Amyloid Deposits in a Patient with an Apolipoprotein A1 Mutation. **Biochemical And Biophysical Research Communications**. v. 242, p. 534–539, 1998.

ANDRADE, F.M; HUTZ, M. H. O Componente genético da determinação dos lipídeos séricos. **Ciência & Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, v. 7, n. 1, p. 175-182, 2002.

AOUIZERAT, B.E.; KULKARNI, M.; HEILBRON, D.; DROWN D.; RASKIN S.; et al. Genetic analysis of a polymorphism in the human apoA-V gene: effect on plasma lipids. **J Lipid Res**. v. 44, n. 1167–1173, 2003

ASSMANN, G.; SCHMITZ, G.; FUNKE, H.; VON ECKARDSTEIN, A. Apolipoprotein A-I and HDL deficiency. **Curr. Opin. Lipidol**. v. 1, p. 110-15, 1990.

ASSMANN, G.; VON ECKARDSTEIN.A.; FUNKE, H. Mutations in apolipoproteína genes and HDL metabolism. In: Rosseneu, M. Structure and function of apolipoproteins. Florida. **CRC Press Boca Raton**, p. 85-122, 1992.

ATIS. THE HIV/AIDS TREATMENT INFORMATION SERVICE: **Glossary of HIV/AIDS-Related Terms**. 4 ed. 2002. Disponível em: < <http://www.hiv.gov.gy/edocs/glossary.pdf>> Acesso em: 10. mar. 2008.

BAEKKEN, M.; OS, I.; SANDVIK, L.; OEKTEDALEN, O. Hypertension in an urban HIV-positive population compared with the general population: influence of combination antiretroviral therapy. **J. Hypertens**. v. 26, n. 11, p.2126-33,2008

BARROS, M.B.B.A.; LEÓN, L.M; OLIVEIRA, H.B; DAGALARRONDO, P; BOTEGA, N.J. Perfil do consumo de bebidas alcoólicas: diferenças sociais e demográficas no Município de Campinas, Estado de São Paulo, Brasil, 2003. **Epidemiol. Serv. Saúde**. v. 17, n. 4, p. 259-270, 2008.

BERNARD, P.; NIOT, I.; POISER, H. ;BERNARD, A.; CASELLI, C.; Aspects cellulaires et moléculaires de l'absorption intestinale des acides gras. **OCL oleagineus corps gras lipides**. v. 4, p. 185-191, 1997.

BLANCO VACA, F.; ORDÓÑEZ LLANOS, J.; PÉREZ, A.; SÁNCHEZ QUESADA, J. L.; WÄGNER FAHLIN A. Lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas. Nuevas indicaciones en el diagnóstico, evaluación y prevención del riesgo cardiovascular. **Roche Diagnóstica S. L.** 2000.

BRASIL 1992. Ministério da Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses. Eighth Report of the International Committee on the Taxonomy of Viruses. San Diego, California Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **HIV/AIDS, Hepatites e Outras DST**. Brasília, p.196, 1992.

BRASIL, 2004a. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças.**/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. Brasília: Ministério da Saúde, 2003. 56p. il. – (Série Manuais n.º 60).

BRASIL, 2004b. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Básica. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição. **Vigilância alimentar e nutricional - SISVAN:** orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. 120 p.: il. color. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL, 2004c Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis: Brasil, 15 capitais e Distrito Federal, 2002-2003. Rio de Janeiro: INCA, 2004.186p: Il.

BRASIL 2006a. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância e Saúde. Programa nacional de DST e AIDS: **Manual DST**. Brasília, 2006. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/assistencia/manualdst/item12.htm>.> Acesso em: 07. mar. 2010.

BRASIL 2006b. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição. **Guia alimentar para a população brasileira:** promovendo a alimentação saudável. Edição especial. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL 2007/2008. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST E AIDS. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes pelo HIV 2007/2008.** Acesso em: 25 nov 2010.

BRASIL 2008a. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV: 2008.** Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS. 7 a Ed.- Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL 2008b. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV2008: novos critérios de indicação de Darunavir, Raltegravir e Enfuvirtida.** Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS. Suplemento do capítulo 8- Manejo da Falha Terapêutica Ed.- Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL 2011a. Ministério da Saúde. DST/AIDS: **Boletim Epidemiológico 2011.** Disponível em:[http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/50652/vers\\_o\\_preliminar\\_69324.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/50652/vers_o_preliminar_69324.pdf).> Acesso em: 23 dez. 11.

BRASIL 2011b. Ministério da Saúde. **AIDS no Brasil.** Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pagina/aids-no-brasil> >. Acesso em: 10 dez 2011.

BRASIL 2012. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Qualidade de vida: Atividade física.** Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pagina/atividade-fisica>>. Acesso em 25 fev. 2012.

BRESLOW, J.L. Apolipoprotein genetic variation and human disease. **Physiol. Rev.** v. 68, p. 85-132, 1988.

BREWER, H. B., JR.; FAIRWELL, T.; LARUE, A.; RONAN, R.; HOUSER, A.; BRONZERT, T. J. The amino acid sequence of human apoA-I, an apolipoprotein isolated from high density lipoproteins. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** v. 80, p.623-630, 1978.

BROWN, T.T.; COLE, S.R.; KINGSLEY, L.A.; PALELLA, F.J.; CHARADA, S.A. et al. Terapia Anti-retroviral e da prevalência e incidência de diabetes em um Multicenter AIDS Cohort Study. **Arch. Intern. Med.** v. 165, p. 1179-1184, 2005.

CAHN, P.; LEITE, O.; ROSALES, A.; CABELLO, R.; ALVAREZ, C.; SEAS, C. et al. Metabolic profile and cardiovascular risk factors among Latin American HIV-infected patients receiving HAART. **Brazilian Journal of Infectious Diseases.** v. 14, n. 2, p. 158-166, 2010.

CALDER, P.C. Effects of fatty acids of dietary lipids of the immune system. **Proc. Nutria. Soc.** v. 55, p. 127-50, 1996.

CALZA, L; MANFREDI, R; CHIODO, F. Estatinas e fibratos para o tratamento da hiperlipidemia em pacientes infectados pelo HIV tratados com HAART. **AIDS.** v.17, p.851-9, 2003.

CARAM, L.M.O.; FERRARI, R.; TANNI, S.E.; COELHO, L.S.; GODOY, I. et al. Perfil de fumantes atendidos em serviço público para tratamento do tabagismo. **J. Bras. Pneumol.** v. 35, n.10, p.980-985, 2009.

CARAMELLI, B.; BERNOCHE, C.S.M.; SARTOR, M.C.; SPOSITO, A.C.; SANTOS R.D.; et al. Hiperlipidemia related to the use of HIV-protease inhibitors: natural history and results of treatment with fenofibrate. **Braz. J. Infec. Dis.** v. 5, p.332-8, 2001.



CARR, A.; SAMARAS, K.; BURTON, S.; LAW, M.; FREUND, J.; et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hiperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. **AIDS**. v. 12, n. 7, p. F51-58, mai. 1998.

CASTRO, T.G.; CARDOSO, M.A. Lipídeos. Capítulo 3 p. 36-55. In: CARDOSO, M.A. **Nutrição Humana**. Rio de Janeiro: Ganabara Koogan, 2006.

CDC-CENTRO PARA DOENÇA DE CONTROLE E PREVENÇÃO. **Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 2**. Disponível em: < <http://www.cdc.gov/hiv/resources/factsheets/hiv2.htm>. > Acesso em: 23 nov 2007.

CHACRA A.R.; MACHADO, D.M.; REIS,A.F.; SUCCI, R. C.M.; VALENTE, A.M.M. Alterações metabólicas da síndrome lipodistrófica do HIV. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 49, n.6, p.56-61, 2006.

CHEQUER, P; UNAIDS/ONUSIDA. Relatório para o Dia Mundial de Luta contra Aids/SIDA, 2011. **Principais Dados Epidemiológicos**. Brasília, 2011.

COOPER, A.D. Hepatic uptake of chylomicron remnants. **J. lipid. Res.** v. 38, p. 2173-92, 1997.

CUPPARI, L. Aplicações das DRIs na avaliação da ingestão de nutrientes para indivíduos. In: INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE DO BRASIL **Usos e aplicações das Dietary Reference Intakes**. DRIs. São Paulo. 2001. p.22-34.

CURRIER, J.; CARPENTER, C.; DAAR, E.; KOTLER, D.; WANKE, C. Identifying and managing morphologic complications of HIV and HAART. **AIDS Read.** v. 12, n. 3, p. 114-25, 2002.

CURTI, M. L. R; ALMEIDA, L.B; JAIME, P.C. Evolução de parâmetros antropométricos em portadores do vírus da Imunodeficiência Humana ou com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida: um estudo prospectivo. **Rev. Nutr.** v. 23, n.1, p. 57-64, 2010.

DIEHL, L.A.; DIAS, J.R.; PAES, A.C.S. et al. Prevalência da lipodistrofia associada ao HIV em pacientes ambulatoriais brasileiros: Relação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 52, n. 4, p. 658-67, 2008.

DUBÉ, M.P., STEIN, J.H., ABERG, J.A. et al. Orientações para a avaliação e gestão de dislipidemia em vírus da imunodeficiência humana (HIV)-adultos infectados que recebem terapia anti-retroviral: Recomendações da Medicina HIV Associação da Sociedade de Doenças Infecciosas da América e a AIDS Adulto Grupo de Ensaio Clínicos. **Clin. Infect. Dis.** v. 37, p. 613-27, 2003.

DUSEK, J.A.; HIBBERD, P.L.; BUCZYNSKI, R.N.; CHANG, B.H.; DUSEK, K.C. et al Stress management versus lifestyle modification on systolic hypertension and medication elimination: a randomized trial. **J. Altern. Complem. Med.** v. 14, n. 2, p. 129-38, 2008.

ENDO, K.; YANAGI, H.; ARAKI, J.; HIRANO, C.; YAMAKAWA-KOBAYASHI, K. et al. Association found between the promoter region polymorphism in the apolipoprotein A-V gene and the serum triglyceride level in Japanese schoolchildren. **Hum. Genet.** v. 111, p. 570-572, 2002.

EVANS, D; ABERLE, J; BELI, F. Resequencing the Apolipoprotein A5 (APOA5) gene in patients with various forms of hypertriglyceridemia. **Atherosclerosis.** v.219, n. 2, p. 715-20, 2011.

FAHRI, L.; LIMA, D.B; CUNHA, C.B. Dislipidemia em pacientes HIV/AIDS em uso de anti-retrovirais num hospital universitário. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** Rio de Janeiro. v. 44, n. 3, p. 175-184. jun, 2008.

FERNANDES, A.P.M.; SANCHES, R. S.; PORFIRIO, E. M. A. A.; DONADI, E. A. Lipodistrofia em portadores do HIV. **J. Bras. AIDS.** v. 6, n. 3, p. 97-99, mai./ jun. 2005.

FERREIRA, C.N. **Polimorfismos dos genes apolipoproteínas E e A5 e relação com parâmetros bioquímicos e hemostáticos em dislipidêmicos.** Tese - Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte – MG, 2010.

FIELDING, B.A.; FRAYN, K.N. Lipoprotein lipase and the disposition of dietary fatty acids. **Br.j. Nutr.** v. 80, p. 495-502, 1998.

FIELDING, C.J.; FIELDING, P.E. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. **J. Lipid. Res.** v. 36, p. 211-28, 1995.

FORTI, N.; DIAMENT, J. Lipoproteínas de alta densidade: aspectos metabólicos, clínicos, epidemiológicos e de intervenção terapêutica. Atualização para os clínicos. **Arq. Bras. Cardiol.** São Paulo, v. 87, n. 5, Nov. 2006 .

FREED, E.O.; MARTIN, M.A. **HIVs and their replication** In: Fields Virology. Knipe, D.M.; Howley, P.M. (eds) cap. 57, pg 2106-85, v. 2, 5 Edição, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia,PA, 2007.

FRIIS-MOLLER, N.; WEBER, R.; D'ARMINIO, M. A.; EL-SADR, W.; REISS, P. et al. **Exposure to HAART is associated with an increased risk of myocardial infarction: the DAD Study** [abstract 130]. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston. Feb 10–14, 2003.

GARG, A. Acquired and inherited lipodystrophies. **N. Engl. J. Med.** Massachusetts, v. 350, n.12, p. 1220-34, mar. 2004.

GERAIX, J.; SOUZA, M.E.; DELANTIM, F.C.; PEREIRA, P.C.M. Bezafibrate for the treatment of hypertriglyceridemia in HIV1-infected patients on highly active antiretroviral therapy. **Braz. J. Infect. Dis.** v. 10, n. 3, p.159-64, 2006.

GINSBERG H.N. lipoprotein physiology *Endocrinology*. **Metab. clin.** v. 27, p. 503-19, 1998.

GINSBERG, H.N.; GOLDBERG, I.J. **Distúrbios do Metabolismo das Lipoproteínas**. In: FAUCI et al Harrison Medicina Interna Vol II. 14. Ed. Rio de Janeiro: Editora McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda., p. 2270-2281, 1998.

GLEW, R. H.; NINOYAMA, Y. **Clinical studies in medical biochemistry**. 2 ed. Oxford : **Oxford University Press**, 1997.

GLOMSET, J.A. The plasma lecithin:cholesterol acyltransferase reaction. **J. Lipid. Res.** v. 9, p. 155-63, 1968.

GREEVENBROEK, M.M.J.; VAN, B.T. Chylomicron synthesis by intestinal cells in vitro and in vivo. **Atherosclerosis**. v. 141, p. s9-s16, 1998.

GRINSPOON, S; CARR, A. Cardiovascular risk and body fat abnormalities in HIV-infected adults. **N. Engl. J. Med.** v, 352, p. 48-62, 2005.

GRUNFELD, C.; PANG, M.; DOERRLER, W.; SHIGENAGA, J.; JENSEN, P. et al. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 74, n 5, p. 1045-1052, 1992.

GUARDIOLA, M.; FERRÉ, R.; SALAZAR, J.; VILLAVERDE, C.A; COLL, B. et al. Protease Inhibitor-Associated Dyslipidemia in HIV-Infected Patients Is Strongly Influenced by the APOA5-1131T→C Gene Variation. **Clinical Chemistry**. v. 52, n. 10, p. 1914-1919, 2006.

GUIMARÃES, M.M.M.; GRECO, D.B.; RIBEIRO-OLIVERIA, A. JR.; PENIDO, M.G.; MACHADO, L.J.C. Distribuição da gordura corporal e perfis lipídico e glicêmico de pacientes infectados pelo HIV. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 51, p. 42-51, 2007.

HADIGAN, C; MEIGS, J.B.; CORCORAN, C.; RIETSCHER, P.; PIECUCH, S.; BASGOZ, N et al. Metabolic Abnormalities and Cardiovascular Disease Risk Factors in Adults with Human Immunodeficiency Virus Infection and Lipodystrophy. **Clin. Infect. Dis.** v. 32, n. 1, p. 130-9, 2001.

HAJRI, T.; ABUMRAD, N.A. Fatty acid transport across membranes: relevance to nutrition and metabolic pathology. **And. Review. Nutr.** v. 33, p. 383-415, 2002.

HARDAM, J.; LIMBIRD, L.; Las bases farmacológicas de la Terapéutica. 10 ed. México: McGrawHill. 2003. In: RAMIREZ, V. H. **Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA): terapia antiretroviral**. Centro Nacional de Información de medicamentos, Universidade de Costa Rica. p. 2- 36, ago, 2003.

HEALTH, K.V.; HOGG, R.S.; CHAN, K.J.; HARRIS, M.; MONTESSORI, V. et al. Lipodystrophy associated morphological, cholesterol and triglycerides abnormalities in population based HIV/AIDS treatment database. **AIDS**. v.15, n. 3, p. 231-9, 2001.

HEATH, K.; CHAN, K. J.; SINGER, J.; O'SHAUGHNESSEY, M.V.; MONTANES, J.S.; HOGG, R.S. Incidence of morphological and lipid abnormalities: Gender and treatment differentials after initiation of first antiretroviral therapy. **Inter. J. Epidemiol.** v. 31, p. 1016-20, 2002.

HUBÁČEK, J.Á; ADÁMKOVÁ, V.; ČEŠKA, R.; POLEDNE, R.; HOŘÍNEK, A. et al. New Variants in the Apolipoprotein AV Gene in Individuals with Extreme Triglyceride Levels. **Physiol. Res.** v. 53, p. 225-228, 2004.

HUBACEK, J.A. Apolipoproteína A5 e trigliceridemia. Concentre-se sobre os efeitos de variações comuns. **Clin. Chem. Lab. Med.** v.43, p. 897-902, 2005.

ICTV, 2005. **Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Virus. Eighth Report of the International Committee on the Taxonomy of Virus** In: FAUQUET, C.M.; MAYO, M.A.; MANILOFF, J.; DESSEBERGER, U.; BALL, L.A. (eds), San Diego: Elsevier Academic press, 2005, p. 981-998.

IGLESIAS, R.; JHA, P.; PINTO, M.; SILVA, V.L.C.; GODINHO, J. **Controle do Tabagismo no Brasil**. Washington: Banco Mundial; 2007.

IBGE- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional do Tabagismo – 2008**. Suplemento Saúde da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Rio de Janeiro. 128p, 2009.

IBGE- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios 2008**. Suplemento Saúde. Brasil: IBGE; 2010.

JEUKENDRUP, A.E.; SARIS, W.H.M.; WAGENMAKERS, A.J.M. Fat metabolism during exercise: A review-Part I: Fatty Acid Mobilization and Muscle Metabolism. **Int. J. Sports Med.** v.9, p.231-44, 1998.

JONAS, A. Lecithin cholesterol acyltransferase. **Biochim. Biophys. Acta.** v. 1529, p. 245-256, 2000.

KEITHLEY, J.K.; DULOY, A.M.; SWANSON, B.; ZELLER, J.M. HIV infection and obesity: a review of the evidence. **J. Assoc. Nurses AIDS Care.** v. 20, n.4, p.260-74, 2009.

KEN-DROR, G.; GOLDBOURT, U.; DANKNER, R. Different effects of apolipoprotein A5 SNPs and haplotypes on triglyceride concentration in three ethnic origins. **J. Hum. Genet.** v. 55, n.5, p.300-7, 2010.

KREIER, F. ; FLIERS, E.; VOSHOL, P.J.; VAN EDEN, C.G.; HAVEKES, L.M.; KALSBECK, A. et al. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat – functional implications. **J. Clin. Invest.** v. 110, p. 1243-50, 2002.

LAI, C.Q; DEMISSIE, S.; CUPPLES, L.A; ZHU,Y.; ADICONIS, X. et al. Influence of the APOA5 locus on plasma triglyceride, lipoprotein subclasses, and CVD risk in the Framingham Heart Study. **Journal of Lipid. Research.** v. 45, p. 2096- 2105, 2004

LAI, C. Q.; PARNELL, L.D.; ORDOVAS, J.M. The APOA1/C3/A4/A5 gene cluster, lipid metabolism and cardiovascular disease risk. **Current Opinion in Lipidology.** v.16, p. 153-166, 2005.

LAKER, M. F. **Clinical biochemistry for medical students.** London : Saunders, p. 22-42, 1997.

LARSSON, R.; CAPILI, B.; ECKERT-NORTON, M.; COLAGRECO, J.P.; ANASTACI, J.K. Distúrbios do metabolismo da glicose no contexto da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. **J.A.A.N.P.** v. 18, p. 92-103, 2006.

LICHTENSTEIN, K. A. Redefining lipodystrophy syndrome: risks and impact on clinical decision making. **Journal of acquired immune deficiency syndromes.** v. 39, n. 4, p. 395-400, Ago. 2005.

LIPSCHITZ, D. A. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary Care.** v. 1, n.21, p.55-67, 1994.

LI, G.P.; WANG, J.Y.; YAN, S.K.; CHEN, B.S.; XUE, H.; WU, G. Genetic effect of two polymorphisms in the apolipoprotein A5 gene and apolipoprotein C3 gene on serum lipids and lipoproteins levels in a Chinese population. **Clin. Genet.** v. 65, p. 470-476, 2004.

LIU, Z.K.; HU, M; BAUM, L.; THOMAS, G.N.; TOMLINSON, B. Associations of polymorphisms in the apolipoprotein A1/C3/A4/A5 gene cluster with familial combined hyperlipidaemia in Hong Kong Chinese. **Atherosclerosis.** v. 208, n. 2, p.427-32, 2010.

LOWE, J.K; MALLER, J.B.; PE'ER , I; NEALE, B.M.; SALIT, J. et al. Genome-Wide Association Studies in an Isolated Founder Population from the Pacific Island of Kosrae. **PLoS Genetics.** v. 5, n.2, 2009.

MAAGAARD, A.; KVALE, D. Mitochondrial toxicity in HIV-infected patients both off and on antiretroviral treatment: a continuum or distinct underlying mechanisms? In: **Journal of Antimicrobial Chemistry,** 2009. Disponível em: <<http://jac.oxfordjournals.org/content/64/5/901.short>> Acesso em: 06/06/2011

MADGE, S.; KINLOCH, L. S.; MERCEY, D. Lipodystrophy in patients naive to HIV protease inhibitors (correspondence). **AIDS.** v. 13, n. 6, p.735-7, 1999.

MALITA, F.M.; KARELIS, A.D.; TMA, E.; RABASA-LHORET, R. Effects of different types of exercise on body composition and fat distribution in HIV-infected patients: a brief review. **Can. J. Appl. Physiol.** v. 30, p. 233-45, 2005.

MALLON, P. W. G.; MILLER, J.; COOPER, D. A.; CARR, A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. **AIDS.** v. 17, n. 7, p. 971-9, mai. 2003.

MALTA, D.C.; CEZÁRIO, A.C.; MOURA, L.; MORAIS NETO, O.L.; SILVA JÚNIOR, J.B. Construção da vigilância e prevenção das doenças crônicas não transmissíveis no contexto do Sistema Único de Saúde. **Epidemiol. Serv. Saúde.** v. 15, p.47-64, 2006.

MALTA, D.C.; MOURA, E.C.; SILVA, S.A.; OLIVEIRA, P.P.; COSTA E SILVA, V.L. Prevalência do tabagismo em adultos residentes nas capitais dos estados e no Distrito Federal, Brasil 2008. **J. Bras. Pneumol.** v. 36, n.1, p. 75-83, 2010.

MARTIN, E.O.; ABRAHAM, E.C.; GARRISON R.G.; VALDES,A.M.; GRIMALDI, K. et al. Influence of apoA-V gene variants on postprandial triglyceride metabolism: impact of gender **Journal of Lipid. Research.** v. 49, p.945-953,2008.

MARSHALL, H.W.; MORRISON, L.C.; WU, L.L. Apolipoprotein polymorphisms fail to define risk of coronary artery disease. Results of a prospective, angiographically controlled study. **Circulation.** v. 89. p. 567-77, 1994.

MCCOMSEY, G. A.; WARD, D. J.; HESSENTHALER, S. M.; SENSION, M. G.; SHALIT, P.; et al. Improvement in Lipoatrophy Associated with Highly Active Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients Switched from Stavudine to Abacavir or Zidovudine: The Results of the TARHEEL Study. **HIV/AIDS.** v. 38, p. 263-270. 2004.

MERKEL, M.; HEEREN, J. Give me A5 for lipoprotein hydrolysis! **J. Clin. Invest.** v.115, n.10 p.2694-2696, 2005.

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

MOURA, E. C.; DIAS, R. M.; REIS, R. C. Predictors of fruits and vegetables intake among adults of Belem, Para, Brazil, 2005. **Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. = J. Brazilian Soc. Food Nutr.** São Paulo, SP, v. 32, n. 2, p. 29-40, ago. 2007.

MOYLE, G.J. Adverse Effects of Therapy: it's Not Just Lipodistrophy. **8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections:** complications of HIV ant Its Therapy. 2001.

MOOSER, V.; CARR, A. Antiretroviral therapy associated hyperlipidaemia in HIV disease. **Curr. Opin. Lipidol.** v. 12, p. 313-19, 2001.

NCEP- NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **Circulation**. v.106, n.25, p.3143-421, 2002.

NCIUBMB- **Nomenclature committee of international union of biochemistry and molecular biology**. 2004.

NILSSON, S.K.; HEEREN, J.; OLIVECRONA, G.; MERKEL, M. Apolipoprotein A-V; a potent triglyceride reducer. **Atherosclerosis**. v. 219, n.1, p.15-21, 2011.

NOOR, M. The role of protease inhibitors in the pathogenesis of HIV-associated insulin resistance: cellular mechanisms and clinical implications. **Current HIV/AIDS Reports**. v.4, n. 3, p. 126-134, 2007.

NOVAK, E.M; BYDLEOWSKI, S.P. Biologia molecular das Dislipidemias – Variação genética das apolipoproteínas; **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. v. 67, 1996.

OETTE, M.; JURETZKO, P.; KROIDL, A.; SAGIR, A.; WETTSTEIN, M. et al. Lipodystrophy syndrome and self-assessment of well-being and physical appearance in HIV-positive patients. **AIDS Patient Care and STDs**. v. 16, n. 9, p. 413-417, 2002.

OLIVEIRA, S.; LINS, D. Lipodistrofia relacionada à síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). In: BANDEIRA, F.; MACEDO, G.; CALDAS, G.; GRIZ, L.; FARIA, M.S. **Endocrinologia e diabetes**. Rio de Janeiro: MEDSi, p. 1018-22, 2003.

OLIVIER, M.; WANG, X.; COLE, R.; GAU, B.; KIM, J.; RUBIN, E. M.; PENNACCHIO, L. A. Haplotype analysis of the apolipoprotein gene cluster on human chromosome 11. **Genomics**. v. 83, p. 912-923, 2004.

OLOFSSON, S.O. Apo A-V: the regulation of a regulator of plasma triglycerides. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol**. v. 25, p.1097-1099, 2005.

PARÉ, G.; SERRE, D.; BRISSON, D.; ANAND, S.S.; MONTPETIT, A. et al. Genetic Analysis of 103 Candidate Genes for Coronary Artery Disease and Associated Phenotypes in a Founder Population Reveals a New Association between Endothelin-1 and High-Density Lipoprotein Cholesterol. **Am. J. Hum. Genet**. v. 80, n.4, p. 673–682, 2007.

PARKER, R.; CAMARGO, K. R. Pobreza e HIV/AIDS: aspectos antropológicos e sociológicos. **Cad. Saúde Pública**. v. 16, n.1, p.89-102, 2000.

PÉNICAUD, L.; COUSIN, B.; LELOUP, C.; LORSIGNOL, A.; CASTEILLA, L. The autonomic nervous system, adipose tissue plasticity, and energy balance. **Nutrition**. v. 16, p. 903-8, 2000.

PENNACCHIO, L. A.; OLIVIER, M.; HUBACEK, J. A.; COHEN, J. C.; COX, D. R. et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. **Science**. v. 294, p. 169-173, 2001.

PENNACCHIO, L. A.; OLIVIER, M.; HUBACEK, J.A.; KRAUSS, R. M.; RUBIN, E. M.; COHEN, J. C. Two independent apolipoprotein A5 haplotypes influence plasma triglyceride levels. **Human Molecular Genetics**, v. 11, n. 24, 3031-3038, 2002.

PENNACCHIO, L. A.; RUBIN, E. M. Apolipoprotein A5, a newly identified agent that affects plasma triglyceride levels in humans and mice. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.** v.23, n. 4, p. 529-534, 2003.

PROCHASKA, C.L. **Associação dos polimorfismos -1131t>c e S19W do gene da apolipoproteína a-v com doença arterial coronariana e diabete melito tipo 2.** Dissertação (Mestrado)- Programa de Pós- Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2006.

PROJETO INTERNATIONAL HAPMAP 2012a (dbSNP/ Short Genetic Variations/NcBI). **Reference SNP (refSNP) Cluster Report: rs619054.** Disponível em: < [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=619054](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=619054) > Acesso em: 5 mai. 2012.

PROJETO INTERNATIONAL HAPMAP 2012b (dbSNP/ Short Genetic Variations/NcBI). **Reference SNP(refSNP) Cluster Report: rs2266788** Disponível em: < [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=2266788](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=2266788) > Acesso em: 5 mai. 2012.

PHIMISTER, E. In search of a better HIV vaccines – The heat is on. **N.E.J.M.** v. 348, n. 7, p. 643-44, 2003.

QIL,.; LIU, S.; RIFAI, N.; HUNTER, D.; HU, F. B. Associations of the apolipoprotein A1/C3/A4/A5 gene cluster with triglyceride and HDL cholesterol levels in women with type 2 diabetes. **Atherosclerosis**. v. 192, p. 204-10, 2007.

RALL, S.C.; WEISGRABER, K.H.; MAHLEY, R.W.; OGAWAO,Y.; FIELDING,C.J. et al. Abnormal Lecithin:Cholesterol Acyltransferase Activation by a Human Apolipoprotein A-I Variant in Which a Single Lysine Residue is Deleted. **The American Society of Biological Chemists, Inc.** .v. 259,n. 16, p. 10063-10070, 1984.

REICHL, D.; MILLER, N.E. Pathophysiology of reverse cholesterol transport: insights from inherited disorders of lipoprotein metabolism. **Arteriosclerosis**. v. 9. p. 785-97, 1989.

SÁNCHEZ, M.D.G.; GUITERA, A.F. Evaluación de la calidade de vida en personas VIH positivas com lipodistrofia. **Psicologia Salud**. v. 14, n.1, p. 5-11, 2004.

SANTOS, C.P.; FELIPE, Y.X.; BRAGA, P.E; RAMOS, D.; LIMA, R.O et al. Self perception of body changes in persons living with HIV/AIDS. **AIDS**. v. 19, n. 4, p. s14-s21, 2005.

SARWAR, N.; SANDHU, M.S.; RICKETTS S.L. et al. Triglyceride mediadas Vias e doença coronária: análise de 101 estudos de colaboração. **Lancet**. v. 37 , p 1634-1639, 2010.



SEDA, O.; SEDOVÁ, L. New Apolipoprotein A-V: Comparative genomicx meets metabolism. **Physiol. Res.** v.52, p.141-146, 2003.

SERRA, M.A. Gordura corporal em pacientes com AIDS. **DermaNews.** v. 6, n.5, p. 10-15, 2001.

SESPA. Coordenação Estadual de DST/AIDS. Epidemiologia. Disponível em: <http://www.sespa.pa.gov.br/aids/images/stories/epidemiologia/3>. Acesso em: 20 maio de 2012.

SCHAAP, F. G.; RENSEN, P.C.; VOSHOL, P.J.; VRINS, C.; VAN DER VLIET, H.N.; et al. Apo AV reduces plasma triglycerides by inhibiting very low density lipoprotein triglyceride (VLDL-TG) production and stimulating lipoprotein Lipase mediated VLDL-TG hydrolysis. **The Journal of Biological Chemistry.** v. 279, p. 27941-7, 2004.

SCHAMBELAN, M.; BERSON, C.A.; CARR, A.; CURRIER, J.S.; DUBÉ, M.P et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV1 infection: recommendations of an international . AIDS SOCIETY-USA panel. **J. Acquir. Imunne Defic. Syndr.** v. 31, p. 257-75, 2002.

SCHAUF, C.L.; MOFETT, D.F.; MOFETT, S.B. DIGESTÃO e ABSORÇÃO. In: SCHAUF, C.L.; MOFETT, D.F.; MOFETT, S.B. **Fisiologia humana.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; p.515-34, 1993.

SHAHMANESH, M.; JALEEL, H.; DESILVA, Y.; ROSS, J.; CASLAKE, M. et al. **Protease inhibitor related type III hyperlipoproteinaemia is common and not associated with apolipoprotein-E E2/E2 phenotype.** 2001. In: Sexually Transmitted Infections, Acesso em 04 Jun 2011. Disponível em: < <http://sti.bmj.com/content/77/4/283.abstract> >

SCHELD, W.M. Introdução ao HIV e desordens associadas. In: GOLDMAN, L, AUSIELLO, D. **Cecil, Tratado de Medicina Interna.** 22 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, v. 2, p. 2496-97, 2005.

SCHUCH, J. B. **Nutrigenética dos níveis de triglicerídeos: Análise da interação entre hábitos alimentares e a variação no gene APOAV em uma amostra da população da grande Porto Alegre.** Monografia- (TCC) Graduação em Biomedicina no Centro Universitário Feevale. Novo Hamburgo, 2007.

SHAH, M; TIERNEY, K; ADAMS-HUET, B; BOONYAVARAKUL, A; JACOB, K. et al. The role of diet, exercise and smoking in dyslipidaemia in HIV-infected patients with lipodystrophy. **HIV Med.** v. 6, n. 4, p. 291-8, 2005.

SILVA, E.F.R.; LEWI, D.S.; VEDOVATO, G.M.; GARCIA, V.R.S.; TENORE, S.B et al . Estado nutricional, clínico e padrão alimentar de pessoas vivendo com HIV/AIDS em assistência ambulatorial no município de São Paulo. **Rev. bras. epidemiol.** São Paulo, v. 13, n. 4, 2010.

SLEASMAN, J.W.; GOODNOW, M. M. HIV-1 Infection. **Journal of Allergy and Clinical Immunology.** v. 111, n. , p.582- 592. 2003.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Consenso Brasileiro sobre Diabetes 2002: **Diagnóstico e Classificação do Diabetes Melito e Tratamento do Diabetes Melito do Tipo 2**. – Rio de Janeiro: Diagraphic, 2003. 72p. Disponível < <http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/geral/consensosbd.pdf>> Acesso em: 05 mai 2012.

SPOSITO, C.; CARAMELLI, B.; FONSECA, F.A.H.; BERTOLAMI, M.C. et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 88, suppl.1, p.2-19, 2007.

SPRINZ, E.; LAZZARETTI, R.; KUHMMER, R.; RIBEIRO, J. Dyslipidemia in HIV-infected individuals. **Brazilian Journal of Infectious Diseases.** v. 14, n. 6, p. 575-588, 2010.

STEIN, C.J; COLDITZ, G.A. The epidemic of obesity. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** v. 89, p. 2522-2525, 2004.

SZALAI, C.; KESZEI, M.; DUBA, J.; PROHÁSZKA, Z.; KOZMA, G.T. et al. Polymorphism in the promoter region of the apolipoprotein A5 gene is associated with an increased susceptibility for coronary artery disease. **Atherosclerosis.** v. 173, n.1 p. 109-114, 2004.

TALL, A.R. Plasma high density lipoproteins, metabolism and relationship to atherogenesis. **J. Clin. Invest.** v. 86, n.32, p.: 379–384, 1990.

TALMUD, P.J.; MARTIN, S.; TASKINEN, M. et al. APOA5 gene variants, lipoprotein particle distribution, and progression of coronary heart disease results from the LOCAT study. **Journal of lipid. Research.** v.45, p.750-6, 2004.

TALMUD, P.J.; HAWE, E.; MARTIN, S. et al. Relative contribution of variation within the APOC3/A4/A5 gene cluster in determining plasma triglycerides. **Human Molecular Genetics.** v. 11, n24, p. 3039-3046, 2002.

THIÉBAUT, R.; EL-SADR, W.M.; FRIIS-MOLLER, N.; RICKENBACH, M.; REISS, P. et al. Data Collection of Adverse events of anti-HIV Drugs Study Group. Predictors of hypertension and changes of blood pressure in HIV-infected patients. **Antivir. Ther.** v. 10, n. 7, p. 811-23, 2005.

THIÉBAUT, R.; DAUCOURT, V.; MERCIÉ, P.; EKOUEVI, D. K.; MALVY, D. et al. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection: aquitaine cohort, France, 1999. **Clin. Infect. Dis.** v. 31, p. 1482-7, dez 2000.

TSIODRAS, S.; MANTOZOROS, C.; HAMMER, S.; SAMORES, M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia and lipodystrophy — a 5-year cohort study. **Arch. Intern. Med.** v. 160, n.13, p. 2050-6. 2000.

UNAIDS. UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS; WORLD HEALTH ORGANIZATION. **AIDS epidemic update.** Switzerland. 2007. disponível em: < [http://data.unaids.org/pub/epispedes/2007/2007\\_epiupdate\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/epispedes/2007/2007_epiupdate_en.pdf) > Acesso em: 22. nov. 2007.

VALENTE, A. M. M.; REIS, A. F.; MACHADO, D. M.; SUCCI, R.C. M.; CHACRA, A.R. HIV lipodystrophy syndrome. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 49, n. 6, p. 871-81, dez. 2005.

VAN DER VLIET, H.N.; SCHAAP, F.G.; LEVELS, J.H.M.; OTTENHOFF, R.; LOOIJE, N.; WESSELING, J.G. et al. Adenoviral overexpression of apolipoprotein A-V reduces serum levels of triglycerides and cholesterol in mice. **Biochemical and Biophysical Research Communications.** v. 295, p. 1156-1159, 2002.

VIEIRA, F.A.S. **Interação entre gene e ambiente e sua influência sobre os níveis de triglicérides: análise do polimorfismo 1131 T/C no gene APOAV em conjunto com fatores ambientais e antropométricos.** Dissertação (Mestrado)- Programa de Pós Graduação em Gestão Tecnológica. Centro Universitário Feevale. Novo Hamburgo, 2007.

WANG, J.; KI-MOON, B.; KENNEDY B. A et al. APOA5 variantes genéticas são marcadores de fenótipos hiperlipoproteinemia clássicos e hipertrigliceridemia. **Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.** v.5, p 730-7372, 2008.

WEBSTER, R.J; WARRINGTON, N.M.; WEEDON, M.N.; HATTERSLEY, A.T.; MCCASKIE, P.A. et al. The association of common genetic variants in the APOA5, LPL and GCK genes with longitudinal changes in metabolic and cardiovascular traits. **Diabetologia.** v.52, n.1, p.106-14, 2009.

WEINBERG R. B., COOK V. R., BEEKSTEAD J. A. et al. Structure and Interfacial Properties of Human Apolipoprotein AV. **The Journal of Biological Chemistry.** v. 278, p. 34438-34444. 2003.

WHO, 2000 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: Preventing and managing the global epidemic.** Geneva, Switzerland: WHO, 2000. Technical Report Series 894.

WHO, 2011.WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesidade e Sobrepeso.** Ficha n ° 311. Atualizado março de 2011. who, 2011. Disponível em: < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html> >. Acesso em: 23 dez. 2011.

YU, P.C.; CALDERARO, D.; LIMA, E.M.O.; CARAMELLI, B. Terapia hipolipemiante em situações especiais – Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 85, n. 5, p. 58-61, 2005.

ZANNIS, V.I.; KARDASSIS, D.; ZANNI, E.E. Genetic mutations affecting human lipoproteins their receptors, and their enzymes.In HARRIS, H; HIRSHCHHORN, K. advances in human genetics. New York: **Plenum Press.** p.145-320, 1993.

ZHANG, Y.; ZANOTTI, I.; REILLY, M. P.; GLICK, J. M.; ROTHBLAT, G. H.; RADER, D. J. Overexpression of apolipoprotein A-I promotes reverse transport of cholesterol from macrophages to feces in vivo. **Circulation.** v. 108, p. 661-663, 2003.

## APÊNDICES

## APÊNDICE A: AVALIAÇÃO CLÍNICA E NUTRICIONAL



### UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

#### 1. IDENTIFICAÇÃO

DATA \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Matrícula: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) Fem ( ) Masc Idade: \_\_\_\_\_ anos Data de nascimento: \_\_\_\_\_

Ocupação \_\_\_\_\_ Grau de instrução:

Analfabeto ( ) Ensino fundamental ( ) ensino fundamental incompleto ( ) ensino médio

( ) ensino médio incompleto ( ) Ensino superior ( ) ensino superior incompleto

Estado civil: casado ( ) solteiro ( ) União estável ( ) viúvo ( )

Procedência: \_\_\_\_\_ Naturalidade: \_\_\_\_\_

#### 2- CONDIÇÕES SOCIO-ECONOMICAS

Renda Familiar Nº. de pessoas na família: \_\_\_\_\_

( ) ATÉ 1 SM

( ) 1 A 3 SM

( ) 3 A 5 SM

( ) ACIMA DE 5 SM

#### 3. HISTÓRIA CLÍNICA:

##### • FATORES DE RISCO:

( ) Tabagismo ( ) ex fumante Qto tempo fumou \_\_\_\_\_ Média de cigarros por dia \_\_\_\_\_

( ) Etilismo ( ) ex etilista Qto tempo bebeu \_\_\_\_\_ Média de garrafas/copos / dia \_\_\_\_\_

( ) Atividade física Qual: \_\_\_\_\_ Qual a frequência/semana \_\_\_\_\_

Raça: Negro ( ) Branco ( )

Diagnóstico de HIV: \_\_\_\_\_ Tempo de tratamento: \_\_\_\_\_

Medicação utilizada atual: \_\_\_\_\_

( ) Antecedentes pessoais após TARV: DM ( ) HA ( ) Dislipidemia ( ) Doenças coronarianas ( ) Outros \_\_\_\_\_

( ) Uso de medicações que alteram os níveis lipídicos Qual a medicação \_\_\_\_\_

Qto tempo usa \_\_\_\_\_

##### Antecedentes mórbidos familiares

( ) Antecedentes familiares de Diabetes Mellitus: \_\_\_\_\_

( ) Antecedentes familiares de Hipertensão Arterial: \_\_\_\_\_

( ) Antecedentes familiares de Dislipidemia: \_\_\_\_\_

( ) Antecedentes familiares de eventos cardiovasculares: \_\_\_\_\_

( ) Antecedentes familiares de eventos cerebrovasculares: \_\_\_\_\_

##### • SINDROME LIPODISTRÓFICA:

( ) Lipoatrofia facial

( ) Lipoatrofia de membros

( ) Lipohipertrofia visceral abdominal

( ) Lipohipertrofia mamária

( ) Lipohipertrofia dorso-cervical

## 4. RESULTADOS DE EXAMES

1. Hemograma: \_\_\_\_\_ Em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 ( ) Anemia (Hb<10) \_\_\_\_\_ Em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 ( ) Leucocitose (>10.000) \_\_\_\_\_ Em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 ( ) Plaquetopenia (<140.000) \_\_\_\_\_ Em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 ( ) CD4: \_\_\_\_\_ Em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 ( ) Carga viral: \_\_\_\_\_ Em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 2. Glicemia de jejum: \_\_\_\_\_ Em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 3. Colesterol: \_\_\_\_\_ Em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 4. Triglicédeos: \_\_\_\_\_ Em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 5. LDL-c: \_\_\_\_\_ Em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 6. HDL-c: \_\_\_\_\_ Em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## 5. MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS:

1. Altura: \_\_\_\_\_ m  
 2. Peso atual: \_\_\_\_\_ kg  
 3. IMC: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>  
 4. Circ. Cintura: \_\_\_\_\_ cm

**APÊNDICE B: QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS**

<b>Alimentos/preparação</b>	<b>Porção\ medida caseira</b>	<b>Diário/ vezes</b>	<b>Semanal/ vezes</b>	<b>Mensal/ vezes</b>	<b>Raro</b>	<b>Nunca</b>
<b>Leites e derivados</b>						
Leite integral						
Leite desnatado						
Iogurte						
Iogurte desnatado						
Queijo branco						
Queijo amarelo						
Requeijão						
<b>Carnes e ovos</b>						
Ovo frito						
Ovo cozido						

Carne de porco						
Carne vermelha com gordura						
Carne vermelha sem gordura						
Carne assada\ cozida						
Frango com pele						
Frango sem pele						
Vísceras						
<b>Gorduras</b>						
Manteiga						
Margarina						
Banha, gordura hidrogenada						
<b>Lanches</b>						
Achocolatados						
Lasanha						
Salgados fritos						
Pizza						
Pipoca						



Refrigerante						
Snacks						
Empadinha						
<b>Sucos artificiais, doces e guloseimas</b>						
Suco concentrado						
Suco de caixinha						
Bolos, tortas						
Pudins						
Chocolates, bombons						
Picolés/ sorvetes						
Musses						
Biscoitos Recheados						
<b>Embutidos</b>						
Charque						
Choriço						
Carnes enlatadas						
Salame						
Mortadela						

<b>Frutas, verduras e legumes</b>						
Fruta						
Suco natural						
Açaí						
Açaí c/ farinha						
Açaí c/ farinha de tapioca e açúcar						
Açaí s/ açúcar						
Folha crua						
Folha refogada						
Legumes cozidos						
<b>Pães, farinhas, cereais e tubérculos</b>						
Pão francês						
Pão integral						
Pão de hamburger						
Pão de leite						
Arroz						
Macarrão						
Macaxeira						
Farinha de mandioca						

Batata cozida						

Gordura monoinsaturada						
Óleo de canola						
Azeite de Oliva						
Abacate						
Peixes e soja						
Peixe com pele						
Peixe frito						
Peixe cozido/ assado						
Peixe enlatado						
Soja						
Frutas oleaginosas						
Castanhas do Pará, Caju						
Amêndoas						
Quinoa						
Aveia						
Linhaça						

**APÊNDICE C: PLANILHA DE AVALIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS DAS APOLIPOPROTEÍNAS A1 E A5 NOS PACIENTES HIV POSITIVOS**

HIV+	rs619054 APOA5	rs662799 APOA5	rs2266788 APOA 5	rs3135506 APOA5	Lys <sub>107</sub> -0must <sub>2</sub> APOA1
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					
29					
30					
31					
32					
33					
34					
35					
36					
37					
38					
39					
n					

## APÊNDICE D: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título da Pesquisa: Avaliação do polimorfismo genético das apolipoproteínas (AI e AV) de pacientes com síndrome lipodisdrófica e dislipidemia submetidos à terapia antirretroviral  
Pesquisadora: Claudia Daniele Tavares Dutra.

#### **Justificativa, Objetivos e Procedimentos da Pesquisa**

O tratamento da AIDS, conhecido como terapia anti-retroviral, tem levado a uma redução na mortalidade dos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em todo o mundo. No entanto, pode causar alguns efeitos colaterais como: diabetes, dislipidemia (níveis alterados de colesterol e triglicérides), obesidade, problemas cardiovasculares, acúmulo de gordura na região da cintura abdominal, aumento da gordura dorsocervical (na parte superior da costa), crescimento das mamas e/ou diminuição de gordura no glúteo (bumbum), membros (braços e pernas) e face (rosto). Dentro deste contexto, faz-se necessário, compreender as variações genéticas da gravidade e os efeitos da terapia antirretroviral, pois assim será possível garantir aos pacientes infectados um regime terapêutico seguro e uma melhoria de sua qualidade de vida. Os pacientes serão submetidos a uma consulta com avaliação médico-nutricional e encaminhados para coleta de sangue.

**Desconforto e possíveis riscos associados à pesquisa:** restringe-se ao sigilo a identificação do paciente e ao desconforto da coleta de sangue. No entanto, todos os cuidados serão tomados para preservar a sua identidade e sua saúde.

**Benefícios da pesquisa:** busca-se a descoberta das causas de dislipidemia (colesterol e triglicérides altos), promovendo uma melhor qualidade de vida e prognóstico da doença

**Forma de acompanhamento e Assistência:** o voluntário receberá toda a assistência médica aos agravos decorrentes das atividades da pesquisa. Falar com a pesquisadora: Claudia Daniele Tavares Dutra, CRN: 1610, telefone 3201-6850 ou 8154-6710, endereço: Rua dos Mundurucus, 4487 – Bairro Guamá (Ambulatório de Lipodistrofia, Hospital Universitário João de Barros Barreto, 1º andar, às quintas-feiras, de 11 às 15 horas).

**Esclarecimentos e Direitos:** o voluntário a qualquer momento poderá obter esclarecimentos sobre todos os procedimentos da pesquisa e possui o direito de recusar sua participação ou retirar seu consentimento, sem prejuízo do atendimento usual.

**Confidencialidade e Avaliação dos Registros:** as identidades dos voluntários serão mantidas em total sigilo por tempo indeterminado.

**Ressarcimento de Pesquisas e Indenizações:** não há qualquer tipo de despesa por parte do paciente e nem sequer qualquer forma de indenização pela sua participação neste estudo.

Eu, \_\_\_\_\_, n.º Carteira de identidade \_\_\_\_\_ expedida pelo Órgão \_\_\_\_\_, por me considerar devidamente informado(a) e esclarecido(a) sobre o conteúdo deste termo e a pesquisa Avaliação do polimorfismo genético das apolipoproteínas (AI e AV) de pacientes com síndrome lipodisdrófica e dislipidemia submetidos à terapia antirretroviral, a ser desenvolvida, livremente expresse meu consentimento para inclusão, como sujeito da pesquisa. Recebi cópia desse documento

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Participante Voluntário

\_\_\_\_\_  
Ass. Pesquisador

# **ANEXO**

## ANEXO A: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLO DE MEDICINA TROPICAL  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

### PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

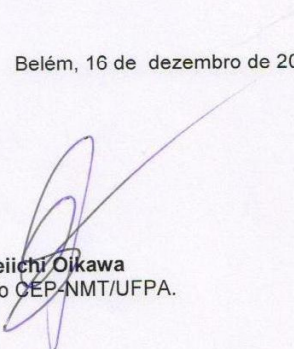
1. **Protocolo:** Nº037/2009-CEP/NMT
2. **Projeto de Pesquisa:** AVALIAÇÃO DO POLIMORFISMO GENÉTICO DAS APOLIPOPROTÉINAS (AI E AV) DE PACIENTES COM SÍNDROME LIPODISTRÓFICA E DISLIPIDEMIA SUBMETIDOS À TERAPIA ANTI-RETROVIRAL.
3. **Pesquisador Responsável:** Cláudia Daniele Tavares Dutra.
4. **Instituição / Unidade:** NMT/UFPA.
5. **Data de Entrada:** 03/11/2009.
6. **Data do Parecer:** 07/12/2009.

### PARECER

Comitê de Ética em Pesquisa do NMT/UFPA apreciou o protocolo em tela e, verificou que foram atendidas todas as exigências da Resolução 196/96-CNS/MS. Portanto, manifesta-se pela sua aprovação.

Parecer: **APROVADO.**

Belém, 16 de dezembro de 2009.

  
**Profº Teiichi Oikawa**  
Coordenador do CEP NMT/UFPA.