

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

LAURO FERREIRA DA SILVA PINTO NETO

**HIV-AIDS e co-morbidades não infecciosas: alterações ósseas,
renais e metabólicas em pacientes infectados pelo HIV-1 atendidos
em Serviço de Assistência Especializada em Vitória, ES**

VITÓRIA

2012

LAURO FERREIRA DA SILVA PINTO NETO

**HIV-AIDS e co-morbidades não infecciosas: alterações ósseas,
renais e metabólicas em pacientes infectados pelo HIV atendidos
em Serviço de Assistência Especializada em Vitória, ES**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito final para obtenção do título de doutor em Doenças Infecciosas.

Orientadora: Prof.^a Angélica Espinosa Miranda.

Co-orientador: Prof. Rodrigo Ribeiro Rodrigues

VITÓRIA

2012

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Central da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

P659 Pinto Neto, Lauro Ferreira da Silva, 1955-
h HIV-AIDS e co-morbidades não infecciosas : alterações
ósseas, renais e metabólicas em pacientes infectados pelo HIV-1
atendidos em serviço de assistência especializada em Vitória, ES /
Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto. – 2012.
124 f. : il.

Orientador: Angélica Espinosa Barbosa Miranda.
Coorientador: Rodrigo Ribeiro Rodrigues.
Tese (Doutorado em Medicina) – Universidade Federal do
Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. HIV (Vírus). 2. Osteoporose. 3. Rins - Doenças. 4. Distúrbios
do metabolismo dos lipídios. 5. Sistema cardiovascular - Doenças.
I. Miranda, Angélica Espinosa Barbosa. II. Rodrigues, Rodrigo
Ribeiro. III. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de
Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61



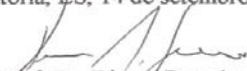
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

PARECER ÚNICO DA COMISSÃO JULGADORA DE
TESE DE DOUTORADO

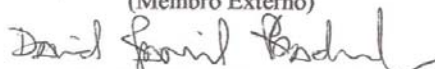
O doutorando LAURO FERREIRA DA SILVA PINTO NETO apresentou a tese intitulada: **“HIV-AIDS e co-morbidades não infecciosas: alterações ósseas, renais e metabólicas em pacientes infectados pelo HIV-1 atendidos em Serviço de Assistência Especializada em Vitória, ES”** em sessão pública, como requisito final para obtenção do título de **Doutor em Doenças Infecciosas**, do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

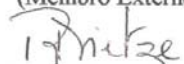
Considerando a apresentação oral dos resultados, a qualidade e relevância dos mesmos, a Comissão Examinadora decidiu **aprovar** () **reprovar** a tese para habilitar o médico LAURO FERREIRA DA SILVA PINTO NETO a obter o Grau de DOUTOR EM DOENÇAS INFECCIOSAS.


Vitória, ES, 14 de setembro de 2012

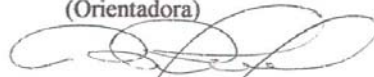

Prof. Dr. Dirceu Bartolomeu Greco
(Membro Externo)


Prof. Dr. Unai Tupinambás
(Membro Externo)


Prof. Dr. David Jamil Hadad
(Membro Externo)


Prof. Dr. Reynaldo Dietze
(Membro Interno)


Prof.ª. Dr.ª. Angélica Espinosa Barbosa Miranda
(Orientadora)


Prof. Dr. Rodrigo Ribeiro Rodrigues
(Coorientador)

Para Conceição, companheira querida, pelo estímulo, pela parceria, compreensão e amor.

Para Tomás, filho amado, que desejo possa ter um dia um filho igual, que possa lhe dar o mesmo orgulho que sinto por ele.

Para Daniel, uma outra forma de amor em uma dimensão difícil e nova, o duro e humilde aprendizado da perda

AGRADECIMENTOS

À Prof^a Dr^a. Angélica Espinosa Miranda, pela orientação sempre segura, pela extraordinária competência de tornar tudo simples na complexa arte da pesquisa clínica e epidemiológica

Ao prof. Dr. Rodrigo Ribeiro-Rodrigues, orientador de primeira hora, pela elegância no desenho dos projetos, pela amizade incondicional

Ao prof. Dr. Reynado Dietze, pelo espírito desbravador indomável, pela coragem de criar do nada um serviço de ponta e de qualidade

Aos professores e pesquisadores do Núcleo de Doenças Infecciosas por fazerem a diferença, pelo mérito.

Aos colegas da Santa Casa de Misericórdia da Infectologia e da Clínica Médica, pelo apoio

Aos monitores de Infectologia, estudantes da Emescam, pelo trabalho, pela convivência, pelo privilégio que me deram de aprenderem comigo, e pelo crescimento que tivemos juntos nestes anos de pesquisa

A Amábilis e Ana, dois anjos do Serviço de Doenças Infecciosas da Santa Casa.

Aos meus pacientes com AIDS, pela coragem de viver enfrentar e vencer o preconceito, pelo voluntariado em participar de nossas pesquisas, pelo carinho que sempre me proporcionaram.

À Pesquisa, ao Estudo, ao Trabalho que me resgataram das profundezas dos abismos das dores da alma.

“Sei apenas que nada sei”

SUMÁRIO

| | |
|--------------------------------------|-----|
| Lista de tabelas | 11 |
| Lista de figuras | 13 |
| Lista de abreviaturas e siglas | 14 |
| Resumo | 16 |
| Abstract | 17 |
| | |
| APRESENTAÇÃO..... | 18 |
| | |
| INTRODUÇÃO | 21 |
| | |
| OBJETIVOS..... | 25 |
| | |
| METODOLOGIA..... | 26 |
| | |
| RESULTADOS | 29 |
| Artigo 1 | 29 |
| Artigo 2 | 39 |
| Artigo 3 | 58 |
| Artigo 4 | 79 |
| | |
| CONSIDERAÇÕES FINAIS | 98 |
| | |
| CONCLUSÕES | 106 |

| | |
|---|-----|
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 108 |
| ANEXOS | 114 |
| Anexo 1 – Aprovação, por Comitê de Ética em Pesquisa, do trabalho “Avaliação dos riscos cardiovasculares na população infectada pelo HIV atendida pelo Programa de Aids em um hospital filantrópico de Vitória.” | 114 |
| Anexo 2 – Aprovação, por Comitê de Ética em Pesquisa do trabalho, “Prevalência de alterações renais em pacientes HIV positivos” | 115 |
| Anexo 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para pacientes envolvidos na pesquisa "Riscos Cardiovasculares em pacientes HIV positivos atendidos pelo serviço de hospital filantrópico de Vitória" (envolveu também estudo de alterações ósseas)..... | 116 |
| Anexo 4 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para pacientes envolvidos na pesquisa “Prevalência de alterações renais em pacientes HIV positivos” | 121 |

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 2

Table 1: Demographics, behavioral and clinical characteristics, by low BMD, among HIV patients attending an AIDS clinic in Vitoria, Brazil 55

Table 2: Current antiretroviral therapy use among HIV patients attending an AIDS clinic in Vitoria, Brazi 56

Table 3: Multivariate analysis of factors associated with low BMD among HIV patients attending an AIDS clinic in Vitoria, Brazil 57

ARTIGO 3

Tabela 1: Frequência dos fatores de risco e associações com a queda da função renal nos 254 pacientes atendidos na Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES..... 75

Tabela 2: Frequência de uso de antirretrovirais e associações com a queda da função renal nos 254 pacientes atendidos na Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES..... 77

Tabela 3: Fatores independentemente associados com a queda da função renal (fórmula MDRD) no modelo final de regressão logística..... 78

ARTIGO 4

Table 1: Incident dyslipidemia by baseline demographic, behavioral and clinical characteristics, HIV patients on antiretroviral therapy, Vitoria, Brazil (N=498) 94

Table 2: Incident dyslipidemia by antiretroviral therapy use, HIV patients, Vitoria, Brazil (N=498).... 95

Table 3: Serum lipids and fasting glucose levels before and after ART initiation, HIV patients on antiretroviral therapy, Vitoria, Brazil (N=498). 96

| | |
|---|----|
| Table 4: Variables independently associated with dyslipidemia, HIV patients attending an AIDS clinic in Vitoria, Brazil..... | 97 |
|---|----|

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO 1

| | |
|---|----|
| Figure 1: Spontaneous supracondylar femoral fracture..... | 35 |
| Figure 2: Stress distribution during lotus-positioned meditation | 36 |
| Figure 3: Spontaneous supracondylar femoral fracture after treatment..... | 37 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS – Acquired Immunnodeficiency Syndrom

ANRS- Agence Nationale de Recherches sur le Sida e les hepatites virales

BMD- Bone Mineral Density

BMI – Body Mass Index

CEDOES- Centro de Diagnóstico e Pesquisa da Osteoporose do Espírito Santo

CD4 –Cluster of differentiation 4- identificam células T "helper"

CD8 - Cluster of differentiation 8- identificam células T citotóxicas

CDC- Center for Disease Control and Prevention

CETP- Cholesterol Ester Transfer Proteins

DPI- Dots per inch

DST – Doenças Sexualmente Transmissíveis

DXA- Dual X-ray Absorptiometry

FRS – Framingham Risk Score

HAART- Highly Active Antiretroviral Therapy

HDL-c- High Density Lipoprotein –cholesterol

IDSA- Infectious Disease Society of America

IQR- Interquartile range

IL-1- Interleukin 1

IL-6 – Interleukin 6

ISCD – International Society of Clinical Densitometry

IFN α – Interferon alfa

LDL-c- Low Density Lipoprotein- cholesterol

MDRD – Modified Diet Renal Disease

NHANES- National Health and Nutrition Examination Survey

NRTI – Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

NNRTI – Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

OR – Odds Ratio

PACTG- Pediatric Aids Clinical Trial Group

PCR – Reação de Polimerase em Cadeia

PI – Protease Inhibitor

PTH- Parathormone

TNF α - Tumor necrosis factor α

UNAIDS – United Nation Program on HIV-AIDS
WHO – World Health Organization

RESUMO

O aumento da expectativa de vida atingido com a moderna terapia antirretroviral expõe a população infectada pelo HIV a diversas comorbidades não infecciosas que se comportam como doenças que se agravam com o envelhecimento. O objetivo deste trabalho foi estudar a prevalência de alterações renais, ósseas e metabólicas, assim como os fatores associados com essas alterações, em pacientes infectados pelo HIV atendidos em um serviço ambulatorial de AIDS. Exames de urina, dosagens de creatinina, glicose, lipídeos, avaliação de risco cardiovascular, determinação quantitativa de HIV-RNA e contagem de linfócitos TCD4/TCD8 foram realizados no serviço de assistência especializada da Santa Casa de Vitória. A medida da massa óssea por densitometria foi feita no CEDOES (Centro de Pesquisa e Diagnóstico de Osteoporose do Espírito Santo). Quatro trabalhos foram escritos com os resultados do projeto: um relato de caso de uma fratura supracondilar espontânea de fêmur em um paciente com adequado controle de carga viral do HIV; um artigo com dados de baixa massa óssea em 54,7% de 300 pacientes estudados, com associação com menopausa, sexo masculino e índice de massa corpórea menor que 25; outro artigo descrevendo 40,6% de anormalidades urinárias e 9,8% de redução da filtração glomerular em 254 pacientes estudados, sendo esta última associada com raça negra, hipertensão arterial, idade acima de 50 anos, proteinúria e hematúria; e um quarto artigo que identificou diabetes em 5,8%, intolerância a glicose em 28,5% e alterações de colesterol em 22,3% de 498 pacientes após terapia anti-retroviral, sendo este último associado com uso de lopinavir/r. Nossa conclusão é que o manejo clínico adequado destas doenças que se agravam com a idade é essencial no tratamento adequado de indivíduos HIV-AIDS.

Palavras-chaves: co-morbidades, HIV, osteoporose, alterações metabólicas, alterações renais.

ABSTRACT

The increase in life expectancy achieved following modern antiretroviral exposes the HIV-infected population to non-infectious co-morbidities that worsen with ageing. The aim of this work was to study prevalence for renal, bone and metabolic disturbances and associated factors among HIV infected patients in an AIDS outpatient clinic. Urine samples exams, creatinine, glucose and lipids measurements, assessment of cardiovascular risk, HIV viral load, TCD4/TCD8 cell count and were done in patients attended by specialized assistance service at Santa Casa de Vitoria. Bone mineral density by dual-energy x-ray absorptiometry was performed at CEDOES (*Center for Diagnostic and Research on Osteoporosis of Espirito Santo*). Four papers were written based in project's results: a case report of spontaneous supracondylar femur fracture in a patient with well controlled HIV viral load; an original report of low bone mineral density among 54,7% out of 300 patients, associated with menopause, male gender and body mass index bellow 25; another report of 40,6% of urinary abnormalities and 9,8% of reduced glomerular filtration out of 254 patients, the later one associated with black race, arterial hypertension, age above 50 years, proteinuria and hematuria; and a report of diabetes, impaired glucose tolerance and cholesterol disturbances among 5,8%, 28,5% and 22,3%, respectively, out of 498 HIV treated patients, the later one associated with lopinavir/r therapy. We conclude that clinical management of those age related diseases is essential for appropriate treatment of HIV-infected patients.

Key-words: co-morbidities, HIV, osteoporosis, metabolic disturbances, renal dysfunction

1. APRESENTAÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, causada pelo vírus HIV, comporta-se, hoje, como uma doença crônica, controlável pelo uso adequado de medicamentos antirretrovirais. No Brasil, com a distribuição, em larga escala, de medicamentos, o Departamento de DST/AIDS e Hepatites Virais tem observado uma grande queda de mortalidade e melhora da sobrevida, nos indivíduos HIV positivos. Estes dados têm levado os profissionais de saúde a se preocuparem com a qualidade de vida de seus pacientes, e com todas as outras causas comuns de adoecimento e morte, além daquelas diretamente ligadas à AIDS. Diversas publicações têm alertado para as alterações metabólicas, relacionadas ao prolongado período de infecção viral e ao tratamento. Entre estas, estão incluídas as alterações ósseas como osteopenia, osteoporose e osteonecrose.

O projeto de pesquisa apresentado “HIV-AIDS E CO-MORBIDADES NÃO-INFECIOSAS - Fatores de risco para alterações metabólicas, renais e ósseas em pacientes infectados pelo HIV atendidos em Serviço de Assistência Especializada em Vitória, ES” foi originado a partir da necessidade de se conhecer o perfil desses pacientes, a fim de se implementarem programas de prevenção e assistência específicos para essas co-morbidades.

A tese está sendo apresentada sob a forma de coletânea de artigos, segundo as normas regimentais da Pós-graduação em Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo. Foram elaborados os seguintes artigos:

I. Spontaneous Supracondylar Femoral Fracture in an HIV Patient in Lotus Position. Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health, vol. 14, no. 1, 74-76, 2011

Desordens ósseas têm sido descritas em pacientes com infecção crônica pelo vírus HIV. Relatamos um caso de fratura supra-condilar espontânea de fêmur que ocorreu em um monge de 58 anos de idade, em meditação. Ele se encontrava em adequado controle medicamentoso da AIDS com terapêutica antirretroviral.

II. Low Bone Mass Prevalence, Therapy Type, and Clinical Risk Factors in an HIV-Infected Brazilian Population. Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health, vol. 14, no. 1, 434-9, 2011

Este artigo relata a prevalência de alteração de massa óssea e os fatores associados a esta co-morbidade em 300 pacientes atendidos em um serviço especializado na assistência a HIV-AIDS no Estado do Espírito Santo.

III. Fatores de risco associados a alterações renais em pacientes infectados por HIV-1. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 44(1):30-34, jan-fev, 2011.

O objetivo deste artigo foi analisar a correlação dos fatores de risco para perda da função renal também em uma população infectada pelo HIV em seguimento em um serviço especializado em nosso meio.

IV. Dyslipidemia and Glucose intolerance among HIV patients, before and after HAART: The experience of a Brazilian outpatient clinic.

Este artigo pretende avaliar a prevalência de alterações do metabolismo de glicose e de lipídeos, e possíveis correlações com tratamento antirretroviral, em um serviço especializado no atendimento a pacientes com HIV no Estado do Espírito Santo. Está submetido para publicação.

Este trabalho foi aceito como pôster para apresentação na XIX International Aids Conference que ocorreu em Washington (Estados Unidos da América) em julho de 2012. (AIDS 2012 abstract number THPE081).

2. INTRODUÇÃO

A epidemia de AIDS, que completou 30 anos de existência em 2011, já atingiu mais de 60 milhões de pessoas em todo o mundo, de acordo com os últimos dados disponíveis do boletim da UNAIDS de dezembro de 2010¹. A terapêutica desta pandemia foi revolucionada com a introdução de inibidores de protease em 1996, iniciando a era da terapia de alta potência, a HAART (do inglês *highly active antiretroviral therapy*). Os últimos quinze anos da história da AIDS foram de evolução bastante diferente dos primeiros, com impacto logo identificado de queda na mortalidade em pessoas com acesso às novas medicações².

O Brasil foi um país pioneiro no desenvolvimento de uma política de distribuição e acesso universal aos antivirais e vem colhendo também os resultados positivos na queda de mortalidade de pacientes infectados pelo HIV-1³. O desenvolvimento da terapia antirretroviral é um marco na medicina moderna. Em poucos anos, o prognóstico de sobrevivência das pessoas recém infectadas pelo vírus HIV mudou de anos para décadas. Hoje, existem mais de 25 antirretrovirais, de seis diferentes classes terapêuticas, com um leque diferenciado de opções. A maioria dos pacientes que adere ao tratamento atinge supressão durável da carga viral do HIV-1, de modo que as complicações clássicas ligadas à AIDS tornaram-se menos frequentes⁴.

Embora a expectativa de vida dos pacientes com HIV tenha melhorado dramaticamente, as taxas de mortalidade ainda são maiores que a população em geral, e muitas destas mortes não são causadas por condições ligadas diretamente a AIDS⁵. Como consequência, o manejo médico de HIV-AIDS está mudando. Uma significativa parcela de energia e tempo antes gastos no controle do vírus e manejo

de resistência, agora é gasto na identificação e controle de múltiplas co-morbidades que podem acometer o paciente soropositivo. Estas morbidades incluem doença cardiovascular, doença hepática, doença renal, doença óssea, distúrbio neurocognitivo e câncer, não diretamente associadas a HIV-AIDS. Uma primeira especulação na tentativa de entender a crescente importância destas co-morbidades seria que os pacientes infectados pelo vírus HIV, com o aumento de sobrevida, estariam expostos a doenças comuns à população em geral. Uma outra explicação, pelo menos no caso das doenças hepáticas, envolve outros agentes infecciosos, como os vírus de hepatites B e C, que compartilham com o vírus HIV-1 algumas formas de transmissão que são similares⁶. No entanto, diversos estudos relatam uma maior prevalência de hipertensão, diabetes, dislipidemia e mesmo baixa massa óssea nas pessoas infectadas pelo HIV-1 em relação à população geral⁷⁻⁹.

Um grande estudo caso-controle conduzido na Itália mostrou que os pacientes HIV+ na faixa etária de 40 anos tinham múltiplas co-morbidades, em número semelhante aos seus controles na faixa dos 50 anos, e que os pacientes HIV+ na faixa etária dos 50 anos tinham co-morbidades em número semelhante aos seus controles na faixa dos 60 anos¹⁰.

A frequência das co-morbidades poderia ser interpretada como um indicador de que as pessoas infectadas pelo vírus HIV-1 sofreriam um envelhecimento prematuro¹¹. Muitas alterações imunitárias associadas ao envelhecimento, como queda na relação entre linfócitos TCD4/TCD8, queda na relação entre células T virgens (naive) /Células T de memória, redução no repertório de células T, redução na resposta a vacinas e expansão das células TCD28- efetoras são características das pessoas infectadas pelo HIV-1 sem tratamento¹¹. A restauração imunitária obtida com o

tratamento antiviral é incompleta e variável, dependendo de inúmeros fatores. Além da depleção de células TCD4, pode ter importância na patogênese da AIDS uma ativação imune contínua causada por replicação residual do HIV-1, por translocação bacteriana facilitada em tecido linfático comprometido no intestino, ou por co-infecções virais¹². Níveis variados de atividade inflamatória persistem mesmo em pacientes tratados e podem ter associação com co-morbidades e até com aumento da mortalidade, mesmo em situações com contagem de linfócitos TCD4 preservada¹³.

As co-morbidades não diretamente associadas a AIDS, em especial as doenças cardiovasculares e hepáticas, tem sido responsáveis pela maior parte das admissões hospitalares em pacientes HIV + com mais de 50 anos, de acordo com uma grande coorte americana¹³. O Ministério da Saúde tem registrado um significativo aumento de pacientes infectados pelo vírus HIV na faixa etária acima de 50 anos, no Brasil¹⁴. Nos EUA, estima-se que 50% da população HIV positiva terá 50 anos ou mais já em 2015¹⁵. O extraordinário aumento da sobrevivência nestes pacientes propiciado pelos antirretrovirais, aliado à maior atividade sexual facilitada pelos diversos tratamentos de disfunção erétil, provavelmente explicam esta mudança progressiva de faixa etária da população contaminada. Faz-se importante registrar que desde o início da epidemia, os pacientes HIV+ são considerados “idosos”, quando ultrapassam 50 anos¹⁶.

Até recentemente, as diretrizes europeias para tratamento de HIV-AIDS tinham algumas poucas orientações para manejo de certas alterações metabólicas e de co-infecções de hepatites B e C^{17,18}. A última versão do Consenso Europeu em 2009

incluía seções para conduta em 14 diferentes co-morbidades e co-infecções nos pacientes adultos infectados pelo vírus HIV-1¹⁹. Os critérios de início de terapia antirretroviral foram atualizados no suplemento de 2010 do Consenso Brasileiro de Tratamento de Adultos infectados pelo HIV-1 de 2008: considerar iniciar a terapia diante dos diagnósticos de nefropatia pelo HIV-1, risco cardiovascular elevado definido como risco superior a 20% na escala Framingham e as co-infecções pelos vírus B e C em pacientes com CD4 acima de 350 células/ml²⁰. Estas iniciativas traduzem a atenção do grupo de Consenso com a importância emergente das co-morbidades nos pacientes com HIV-1.

O objetivo desta tese, portanto, foi estudar a ocorrência de co-morbidades em pacientes HIV+, tratados de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde em vigor, acompanhados em uma clínica especializada, referência na região metropolitana de Vitória. O ponto de partida é um relato de caso de um paciente diagnosticado em meados da década de 80, que está sob adequado controle viral, mas que evoluiu com infarto agudo do miocárdio e fratura de fêmur por fragilidade osteoporótica. A partir deste caso, são relatados estudos com foco em alterações ósseas, alterações renais e distúrbios de metabolismo da glicose e lipídeos que compõem risco cardiovascular na escala Framingham.

3- OBJETIVOS

Este estudo teve dois objetivos principais:

3.1 Determinar a frequência de alterações renais, ósseas, do metabolismo de lipídeos e da glicose em pacientes infectados pelo vírus HIV em um programa de referência no serviço público de nosso país.

3.2 Determinar fatores associados destas alterações que possam auxiliar na compreensão destas co-morbidades, e auxiliar no tratamento dos pacientes soropositivos pelo vírus HIV.

4. METODOLOGIA

A Santa Casa de Misericórdia de Vitória é um hospital filantrópico com cerca de 300 leitos, localizado no centro da cidade de Vitória, ES. É um hospital centenário, suas primeiras edificações datam do século XVI. Atende à clientela da região metropolitana da Grande Vitória, composta pelos municípios de Vitória, Cariacica, Vila Velha e Serra, mas é referência ainda para pacientes vindos do interior do Estado e mesmo de regiões fronteiras do sul do estado da Bahia e leste do Estado de Minas Gerais.

O Programa de HIV-AIDS da Santa Casa de Vitória foi criado por iniciativa da Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo em 1985, quando da notícia do surgimento dos primeiros casos de AIDS no Brasil. Foi desativado por alguns anos na década de 90, por dificuldades financeiras do hospital. Atualmente, este serviço é o segundo maior do Estado, com mais de 700 pacientes cadastrados, a grande maioria em uso de antirretrovirais. Tem uma equipe multiprofissional, composta de 5 médicos, 1 enfermeira, 1 farmacêutica, 1 assistente social, e uma técnica de enfermagem. Estudantes de Medicina do estágio de clínica médica e de doenças infecciosas participam do atendimento, como parte de sua formação e treinamento. Uma organização não governamental, a Associação de apoio ao Programa de AIDS do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – VIDAS, criada em dezembro de 1997, especificamente para apoio aos pacientes infectados pelo HIV-1 e atendidos na Santa Casa de Vitória, atua no fornecimento de passes de transporte e custeio de alguns medicamentos não fornecidos habitualmente pelo programa, como ácido valpróico, gabapentina, etc., na promoção de ações de confraternização e de

grupos de apoio. Todo o atendimento prestado aos pacientes segue as diretrizes em vigor, expressas no Consenso Brasileiro de Tratamento de AIDS em Adultos.

Entre meados de 2009, e meados de 2011, foram coletados os dados que compõem os trabalhos desta tese. Dados demográficos, epidemiológicos e clínicos foram extraídos dos prontuários e complementados com entrevista aos pacientes, de acordo com o objetivo de cada subprojeto.

Os exames de função renal, dosagens de lipídeos, glicose, contagem de células TCD4/TCD8 e carga viral do HIV-1 foram coletados por técnicos de laboratório da Santa Casa, na rotina de atendimento normal do Programa, sempre às segundas feiras, nas dependências do próprio serviço. Os exames de bioquímica foram realizados no laboratório da Santa Casa de Vitória. As dosagens de colesterol total, triglicerídeos e glicose foram efetuadas por ensaio enzimático colorimétrico do laboratório Bioclin®. A dosagem de HDL foi efetuada por método direto também por ensaio enzimático colorimétrico do mesmo laboratório. O LDL colesterol foi calculado através da fórmula de Friedwald em pacientes com triglicérides < 400 mg%.

A dosagem de creatinina foi realizada por teste cinético do laboratório Bioclin®. A pesquisa de proteinúria e demais dados de sedimento urinário foram avaliados por fita Biocolor da Bioeasy®.

Os exames de HIV-RNA foram determinados pelo método b-DNA (branched DNA) no equipamento System 340 através do kit Siemens Versant HIV-1 RNA 3.0. As

contagens de linfócitos TCD4/TCD8 foram realizadas por citometria de fluxo no equipamento FACS Calibur através do kit BD Multitest CD3/CD8/CD45/CD4. Ambos foram realizados no Laboratório de Imunologia Celular e Molecular do Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo. Os exames de densitometria óssea foram realizados no Centro de Diagnóstico e Pesquisa da osteoporose do Espírito Santo – CEDOES, com uso de equipamento scanner marca Prodigy GE (Medical Systems/Madison, WI, USA), versão de software 11.00.210, com base de dados normativa NHANES III para determinar densidade mineral óssea da coluna lombar e fêmur proximal.

As variáveis foram submetidas à avaliação estatística com o uso do programa SPSS, versão 17 para Windows. Foi realizada uma análise descritiva, com cálculo de frequência para variáveis qualitativas e cálculo de medianas e distância interquartil média e desvio padrão para variáveis quantitativas. As possíveis associações entre as variáveis de desfecho e as variáveis demográficas, comportamentais e clínicas foram testadas por meio de testes de qui-quadrado com correção de Yates ou de Fischer quando apropriado. *Odds ratio* e intervalos de confiança foram calculados em análises bivariadas para estimar o grau de associação entre o desfecho e os potenciais fatores de risco. Foi aplicada análise multivariada de regressão logística para estimar o efeito de uma variável, ao mesmo tempo em que se controla o efeito das demais, na probabilidade de apresentar o desfecho em questão. Todos os pacientes foram informados da pesquisa e assinaram termo de consentimento informado. Os projetos de pesquisa foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética da Escola de Ciências da Santa Casa de Vitoria (Anexos 1 e 2).

5. RESULTADOS

ARTIGO 1

Spontaneous Supracondylar Femoral Fracture in a HIV Patient in

Lotus Position Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health,

vol. 14, no. 1, 74-76, 2011

Running title:

Stress in meditation (A broken monk)

Authors

Lauro F S Pinto Neto, M.D., MSc, Sergio Ragi Eis, MD; Angelica Espinosa Miranda, M.D., Ph.D

Abstract

Bone disorders have been described in patients chronically infected with human immunodeficiency virus (HIV). A case of spontaneous supracondylar femoral fracture that occurred in a 58-year-old monk during meditation is reported. His AIDS disease was controlled with combination antiretroviral therapy. Vitamin D and calcium had been added 3 yr before since osteoporosis was detected by dual X-Ray absorptiometry (DXA): At the time of the fracture, the patient was on treatment with 35 mg every week of sodium risedronate, 1000 mg of calcium and 400 IU of Vitamin

D every day. Clinical use of DXA for HIV patients should be considered as a routine measure to help reducing risk for fractures.

Key-words: HIV, osteoporosis, spontaneous fracture

Case Report

A white male patient (Buddhist monk), 58 yr old, had spontaneous supracondylar femoral fracture (Fig. 1) while sitting in lotus position during a meditation session. He is human immunodeficiency virus (HIV) positive since 1986. He presented with cerebral toxoplasmosis and Kaposi's sarcoma with CD4 cell counts of 76/cels/ μ l in 1993 when he started to receive antiretroviral therapy, with zidovudine as monotherapy. This treatment was followed by dual therapy with zidovudine and didanosine until 1996, when he began combination antiretroviral therapy with stavudine, lamivudine and indinavir, the latter drug replaced by saquinavir and ritonavir in 1998. In 2003, the latter two drugs were again replaced by nelfinavir and nevirapine.

He is currently on therapy with tenofovir, lamivudine and boosted atazanavir since February 2007. This therapeutic scheme was chosen because of abnormalities in fat distribution (lipodystrophy, possibly associated with stavudine and zidovudine) and an ischemic heart attack in 2007. The last CD4 cell count was 541 cells/ μ L measured in April 2010 and HIV-1 plasmatic viral load was bellow limit of detection of 25 copies/mL. His plasmatic HIV viral load was bellow limit of detection since 2000.

He had never smoked or drunk alcohol. In December 2007, a dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) was performed (equipment Prodigy/GE Medical Systems, [Madison,WI] software encore v.11.0, database National Health and Nutrition Examination Survey III), and T score of standard deviation (SD) of -3,2 (bone mineral density [BMD]= 0.651 g/cm³) was detected at femoral neck, with SD -2,6 at total femur (BMD= 0.732 g/cm³) and SD of -3,1 at lumbar spine (BMD= 0.849 g/cm³). Serum level of ionic calcium was 4,7 mg/dL (reference range 4.5 -5.2), phosphorus 4,0 mg/dL (2.5-4.8 mg/dL), PTH 64 pg/mL (reference range 12-72), urinary calcium 135 mg/24h (reference range 60-180 mg/24H) and 1,25 OH₂D levels, 30 pg/mL (reference range 18-78 pg/mL). Daily calcium and vitamin D supplementation plus weekly 35 mg of sodium risedronate were prescribed. A new DXA was performed at the same site by the same technologist and T score of - 2,8 SD at femoral neck (BMD=0,710 g/cm³), -2,0 SD at total femur (BMD=0,808 g/cm³), - 2,8 SD at lumbar spine (BMD=0,882 g/cm³) were detected (BMD gains above least significant changes in all cases: +0,033 g/cm³ at lumbar spine, +0,059 g/cm³ at femoral neck, +0,076 g/cm³ at total femur). Despite good adherence to antiresorptive treatment an incident fragility fracture occurred 5 months later, on April 2010. The fracture occurred during a meditation session when the patient was, simply, on complete lotus position. The meditation position itself may play a role as stress raiser, as indicated in scheme on Fig. 2. Serum levels of ionic calcium was 5,0 mg/dL, phosphorus 3,6 mg/dL, PTH 23.90 pg/mL, and urinary calcium 258 mg/24 h as measured a few days after the fracture. 1,25-hydroxy-vitamin D levels were again normal.

A surgical reduction plus intramedullary fixation was performed (Fig. 3). With the suspected lack of efficacy of the antiresorptive agent on reducing fracture risk for this particular patient, it was decided to initiate use of teriparatide 20µg/subcutaneously daily, planning to resume a bisphosphonate therapy after 18 months of teriparatide use.

Discussion

The widespread and successful use of highly active antiretroviral therapy in the last 15 yr has increased life expectancy for patients infected by HIV. Because people with HIV infection live longer, medical treatment is no more focused only on HIV, but it also includes control of metabolic, cardiovascular, bone and kidney complications¹. Bone demineralization is a common metabolic disorder in HIV-infected patients, with higher incidence than in general population of the same age and sex²⁻⁴.

Data from Gilead Study 903, published in 2004⁵, demonstrated that HIV infection plays a role in bone abnormalities in this population. The pro-inflammatory cytokines TNF-α, IL-1 and IL-6, which are induced by HIV infection, have been shown to increase osteoclastogenesis via increased production of receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL), the primary mediator of osteoclastogenic bone resorption⁶.

Classical risk factors, such as hypogonadism, tobacco use and low weight, which may be increased in HIV-infected population, have been implicated as potential additional causes for decreased bone mineral density (BMD)⁷.

BMD is usually measured by DXA. DXA is not easily available at public health services that take care of AIDS patients in Brazil. It was provided for this patient only after a routine Thorax X ray has revealed signs of decreased bone density.

This case illustrates an AIDS patient, which is an epidemic in Brazil. Early in 1990's, his management was focused on treatment of opportunistic infections and neoplasias and the control of HIV viral load. During the last decade his CD4 cell count has progressively increased, his HIV-1 plasmatic viral load was no longer detected, but co-morbidities began to emerge. Fat redistribution of lipodystrophy has occurred with selective loss of adipose tissue in the face, extremities and buttocks, and zidovudine was replaced by tenofovir. The patient has also developed coronary artery disease and statins were prescribed, besides adequacy in his diet.

Restrictions in dairy components due to cultural matters, as well as the ones usually performed in cholesterol-lowering diets, compromises necessary calcium levels in diet in Brazil. The daily recommended allowance of calcium for adults is between 800 and 1000 mg per day, but it is very difficult to reach this threshold in cholesterol-lowering diets. Recently, new focus on higher prevalence of vitamin D deficiency in HIV infected patients on antiretroviral therapy or even therapy-naive patients has been addressed⁸.

The bone mass and quality impairment in this patient were of concern since the first DXA was performed. There are currently a variety of therapies available for persons who meet clinical criteria for treatment of low bone density. Biphosphonates are pyrophosphate analogues that inhibit bone resorption by binding to

hydroxyapatite crystals and blocking osteoclast farnesyl pyrophosphate synthetase action. These drugs had been used for HIV-Infected patients with osteopenia and osteoporosis⁹⁻¹⁰. Although some improvement was detected in a follow up DXA performed 3 yr later, the patient has suffered a fragility fracture while practicing a simple yoga position. The compromised distal femur cortical may require anabolic agents as a better option to effectively reduce fracture risk at this site (as, perhaps, at others), although this indication has not been yet validated in the HIV-infected population.

Because HIV-positive patients are aging with effective therapy, much concern will occur with possible increased prevalence of osteoporotic fractures. DXA must be easily available and health care providers need to focus in minimizing factors contributing to increased fractures risk in the HIV-infected population.

References

- 1- Morse CG, Kovacs JA. Metabolic and skeletal complications of HIV infection. The price of success. JAMA 2006; 296: 844-854.
- 2- Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL, Yarasheski KE. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. AIDS 2000; 14:F63-7

- 3- Knobel H, Guelar A, Vallecillo G, Nogues X, Diez A, Osteopenia in HIV-infected patients; it is the disease or it is the treatment? *AIDS* 2001;15:807-808
- 4- Thomas J, Doherty SM. HIV infection: a risk factor for osteoporosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:281-291.
- 5- Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, De Jesus E, Suleiman JM, Miller MD, Coakley DF, Lu B, Toole JJ, Cheng AK. Efficacy and safety of tenofovir vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004;292:191-201.
- 6- Fakruddin JM, Laurence J, Interactions among human immunodeficiency virus (HIV)-1, interferon-gamma and receptor of activated NF-kappa B ligand (RANKL): implications for HIV pathogenesis. *Clin Exp Immunol* 2004; 137:538-545.
- 7- Jones S, Restrepo D, Kasowitz A, Korenstein D, Wallenstein S, Schneider A, Keller MJ. Risk factors for decreased bone density and effects of HIV on bone in the elderly. *Osteoporos Int* 2008; 19:913-918.
- 8- Mueller NJ, Fux CA, Ledergerber B, Elzi L, Schmid P, Dang T, Magenta L, Calmy A, Vergopoulos A. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naive and successfully treated Swiss HIV patients. *AIDS* 2010; 24:1127-1134.
- 9- Mondy K, Powderly WG, Claxton SA, Yarasheski KH, Royal M, Stoneman JS, et al. Alendronate, vitamin D, and calcium for the treatment of osteopenia/osteoporosis associated with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:426–431.

10-Negredo E, Martinez-Lopez E, Paredes R, Rosales J, Perez- Alvarez N, Holgado S, et al. Reversal of HIV-1-associated osteoporosis with once-weekly alendronate. *AIDS* 2005;19:343–345.



Figure 1: Spontaneous supracondylar femoral fracture 332x801mm (72 x 72 DPI)



Figure 2: Stress distribution during lotus-positioned meditation. While it is difficult to calculate the exact amount of forces acting on supracondylar femur during this activity, a cantilever effect on the region is clearly present. An up force lifting the ankle and a down force just on the knee may have generated the stress on the distal femur area, contributing to the fracture in a compromised bone tissue of the patient.

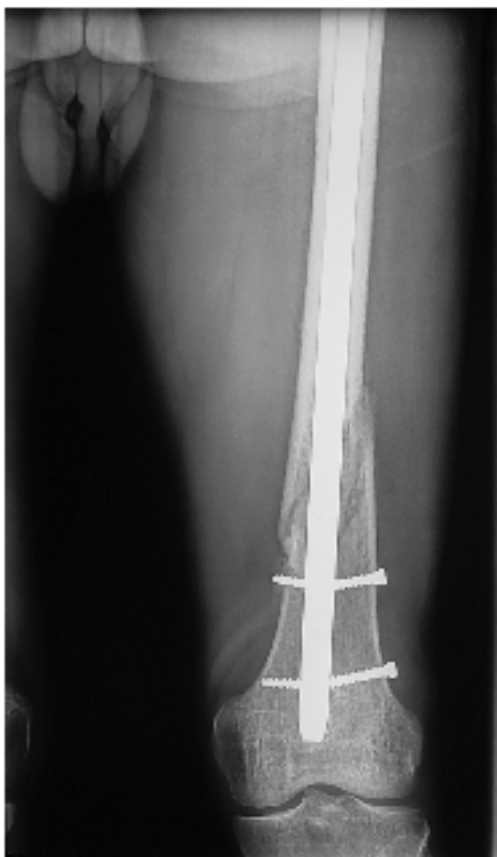


Figure 3: Spontaneous supracondylar femoral fracture after treatment 406x692mm
(72 x 72 DPI)

ARTIGO 2

Low Bone Mass Prevalence, Therapy Type, and Clinical Risk

Factors in an HIV-Infected Brazilian Population Journal of Clinical

Densitometry: Assessment of Skeletal Health, vol. 14, no. 4, 434-9, 2011

Author

Lauro F S Pinto Neto MD MSc^{1, 3}, Sergio Ragi-Eis MD CCD², Nilo F R Vieira MD MSc¹, Moacir Soprani MD¹, Mariza B Neves MD¹, Rodrigo Ribeiro-Rodrigues PhD³ and Angelica E Miranda MD PhD³.

1. Escola de Ciências da Santa Casa de Vitoria – EMESCAM, Vitória, ES, Brazil. 2. Centro de Diagnóstico e Pesquisa da Osteoporose do Espírito Santo, Vitória, ES, Brazil. 3. Núcleo de Doenças Infecciosas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brazil

Disclosure

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Mini Abstract

Using a sample of 300 HIV-infected patients, BMD by DXA, age, gender, anthropometrics, CD4 cell count, HIV viral load, smoking habit and current antiretroviral therapy associations were investigated.

Low BMD was frequently found among HIV-infected patients. This study supports the need for BMD screening in HIV infected population.

Abstract

Background: Low bone mineral density (BMD) has been described in HIV-infected patients, but data on associated factors are still unclear, and to our knowledge no reports are available in Brazil. Our goal was to evaluate BMD in HIV patients attending an outpatient clinic in Vitoria, Brazil.

Methods: A sectional study was performed in 300 HIV-infected patients to measure BMD by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA). Age, gender, anthropometric parameters, nadir and current CD4 cell count, HIV viral load, smoking habit and current antiretroviral therapy (ART) associations were investigated by multivariable analysis.

Results: Based on World Health Organization T-score ranges, low BMD (T-score < -1.0 standard deviation [SD] in postmenopausal women and men age 50 and older or Z-score < -2.0 SD in premenopausal women and men below the age of 50) was detected in 54.7% (95%CI: 49.1%-60.3%) of the 300 enrolled patients. The observed median age was 46 yr (interquartile range: 39-52), 58% were male, 88.5% were on ART, and 21.4% smoked. The following factors were identified, by multiple logistic modeling, as being independently associated with low BMD: (1) male gender [4.6(1.28-16.39)], (2) body mass index lower than 25Kg/m² [2.9(1.31-6.49)], (3) menopause [13.4(2.53-71.12)] and (4) HIV-1 undetectable viral load [7.9(1.96-32.25)]. Conversely, zidovudine [0.2(0.04-0.85)] and nevirapine [0.1(0.02-0.38)] use were inversely associated with low BMD.

Conclusion: Low BMD was frequently found in our cohort of about 300 Brazilian HIV-infected subjects. This study supports the need for periodic DXA testing in HIV outpatient clinics.

Keywords: Bone mineral density; HIV; osteopenia; osteoporosis

Introduction

Since the introduction of protease inhibitors (PIs) in 1996, remarkable progress has occurred in the treatment of human immunodeficiency virus typ 1 (HIV-1) infection, with infected individuals living longer and healthier lives when access to treatment is provided¹. However, in spite of the progress in treatment, concern has emerged regarding long-term adverse effects of chronic HIV infection and antiretroviral therapy (ART), including metabolic, cardiovascular, hepatic, kidney and bone complications².

Bone disorders have been documented in HIV-infected patients for nearly 2 decades. First, there were anecdotal reports of avascular necrosis of the hip and compression fractures of the lumbar spine in HIV-1 patients receiving therapy³. Later, osteopenia and osteoporosis were also associated with patients ongoing PI antiretroviral regimens⁴. Increased prevalence of low bone mineral density (BMD) among HIV-infected patients on ART has been reported by several authors. Initially, bone loss was considered to be a complication of therapy. A 3-year randomized trial supported by Gilead revealed a significant decrease from baseline ($p= 0.001$) in lumbar spine BMD in patients treated with tenofovir (-2,2 %) compared with those receiving stavudine (-1,1 %) ⁵. A study of the Hippocampe-ANRS 121 trial, observed a significant decrease in BMD among HIV-1 infected patients treated with PIs compared with those on nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens⁶. Results from these authors contrast with those reported by Brown et al⁷, who found no significant differences in total BMD (as measured at Lumbar Spine, Femoral Neck or Total Hip) among 106 therapy naïve patients randomized to receive efavirenz or lopinavir/ritonavir (LPV/r) based regimens for 24-48 weeks followed by LPV/r monotherapy.

The etiology of low BMD in HIV-infected individuals is probably multifactorial, including HIV-independent risk factors (e.g. low body mass index [BMI]), vitamin D deficiency, other nutritional deficiencies, hypogonadism, and the use of certain medications, such as anticonvulsants, a direct effect of HIV itself and a possible contributory role of antiretrovirals^{8,9}.

Universal antiretroviral therapy coverage for all patients in need is a hallmark of the Brazilian AIDS Program, and according to the Brazilian Ministry of Health, in 2010, approximately 200.000 individuals had received this therapy¹⁰. Despite all the efforts made by the Brazilian Aids Program to train doctors to manage ART toxicity as well as metabolic complications in HIV-infected patients, scarce data are available with the Brazilian HIV-infected population. Therefore, better knowledge about the prevalence of bone disorders in Brazilian HIV-infected patients is pivotal to assist governmental health authorities, such as the Ministry of Health, to establish guidelines for their AIDS/HIV management programs. Our goal was to evaluate BMD in HIV patients attending an outpatient clinic in Vitoria, Brazil, and identify potential associated factors with bone disorders, especially CD4 cell counts, HIV-1 viral load and ART.

Methods

Between January and July 2010, 307 consecutive, adult HIV-1 infected patients attending to the HIV outpatient clinic at Santa Casa de Misericordia de Vitoria, ES, Brazil, were invited to participate in this cross-sectional study. This clinic is the second most important specialized assistant service in the city of Vitoria, and is part of the national public network that takes care of HIV patients in Brazil. Most patients

were on anti-HIV therapy, according to Brazilian Consensus of Antiretroviral Therapy for Adults guideline¹⁰. Twelve patients were excluded due to the diagnosis of new opportunistic infections or neoplasias requiring hospitalization, because of the potential effect on CD4 and viral load stability and its DXA measurement accuracy. Five patients were rescheduled during the study period, resulting in a study cohort of 300 patients.

Demographic data collected for each subject included gender, age, race, weight, BMI, current tobacco smoking habit, date of HIV diagnosis and current duration of specific antiretroviral drugs used. Information about the CD4 and CD8 cell counts and plasma HIV-1 viral load performed at the same time dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) scans were performed.

As DXA scanning is not universally available for HIV patients at public healthcare clinics in Brazil, DXA scans were provided for all patients attending Santa Casa's HIV outpatient clinic at a private clinic, CEDOES (Centro de Diagnóstico e Pesquisa da Osteoporose do Espírito Santo), supported by Health Department of Espírito Santo state. A Prodigy (GE Medical Systems/Madison, WI) scanner, software version 11.00.210, using the Third National Health and Nutrition Examination Survey normative database, was used to determine BMD of the lumbar spine and proximal femur. Each scan was acquired and processed by the same technologist and analyzed by the same physician, both certified by the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) as well as by the Brazilian Society for Clinical Densitometry (SBDens). Using the World Health Organization (WHO) definition of osteopenia and osteoporosis, in this report, postmenopausal women and males aged 50 or above were classified as having low BMD when a T-score <-1.0 at the lumbar spine, femoral neck or total femur was detected (e.g. osteopenia or osteoporosis). This

classification is aligned with world wide clinical practice and is consistent with the current literature addressing both bone disease in HIV patients^{6,11-15}.

Premenopausal women and males younger than 50 yr are classified according to the current ISCD criteria¹⁶, using the Z-scores, which compare BMD with references for healthy age- and sex-matched population. In these groups, low BMD was defined as a Z-score < -2.0 SD at the lumbar spine, femoral neck or total femur¹⁶.

Standard descriptive statistical analyses were performed, including frequency distribution for categorical data and calculation of medians and interquartile range (IQR) for continuous variables.

The prevalence of low BMD was calculated to reflect its relative frequency, with corresponding 95% confidence intervals (CI). Odds ratios (OR) and 95% CI were calculated in bivariate analyses to estimate the association strength between bone disorders and each potential risk factor. Independent risk factors were assessed using stepwise logistic regression: variables significant at $p < 0.05$ in bivariate analysis were entered into the model, and additional variables were entered into the multivariate model based on known a priori associations (for instance, age and gender).

Prior to its implementation, the study protocol was submitted and approved by the Escola de Ciências da Santa Casa de Misericórdia Institutional Review Board. All patients had given written informed consent.

Results

DXA measurements were performed to determine BMD of the lumbar spine (L1-L4) and proximal femur in 300 HIV-infected patients, who represent more than a third of the total number of patients who regularly attend the outpatient clinic of Santa

Casa de Vitoria. The observed median age was 46.4 (IQR 39-52) yr old and median BMI was 24.3 (IQR, 22-27) Kg/m², 70,7% were white, 57,7% male and 21,4% active smokers. Low BMD was detected in 54,7% (95%CI: 49.1%-60.3%) of patients and osteoporosis (post menopausal women and men aged 50 or older) in 9,3% (95%CI: 6.0%-12.6%).

Patients' demographics, behavioral and clinical characteristics are shown in Table 1. Low BMD was more frequent in subjects over 50 yr when compared with younger ones (73.7% vs. 45.3%, $p < 0.001$), white ethnicity compared with non-white ethnicity (59% vs. 44.5%, $p = 0.022$) and in current smokers when compared with no-smokers (67.2% vs. 51.3%, $p = 0.024$). A total of 84.4% out of 45 post-menopausal women had low BMD compared to 38.0% out of 92 women pre-menopausal [OR 8.8 (95%CI, 3.56-21.95)]. Low BMD was more frequent in patients with BMI below 18.5 [OR 12.0 (95%CI 1.97-71.43)] and in patients with BMI between 18.5 and 25 (OR 5.7 (95%CI 2.16-15.17)).

The median follow-up period from the date of HIV infection diagnosis was 7 (IQR, 3-10) yr; 88.3% patients were on anti-HIV therapy, with a median time of 5 (IQR, 1.4-9.0) yr. The median cell count and median nadir for CD4+ cells were 522 cells/ μ L (IQR, 388-734) and 203 cell/ μ L (IQR, 77-303), respectively. Two hundred thirty-one (77%) patients had plasma viral load of HIV-1 below the detection limit (<50 copies/ml). Low BMD was encountered in 57.6% of 231 patients with undetectable (< 50 copies/ml) HIV plasma viral load, and in 44.9% of 69 patients with detectable plasma viral load. Therefore, HIV viremia was not significantly [OR 1.3 (95% CI 0.96-1.70)] associated with low BMD. No significant association between low BMD and either time (years) from HIV diagnosis or duration of treatment was also found (Table 1).

Almost fifty percent of patients were on boosted PI regimens and 39.3% on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)-based therapies. The remaining few patients on therapy were using either integrase or fusion inhibitors. All patients on treatment were also using two nucleoside (nucleotide) reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) as part of their backbone ART as shown. The observed association between low BMD and the ART used by the patients at time of enrollment are depicted at Table 2. Low BMD was significantly ($p < 0.001$) associated with tenofovir use, more frequently found among patients treated with this drug (77/111 patients, 69.4%) when compared to those not using it (87/189, 46.0%).

Interestingly, an inverse association between low BMD and the use of zidovudine was found in 45.8% of 144 patients using this drug when compared to 62.8% out of 156 patients not using it ($p = 0.003$). A similar observation for the use of nevirapine was seen, 31.3% of 32 patients using nevirapine presented low BMD, whereas 57.7% of 267 patients not using nevirapine were diagnosed with low BMD ($p < 0.005$).

Multiple logistic modeling allowed the identification of several factors independently associated with low BMD (osteopenia and/or osteoporosis): male gender [OR 4.6 (95%CI 1.28-16.39)], BMI lower than 25 [OR 2.9 (95%CI 1.31-6.49)]; menopause [OR 13.4 (95%CI 2.53-71.12)] and HIV-1 undetectable viral load [OR 7.9 (95%CI 1.96-32.25)]. The use of zidovudine [OR 0.2 (95% CI 0.04-0.85)] and nevirapine [OR 0.1 (95%CI 0.02-0.38)] were inversely associated with low BMD (Table 3).

Discussion

In this study population, low BMD was observed in 54.5% of enrolled HIV-1 infected subjects. Our prevalence data are consistent with the findings of Brown and Qaqish¹². However, we did not see a greater reduction in BMD in our patients on HAART vs. those not on HAART, contrary to the conclusion of Brown et al in their meta-analysis. Evidence of reduced bone resorption has been published elsewhere, as reviewed by Mallon¹⁷. It has been suggested that HIV infection may have increased osteoclast differentiation and activity, which in turn is associated with apoptosis activation and inhibition of osteoblasts biological activity⁸.

The cause of low BMD among HIV-infected subjects is probably multifactorial. In our study, post-menopausal women had the most significant risk (OR: 8.84, 95% CI, 3.56-21.95) for having low BMD in the bivariate analysis. Although the current guidelines of the North American Menopause Society guidelines¹⁸ do not list HIV as a risk factor for osteoporosis, health care providers should consider assessment of skeletal health in this population. Our data show that HIV-infected men tend to have lower BMD than HIV-infected women (OR: 4.6, 95%CI, 1.28-16.39), as established by multivariate analysis. Jacobson et al reported similar findings in a longitudinal cohort of HIV-infected adults in USA¹⁹. The reasons for these gender differences are not clear. We have not collected data on the prevalence of hypogonadism among men in our study.

Our data show a slight association between undetectable viral load (< 50 copies/ml) and low BMD, confirmed by logistic regression analysis. These data concur with results from a cross-sectional survey of 492 HIV-infected patients within the Aquitaine cohort¹³, but it is not in keeping with other published reports^{20,21}. Trying

to explore whether the association between low HIV plasma RNA and low BMD in men was related to antiretroviral exposure. Cazanave et al¹³ could not explain why low HIV plasma viral load arose as a risk factor in osteoporotic men. In the present study, it was only possible to propose a hypothesis in that because the vast majority of subjects with unsuppressed HIV viral load were untreated individuals with a recent diagnosis of HIV infection, suppressed viral load might be a risk factor because of direct adverse skeletal effects or be an indirect marker of HIV infection duration.

In our study, the CD4 cell nadir, directly associated with severity and length of immunosuppression, was associated with low BMD, especially when lower than levels below 50 cells/ μ l were found. A similar trend was reported by Cazanave et al, observed in the Aquitaine cohort. These authors suggested that this association could be explained by a severe immunological suppression or a longer period on ART drugs¹³. However, the association between ART and bone mass loss is still controversial. In their meta-analysis, Brown and Qaqish found that the prevalence of low BMD was significantly higher in ART treated when compared with ART naïve, and also in PI-treated compared with PI-untreated patients¹². In parallel, Duvivier et al observed a significant BMD reduction in patients on PI/r regimens when compared to NNRTI and NRTI regimens during the ANRS 121 Hippocampe study group⁶. On the other hand, use of HAART was not related to osteoporosis after adjustment in the Aquitaine cohort¹³, or Champs cohort²².

In the present study, an association between tenofovir use and low BMD was observed after bi-variate analysis but not confirmed by logistic regression analysis. Although originally described during the Gilead study 903 in 2004⁵ and later confirmed by the Simplification with Tenofovir-Emcitrabine or Abacavir-Lamivudine study²³, the harmful effects of tenofovir in BMD were not demonstrated by other

studies^{22, 24}. Tenofovir is an option for first-line therapy in the Brazilian Consensus of Antiretroviral Therapy for Adults guidelines. Unfortunately, we cannot further contribute to answering the question as to whether the duration of tenofovir therapy is associated with low BMD, as we did not collect such data in our study.

Interestingly, a negative correlation between low BMD and use of nevirapine or zidovudine was observed. Zidovudine enhanced osteoclastogenesis and bone loss in Azidothymidine-treated mice²⁵. Zidovudine has been progressively less used in USA and Europe due concerns regarding toxicity, therefore there are no data on the correlation between zidovudine-treated HIV patients and low BMD. Nevirapine has been associated with a borderline positive effect on BMD Z scores among HIV infected children²⁶, as well as a higher lumbar BMD in HIV infected children on Pediatrics Aids Clinical Trails 1045²⁷. To our knowledge, this is the first report addressing a similar positive effect on BMD among nevirapine-treated HIV adults.

Cross-sectional data have obvious limitations in analyzing the effects of ART in HIV infected patients. The issue of whether ART directly affects BMD is best addressed by longitudinal studies of HIV-infected patients either receiving or initiating therapy. However, our response rate was high, suggesting good adherence of patients to medical care. The possibility of response bias owing to the tendency to provide socially acceptable answers cannot be excluded. We suggest that such biases would result in under-estimation of risky attitudes and behaviors. Compliance problems with ART daily dose also need to be taken into consideration.

In conclusion, we found that low BMD is common among Brazilian HIV-infected subjects, especially those with classical risk factors such as low BMI and post-menopausal status. Interestingly, low BMD was also associated with male gender, and presented a negative association with zidovudine and nevirapine use.

Although tenofovir use was directly associated with low BMD in the first analyses, this association was not confirmed in the logistic regression. To further evaluate this and other findings related to drug use and low BMD prevalence, a prospective study is needed. Our data supports the use of periodic BMD testing in HIV-infected patients and highlights the need for improved access to DXA measurement in public services in Brazil.

Acknowledgement

We acknowledge E. Michael Lewiecki MD, CCD for his kindness on helping with the final review of this manuscript and the important inputs for its clarity.

References

- 1- Pallela FJ, Baker RK, Moorma AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks MD et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 27-34.
- 2- Morse CG and Kovacs JA. Metabolic and skeletal complications of HIV infection. The price of success. *JAMA* 2006; 296: 844-854.
- 3- Gerster JC, Camus JP, Chave JP, Koeger AC, Rappoport G. Multiple site avascular necrosis in HIV infected patients. *J Rheumatol* 1991; 18: 300-302.
- 4- Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaun SL et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: F63-F67.
- 5- Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, De Jesus E, Suleiman JMAH, Miller MD et al for the 903 Study Group. Efficacy and safety of tenofovir vs stavudine

- in combination antiretroviral therapy in antiretroviral-therapy naïve patients. JAMA 2004; 292: 191-201.
- 6- Duvivier C, Kolta S, Assomou I, Ghosn J, Rozemberg S, Murphy RL et al for the ANRS 121 Hippocampe study group. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor therapy regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors regimens in HIV-1 infected naïve patients. AIDS 2009; 23: 817-824.
- 7- Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. J Acquir Immune Defic Syndr, 2009; 51:554-561.
- 8- Gibellini D, Borderi M, De Crignis E, Cicola R, Vescini F, Caudarella R, et al. RANKL/OPG/TRAIL plasma levels and bone mass loss evaluation in antiretroviral naïve HIV-1-positive men. J Med Virol 2007; 79:1446-1454.
- 9- Amorosa V and Tebas P. Bone disease and HIV infection. CID 2006; 42:108-114.
- 10-Ministério da Saúde/ Secretaria de Vigilância Sanitária/ Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV-1 2008. in <http://www.aids.gov.br/consensos>. Access in: 08/08/2010
- 11-Borderi M, Gibellini D, Vescini F, De Crignis E, Cimatti L, Biagetti C et al. Metabolic bone disease in HIV infection. AIDs 2009; 23:1297-1310.

- 12-Brown TD and Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis; a meta-analytic review. *AIDS* 2006; 20:2165-2174.
- 13-Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, Barthe N, Lawson-Ayayi S, Mehse N et al for the Group d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS* 2008; 22:395-402
- 14-Rivas P, Górgolas M, Garcia-Delgado R, Diaz-Curiel M, Goyenechea A, Fernández-Guerrero ML. Evolution of bone mineral density in AIDs patients on treatment with zidovudine/lamivudine plus abacavir or lopinavir/ritonavir. *HIV Medicine* 2008; 9:89-95
- 15-Arnsten JH, Freeman R, Howard AA, Floris-Moore m, Santoro N, Schoenbaum EE. HIV infection and bone mineral density in middle-aged women. *CID* 2006; 42:1014-1020.
- 16-Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki ME et al. Official position of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD position development conference. *J Clin Densitom* 2008; 11:75-91.
- 17-Mallon PWG. HIV and bone mineral density. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23:1-8.
- 18-NAMS position statement. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17: 23-55.

- 19-Jacobson DL, Spiegelman DSC, Tamsin KK, Wilson IB. Evolution and predictors of change in total bone mineral density over time in HIV-infected men and women in the nutrition for healthy living study. *J Acquir Defic Syndr* 2008; 49:298-308.
- 20-Jones S, Restrepo D, Kasowitz A, Korenstein D, Wallenstein A, Keller MJ. Risk factors for decreased bone density and effects of HIV on bone in the elderly. *OsteoporosInt* 2008; 19: 913-918.
- 21-Fausto A, Bongiovanni M, Cicconi P, Menicagli L, Ligabò EV, Melzi S et al. Potential predictive factors of osteoporosis in HIV-positive subjects. *Bone* 2006; 38: 893-897.
- 22-Arnsten JH, Freeman R, Howard AA, Floris-Moore M, Lo Y, Klein RS. Decreased bone mineral density and increased fracture risk in aging men with or at risk for HIV infection. *AIDS* 2007; 21: 617-623.
- 23-Cooper DA, Bloch M, Humphries A, Amin J, Baker D, Emery D et al. for the STEAL Study Investigators. Simplification with fixed dose tenofovir/emcitrabine or abacavir/lamivudine in adults with suppressed HIV replication: the STEAL study, a randomized open-label, 96-week, non-inferiority trial. In Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2009; Montreal. Abstract 576.
- 24-Calmy A, Fux CA, Norris R, Vallier N, Delhumenau C, Samaras K et al. Low bone mineral density, renal dysfunction and fracture risk in HIV infection: A cross-sectional study. *J Infect Dis* 2009; 200: 1746-1754.

- 25-Pan G, Wu XJ, McKenna MA, Feng X, Nagy TR, McDonald JM. AZT enhances osteoclastogenesis and bone loss. *AIDS Res Hum Retrovir*; 2004;20(6):608-620.
- 26-Jacobson DL, Spiegelman D, Duggan C, Neinberg GA, Bechard C, Furuta L et al. Predictors of bone mineral density in human immunodeficiency virus 1 infected children. *J Pediatric Gastroenterol Nutr*; 2005;41:339-346.
- 27-Jacobson DL, Lindsey JC, Gordon CM, Moye J, Hardin DS, Mulligan K et al for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1045 team. Total body and spinal bone mineral density across Tanner stage in perinatally HIV-infected and uninfected children and youth in PACTG 1045. *AIDS* 2010; 24: 687-696.

Table 1: Demographics, behavioral and clinical characteristics, by low BMD, among HIV patients attending an AIDS clinic in Vitoria, Brazil

| Variables | Total N (%) | Low BMD N (%) | OR (CI95%) | |
|------------------------------------|----------------|------------------|-------------------|--|
| Age > 50 years old* | 99 (33.0) | 73 (73.7) | 3.6 (2.13-6.11) | *For individuals 50 years and older a T-score below -1.0 SD was used as criteria for low BMD (Osteopenia); |
| Male Gender | 173 (57.7) | 101 (58.4) | 1.4 (0.89-2.24) | **For subjects under the age of 50 low BMD was classified when Z-score was less than -2.0 SD |
| White Ethnicity | 212 (70.7) | 125 (59.0) | 1.8 (1.08-2.96) | |
| Tobacco use (ever) | 64 (21.4) | 43 (67.2) | 1.9 (1.10-3.51) | ***Women subgroup (n=127) |
| Post menopausal*** | 45 (32.8) | 38 (84.4) | 15.9 (6.00-42.65) | |
| Body Mass Index | | | | |
| ≤ 18.4 | 10 (3.3) | 8 (80.0) | 12.0 (1.97-71.43) | |
| 18.5 - 25.0 | 166 (55.5) | 109 (65.7) | 5.7 (2.16-15.17) | |
| 25.1 - 30.0 | 100 (33.1) | 41 (41.0) | 2.1 (0.76-5.71) | |
| > 30 | 24 (8.0) | 6 (25.0) | 1 | |
| Time of ART use | | | | |
| Up to 3 years | 124 (41.3) | 62 (50.0) | 1 | |
| From 3.1 to 6 years | 56 (18.7) | 33 (58.9) | 1.7 (0.93-3.24) | |
| From 6.1 to 9 years | 57 (19.0) | 29 (50.9) | 1.2 (0.58-2.54) | |
| More than 9 years | 63 (21.0) | 40 (63.5) | 1.7 (0.81-3.48) | |
| Nadir CD4 count (cel/mm3) | | | | |
| Up to 50 | | | | |
| 51 to 100 | 55 (18.5) | 36 (64.8) | 1.4 (0.69-2.78) | |
| 101 to 200 | 30 (10.3) | 18 (60.0) | 0.7 (0.30-1.48) | |
| 201 to 350 | 58 (19.5) | 37 (63.2) | 0.8 (0.30-1.94) | |
| More than 350 | 110 (36.3) | 48 (45.3) | 0.6 (0.28-1.39) | |
| | 46 (15.4) | 24 (53.3) | 1 | |
| Undetectable HIV viral load | | | | |
| Yes | | | | |
| No | 231 (77.0) | 133 (57.6) | 1.3 (0.96-1.70) | |
| | 69 (23.0) | 31 (44.9) | 1 | |

Table 2: Current antiretroviral therapy use among HIV patients attending an AIDS clinic in Vitoria, Brazil

| Current antiretroviral use | Total N (%) | Low BMD* N (%) | OR (CI95%) |
|-----------------------------------|--------------------|-----------------------|-------------------|
| ZIDOVUDINE | 144 (54,5) | 66 (45.8) | 0.5 (0.32-0.80) |
| LAMIVUDINE | 263 (87.7) | 147 (55.9) | 0.7 (0.34-1.35) |
| TENOFOVIR | 111 (37.0) | 77 (69.4) | 2.6 (1.60-4.30) |
| EFAVIRENZ | 88 (33,3) | 51 (58.0) | 1.2 (0.74-2.01) |
| NEVIRAPINE | 33 (12,5) | 10 (30.3) | 0.3 (0.15-0.69) |
| LOPINAVER/r | 107 (35.7) | 66 (61.7) | 1.5 (0.95-2.49) |
| ATAZANAVIR/r | 32 (12,1) | 19 (48.2) | 1.3 (0.59-2.63) |

*T-scores < -1.0 for postmenopausal women and males \geq 50 years old and Z-scores < -2.0 for premenopausal women and males < 50 years old.

Obs.: When subjects were grouped in only two different classes of drugs (NNRTI vs NRTI) no statistical differences were found.

Table 3: Multivariate analysis of factors associated with low BMD among HIV patients attending an AIDS clinic in Vitoria, Brazil (N=300).

| Factors | Adjusted Odds Ratio | 95% CI | P value |
|--|--------------------------------|---------------|----------------|
| Gender (male vs. female) | 4.6 | 1.28-16.39 | 0.019 |
| BMI (Lower than 25 vs. others) | 2.9 | 1.31-6.49 | 0.009 |
| Post menopausal (Yes vs. No) | 13.4 | 2.53-71.12 | 0.002 |
| Viral load (undetectable vs. detectable) | 7.9 | 1.96-32.25 | 0.004 |
| Zidovudine current therapy (Yes vs No) | 0.2 | 0.04-0.85 | 0.030 |
| Nevirapine current therapy (Yes vs No) | 0.1 | 0.02-0.38 | 0.002 |

Other variables studied in the final model, which the odds ratio were not statistically significant ($p>0.05$): age, ethnicity, tobacco use, time of ART use and tenofovir current therapy (Yes vs No),

ARTIGO 3

Fatores de risco associados a alterações renais em pacientes infectados por HIV-1 Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 44(1):30-34, jan-fev, 2011.

Risk factors related to renal disorders in HIV-1 infected patients

Autores

Lauro Ferreira Silva Pinto Neto^{1,2}, Andressa Costa Braga³, Juliana Alvarenga Rocha³, Nilo Fernando Rezende Vieira¹, Angélica Espinosa Miranda²

1- Departamento de Clínica Médica, Escola Superior de Ciências, Santa Casa de Misericórdia de Vitória 2- Programa de Pós Graduação em Doenças Infecciosas, Universidade Federal do Espírito Santo 3- Curso de Medicina, Escola Superior de Ciências da Santa casa de Misericórdia de Vitoria

Resumo

Introdução- A doença renal é uma das principais co-morbidades envolvendo pacientes infectados com o HIV, em razão da melhora da sobrevida proporcionada pela terapêutica antirretroviral. O objetivo deste estudo foi detectar fatores de risco possivelmente correlacionados com função renal alterada em pacientes infectados pelo HIV. **Método-** Estudo transversal foi realizado em 254 pacientes infectados pelo HIV, atendidos em ambulatório na Santa Casa de Vitória. Eles foram entrevistados e submetidos a coletas de amostras de sangue para contagem de células CD4, quantificação de carga viral do HIV-1, dosagens de glicose, lipídeos e creatinina. A proteinúria foi avaliada em amostra de primeira urina da manhã. A filtração glomerular foi estimada com as fórmulas de MDRD (do inglês Modified Diet in Renal Disease) simplificada e Cockcroft- Gault. **Resultados-** Cento e três pacientes (40,6%) tinham alguma anormalidade no exame de urina, sendo proteinúria o achado mais comum (46 pacientes, 18,1%). Vinte e cinco (9,8%) pacientes tinham filtração glomerular estimada inferior a 60 ml/min/1.73m² de acordo com MDRD. A análise de regressão logística multivariada mostrou que baixa filtração glomerular foi positivamente correlacionada com raça negra [OR 9,6 (IC95% 1,28-23,80)], hipertensão arterial sistêmica [OR 3,3 (IC95% 1,28-23,81)], idade acima de 51 anos [OR 3,3 (IC95%1,11-9,90)], proteinúria [OR 5,2 {IC95% 1,67-16,25}]; hematúria [OR 3,2 (1,12-9,29)] e negativamente com pacientes em uso de zidovudina [OR 0,2 (0,04-0,78)]. **Conclusões-** Os fatores de risco tradicionais para doença renal como raça negra, hipertensão arterial e idade avançada foram correlacionados com menor filtração glomerular estimada em nossos pacientes.

Palavras-chaves: HIV. doença renal crônica. MDRD.

Abstract

Introduction – Renal disease has emerged as one of the primary co-morbidity conditions affecting HIV-infected patients mainly because antiretroviral therapy improved survival. The aim of this study was to detect risk factors possibly associated with altered renal function in HIV-infected patients. Methods- A cross-sectional study was conducted involving 254 HIV-infected patients attending an outpatient clinic at Santa Casa de Vitoria. They were interviewed and blood samples were collected for CD4 cell counts, HIV-1 viral load, glucose, lipids and creatinine measurements. Urine protein was evaluated in the first voiding urine sample. Glomerular filtration was estimated by simplified *modified diet in renal disease* (MDRD) and Cockcroft-Gault formulas. Results- One hundred and three patients (40,6%) presented some urinary abnormality, and proteinuria was the most common finding (46, 18,1% patients). Twenty five (9,8%) patients showed estimated glomerular filtration bellow 60ml/min/1.73m² by MDRD. Multivariate logistic regression showed that low glomerular filtration was positively correlated with black race [OR 9.6 (IC95% 1.28-23.80)], arterial hypertension [OR 3.3 (IC95% 1,28-23,81)], age over fifty-one years-old [OR 3.3 (IC95%1.11-9.90)], proteinuria [OR 5,2 {IC95% 1.67-16.25}]; hematuria [OR 3.2 (1.12-9.29)] and negatively correlated with patients using zidovudine [OR 0.2 (0.04-0.78)]. Conclusions- Traditional risk factors for renal disease such as black race, arterial hypertension and advancing age were correlated with low estimated glomerular filtration in the present patient sample.

Key-words: HIV. Chronic renal disease. Modified diet in renal disease.

Introdução

Próximo a se completarem 30 anos da existência da pandemia causada pelo HIV-1, a extraordinária sobrevida obtida através da terapia antirretroviral, com redução da incidência e mortalidade por infecções oportunistas, tem desviado o foco da atenção para co-morbidades outras que afetam a população infectada e também podem causar mortes¹. O envelhecimento das pessoas soropositivas para HIV-1 e o aumento de novas infecções em pessoas acima dos 50 anos² também compelem os profissionais envolvidos no cuidado a estes pacientes a atentarem para as doenças crônicas comuns nessas faixas etárias, entre as quais as doenças renais.

No Brasil, o Departamento de DST, AIDS e Hepatites do Ministério da Saúde, nas diretrizes em vigor, recomenda realização, ao menos anualmente, de exames simples de urina e de avaliações de função renal nos pacientes infectados³. A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) recomenda que todos os pacientes, no momento do diagnóstico da infecção pelo HIV, sejam submetidos a rastreamento de proteinúria em amostra de urina e ao cálculo estimado da função renal, por meio das fórmulas disponíveis, como as de Cockcroft-Gault ou a da dieta modificada em doença renal, do inglês *Modified Diet in Renal Disease* (MDRD) simplificada⁴.

A nefropatia associada ao HIV foi originalmente descrita, em 1984, como uma glomeruloesclerose focal e segmentar, com apresentação clínica de proteinúria nefrótica e rápido declínio da função renal^{5,6}. Sua incidência aumentou em meados da década de 1990,⁷ e tem permanecido estável ao longo dos últimos anos, após um declínio inicial atribuído ao sucesso da moderna terapia antiviral.⁸ No entanto, em

um contexto mais amplo, a prevalência de doença renal parece estar aumentando na população infectada pelo HIV-1, segundo alguns autores^{9,10}. Estima-se que 17% dos infectados tenham doença renal crônica, que parece associada ao fato de os pacientes serem mais idosos, à infecção avançada pelo HIV-1, aos níveis mais elevados de carga viral e mais baixos de linfócitos TCD4, a doenças vasculares e distúrbios metabólicos, à raça negra¹¹ e, ainda, ao uso de alguns antivirais, como indinavir e tenofovir.¹² Diabetes melito e hipertensão arterial sistêmica são os principais fatores de risco para doença renal na população em geral, aumentando em 10 vezes o risco de doença renal crônica¹¹ e são cada vez mais freqüentes nos soropositivos HIV.

Um estudo de coorte mostrou a prevalência de diabetes em 14% na população HIV positivo¹³ e estima-se que a prevalência de hipertensão arterial seja de 12% a 21%, na mesma população¹⁴. A co-infecção com o vírus da hepatite C está associada com risco de doença renal demonstrada em alguns estudos observacionais,¹¹ embora possam existir fatores de risco concorrentes nas duas infecções. Verificou-se que alguma anormalidade da função renal pode ser detectada em até 30% dos pacientes com HIV-1⁴. Sem intervenção precoce, um percentual significativo destes pacientes irá sofrer progressão da doença renal¹⁵.

Estudo patrocinado pelo CDC mostrou que a presença de proteinúria e/ou a elevação dos níveis de creatinina eram positivamente associadas com maior risco de morte (risco ajustado de 2,5) em mulheres infectadas¹⁶. Do mesmo modo, anormalidades laboratoriais de exames renais estão associadas a taxas de

hospitalização maiores. Essas alterações estão vinculadas a maior mortalidade, seja antes ou depois da terapia antiretroviral⁴.

Ainda são escassos os relatos em nosso meio de alterações renais em pacientes infectados pelo HIV-1¹⁷, a despeito da importância e abrangência do Programa Brasileiro de HIV/AIDS.

O objetivo deste trabalho foi analisar a correlação dos fatores de risco para perda da função renal em uma população infectada pelo HIV em seguimento em um serviço especializado em nosso meio.

Métodos

O Programa de HIV/AIDS da Santa Casa de Vitória é o segundo maior serviço especializado do Estado, com mais de 600 pacientes cadastrados em uso de antirretrovirais. Entre junho e novembro de 2009, todos os pacientes que realizavam coleta regular de CD4/CD8 e carga viral de HIV-1 foram abordados e, após assinatura do termo de consentimento informado, foram incluídos em um estudo transversal e submetidos à pesagem, aferição de pressão arterial e interrogatório de uso de anti-hipertensivos, antidiabéticos e ou drogas nefrotóxicas. Os pacientes também foram submetidos aos exames de glicemia, lipídeos totais, creatinina sanguínea, creatinina urinária, e exame simples de urina para detecção de proteinúria.

O desenho inicial do estudo previa a determinação da razão proteína/creatinina na amostra de urina matinal, mas, por motivos de ordem técnica, só foi possível a

determinação da proteína no exame simples de urina. Os pacientes com intercorrências clínicas, caracterizadas por febre ou infecção que interferissem nos resultados de contagem de linfócitos T CD4/CD8 foram excluídos do estudo.

A filtração glomerular foi estimada através das fórmulas de Cockcroft-Gault e MDRD simplificada. A primeira fórmula tem sido usada desde 1976 e é a mais cotada na adequação de doses de antirretrovirais, de acordo com a maioria das diretrizes vigentes. A equação MDRD foi elaborada em 1999 e, posteriormente, simplificada em uma versão que tem sido recomendada como a mais fiel preditora da função renal, especialmente nos casos em que a mesma está reduzida em relação aos níveis normais¹⁸. Ela foi usada como variável preditiva da função renal.

As variáveis foram submetidas à avaliação estatística com o uso do programa SPSS, versão 17 para Windows. Foi realizada uma análise descritiva, com cálculo de frequência para variáveis qualitativas e cálculo de média e desvio padrão para variáveis quantitativas. As possíveis associações entre déficit de filtração glomerular estimada pela Formula MDRD com as variáveis demográficas, comportamentais e clínicas foram testadas por meio de testes de qui-quadrado com correção de Yates ou de Fischer quando apropriado. *Odds ratio* e intervalos de confiança foram calculados em análises bivariadas para estimar o grau de associação entre o déficit da função renal e os potenciais fatores de risco. Foi aplicada análise multivariada de regressão logística para estimar o efeito de uma variável, ao mesmo tempo em que se controla o efeito das demais, na probabilidade de apresentar queda da filtração glomerular estimada pelo MDRD, fixando-se o corte em 60 ml/min.

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética da Escola de Ciências de Saúde da Santa casa de Vitoria e todos os pacientes foram convidados a participar em caráter voluntario. Todos os casos com alterações mais significativas foram encaminhados ao serviço especializado e receberam tratamento.

Resultados

De 271 pacientes que compareceram para a coleta regular de exames de linfócitos TCD4/TCD8 e PCR quantitativo de HIV-1 e que eram elegíveis para o estudo, 11 se recusaram a assinar o termo de consentimento informado e seis não tiveram todos os dados disponibilizados para o estudo. Entre os 254 (93,7%) pacientes incluídos no estudo, 135 (53,1 %) eram do sexo masculino, 117 (46,1%) brancos, 56 (31,9%) negros e 81 (22%) pardos, com idade média de 42,76 (DP 10,29) anos. Cinquenta e oito pacientes (22,8%) tinham mais de 51 anos. O tempo médio de diagnóstico da infecção pelo HIV era de 7,13 (DP 4,33) anos.

A média estimada de filtração glomerular foi de 97 (DP 27,49) ml/min/1.73m² através da formula de Crockoft Gault e de 90,95 (DP 26,72) ml/min/1.73m² na MDRD simplificada. Vinte e cinco (9,8%) pacientes tinham filtração glomerular abaixo de 60 ml/min/1.73m² pela MDRD simplificada enquanto 17 (6,7%) apresentavam este parâmetro de filtração glomerular através da formula de Crockoft Gault.

A tabela 1 descreve a correlação da função renal com variáveis demográficas e clínicas. A co-infecção pelo vírus da hepatite C foi observada em apenas 13 (5,1%) pacientes.

Os pacientes apresentavam contagem média de linfócitos TCD4 de 544,51 (DP 311) células/ml, e 64,2% estavam com PCR quantitativo do HIV-1 abaixo de 50 cópias/ml pelo método bDNA. Cinquenta e três pacientes (20,9%) eram hipertensos e 48 pacientes (18,8%) apresentavam níveis glicêmicos maiores que 99 mg/dL, dos quais 13 (5,1%) acima de 126 mg/dL.

Um total de 214 (84,3%) pacientes estava em uso de terapêutica antiretroviral, dos quais, 126 em uso de IP/r, sendo o lopinavir/r (87 pacientes) o mais frequente, seguido do atazanavir/r (32 pacientes). Cem pacientes estavam em uso de não nucleosídeos, sendo efavirenz o mais frequente (71 pacientes), seguido da nevirapina em 29 pacientes. O análogo de nucleosídeo mais usado era a lamivudina (205 pacientes) seguido pela zidovudina (122 pacientes) e pelo tenofovir (92 pacientes) (Tabela 2).

Cento e três pacientes (40,6%) tinham alguma alteração no exame simples de urina caracterizado por proteinúria (46 pacientes, 18,1%) ou hemoglobinúria/hematúria, ou mesmo cristais (o restante). A proteinúria foi mais frequente nos pacientes com filtração glomerular estimada menor que 60 ml/min/1,73m² pela MDRD (44% x 4,3%, p=0,001) nos pacientes em uso de lamivudina (21% x 6,1% p=0,013) e lopinavir/r (29,9% x 12% p=0,001). A proteinúria mostrou tendência de maior frequência nos pacientes com doença mais avançada (CD4 menor que 200, 32,1% x 16,4% p=0,064) e foi um pouco mais frequente nos pacientes em uso de tenofovir (22,8% x 15,4%) embora sem significância estatística (p=0,175).

A análise multivariada de regressão logística mostrou que a filtração glomerular menor que 60 ml/minuto na formula MDRD simplificada teve correlação positiva com a raça negra [OR 9,6 (IC95% 1,28-23,80)], pressão arterial diastólica acima de 90 mmHg [OR 3,3 (IC95% 1,28-23,81)]; idade acima de 51 anos [OR 3,3 (IC95%1,11-9,90)]; proteinúria [OR 5,2 {IC95% 1,67-16,25}]; hematúria [OR 3,2 (1,12-9,29)] e correlação negativa com o uso de zidovudine [OR 0,2 (0,04-0,78)] (Tabela 3).

Discussão

Nosso estudo reforçou a importância da implementação cuidadosa do rastreamento da função renal na prática clínica de um serviço especializado no atendimento a HIV/AIDS em nosso meio. Mereceu destaque o elevado percentual de pacientes (40,6%) com alguma alteração no exame simples de urina, em especial proteinúria, o que vem sendo relatado na literatura¹¹. Mais recentemente, alguns autores têm realizado uma diretriz do *National Kidney Foundation* que recomenda rastreamento de proteinúria através da razão albumina/creatinina, de preferência na primeira urina da manhã^{19,20}. No entanto, isto envolve técnica um pouco mais sofisticada que uso de uma simples fita de urina, e não foi possível em nosso estudo, limitando a precisão de nosso achado. De qualquer modo, o simples relato de proteinúria no exame simples de urina é um dos mais precoces indicadores de vários tipos de doença renal, relatado em até um terço dos pacientes infectados pelo HIV-1 e associado à progressão mais rápida para AIDS e morte¹⁹.

O padrão ouro para determinação da proteinúria e mesmo da filtração glomerular, a coleta de urina de 24 horas, é considerado um método de difícil aplicabilidade no conjunto de pacientes na prática clínica, razão pela qual, diversos autores têm

recomendado a utilização de fórmulas para estimar a função renal. Privilegiamos o uso da MDRD simplificada, por esta ter se mostrado com maior precisão em pacientes com algum déficit de função renal¹⁸. A importância de rastrear a alteração precoce da função renal se destaca em razão dos estudos que têm mostrado o impacto da doença renal crônica em pacientes infectados pelo HIV-1, quando se relata que pacientes com filtração glomerular menor que 15 ml/min/1.73m² tem até 6 vezes maior risco de morte¹⁹, comparados com pacientes com filtração glomerular maior que 60 ml/min/1.73m². É possível que esta diferença importante se explique em parte pela dificuldade de adequação correta de doses de anti-retrovirais em pacientes com queda de função renal, com consequente utilização de níveis mais baixos das drogas nos mesmos¹⁹. Apenas uma minoria dos pacientes HIV-1 positivos com algum déficit de função renal são identificados, de acordo com estudo recente,²¹ o que só reforça a imensa necessidade de fazê-lo.

Em acordo com o já descrito na literatura, são os fatores de risco tradicionais para doença renal crônica que se mostraram associados de modo independente com a queda da função renal nos pacientes infectados pelo HIV-1 em nosso estudo. A raça negra (OR 9,6), a hipertensão arterial sistêmica (OR 5,5) e a idade maior que 50 anos (OR 3,2), além da proteinúria (OR 5,2) e hematúria (OR 3,2) evidenciaram significância estatística no modelo de regressão usado. O envelhecimento da população infectada pelo HIV-1, com a melhoria da sobrevida com a terapêutica antirretroviral, além do aumento da prevalência na população mais idosa, só reforçam a necessidade dos cuidadores de HIV/AIDS estarem mais alertas à função renal de seus pacientes.

Interessante o achado que tivemos do aparente efeito protetor do uso de zidovudina na preservação da função renal, considerando-se que o grupo em uso da mesma mostrou associação negativa com queda da função renal, na análise de regressão logística (OR de 0,2, tabela 3). O estudo APROCO-PILOTE, de uma coorte europeia de pacientes infectados²², recentemente publicado, além de mostrar uma forte associação com idade e função renal, demonstrou uma melhora da função renal após início da terapêutica e sugere que pequenas alterações da mesma possam se beneficiar do tratamento antiviral.

Os pacientes que usavam tenofovir tiveram prevalência maior de proteinúria e tendência à filtração glomerular menor que 60 ml/min/1.73m² (OR 2,1 p=0,084), mas ambos sem significância estatística. É possível que o menor número de pacientes em uso de tenofovir em nosso estudo não tenha conferido ao mesmo poder de detectar este efeito. No entanto, o mais longo estudo de seguimento de uma coorte europeia, recentemente publicado²², também não demonstrou diferença na evolução da filtração glomerular entre pacientes que usavam tenofovir e aqueles que não o usavam, ao contrário do observado em outros estudos^{23,24}. Os pacientes que usavam lopinavir/r também mostravam maior frequência de filtração glomerular estimada abaixo de 60 ml/min/1.73m² (OR 3,3: p=0,004), resultado que não permaneceu na análise de regressão. Recentemente, foi relatado em seguimento de 6843 pacientes infectados pelo HIV-1, com pelo menos três estimativas consecutivas de filtração glomerular, que a exposição cumulativa ao tenofovir, indinavir, mas também ao atazanavir e ao lopinavir/r era associada a risco aumentado de doença renal crônica²⁵. No caso específico do tenofovir, além de raros casos de Síndrome de Fanconi, é possível que mesmo um risco de nefrotoxicidade não significativo, da

ordem de 0,3% a 2%²⁶, passe a se tornar mais observado já que é droga de primeira escolha em vários países da Europa e nos Estados Unidos da América. No Brasil, como o consenso do Ministério da Saúde o determina como medicação alternativa à zidovudina³, é possível que não tenha apresentado impacto em número de pacientes para ter significância na estatística de nosso estudo.

O acesso mais expandido aos antirretrovirais, se por um lado reduziu a mortalidade por doenças oportunistas, em razão do melhor controle viral e melhora dos níveis de linfócitos TCD4, por outro lado tem proporcionado aumento da expectativa de vida, com conseqüente aumento da mortalidade por causas não diretamente ligadas ao HIV-AIDS, como doenças renais²⁷. Enfatizamos, assim, a importância do monitoramento da função renal em pacientes infectados pelo HIV-1, com atenção aos tradicionais fatores de risco para perda de função renal.

A população de nosso estudo ainda era relativamente jovem, com idade média de 42,76 (DP 10,29) anos, e tempo também não tão elevado de infecção pelo HIV-1, de 7,13 (DP 4,33) anos. Obviamente não deve representar uma população com incidência elevada de doenças renais, o que destaca a importância de nossos achados. O envelhecimento da população infectada pelo HIV-1, o aumento da incidência em pessoas acima de 50 anos, e o caráter assintomático da doença renal, só fazem reforçar a importância do rastreamento cuidadoso da mesma como rotina, nos serviços de referência em nosso país.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver nenhum tipo de conflito de interesses.

Referências

- 1) Pacheco AG, Saraceni V, Tuboi SH, Moulton LH, Chaisson RE, Cavalcante SC et al. Validation of a hierarchical deterministic Record-linkage algorithm using data from 2 different cohorts of human immunodeficiency virus-infected persons and mortality databases in Brazil. *Am j Epidemiol* 2008; 168:1326-32.
- 2) Ministério da Saúde/ Secretaria de Vigilância Sanitária/ Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico Aids/DST 2009. Disponível em:http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7B5E12D537-5F08-484B-9960-F54FE345DC31%7D/Boletim2009_preliminar.pdf. Acesso em: 23/03/2010.
- 3) Ministério da Saúde/ Secretaria de Vigilância Sanitária/ Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV-1 2008. Disponível em <http://www.aids.gov.br/consensos>. Acesso em: 23/03/2010.
- 4) Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: Recommendations of the HIV medicine association of the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1559-85.
- 5) Gardenswartz MH, Lerner CW, Seligson GR, Zabetakis PM, Rotterdam H, Tapper ML et al. Renal disease in patients with AIDS: A clinicopathologic study. *Clin Nephrol* 1984; 21: 197-204.

- 6) Rao TK, Filippone EJ, Nicastrì AD, Landesman SH, Frank E, Chen CK et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 310: 669-73.
- 7) Atta MG. Diagnosis and natural history of HIV-associated nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17 (1): 52-8.
- 8) Ross MJ, Klotman PE. Recent progress in HIV associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2997-3004.
- 9) Wyatt CM, Klotman PE. HIV-associated nephropathy in the era of antiretroviral therapy. *Am J Med* 2007; 120: 488-92.
- 10) Fine DM, Atta MG. Kidney Disease in the HIV-infected patient. *AIDS Patient Care and STDs* 2007; 21 (11): 813-24.
- 11) Winston JA. HIV and CKD epidemiology. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17(1):19-25.
- 12) Post FA, Holt SG. Recent developments in HIV and the kidney. *Curr Opin Infect Dis*, 2009; 22:43-8.
- 13) Brown TT, Cole SR, Li X. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1179-84.
- 14) Fine DM. *Top HIV Med* 2007;14(5):164-169.
- 15) Winston JA. Assessing kidney function in HIV-infection. *AIDS Read* 2007; 17: 257-64.
- 16) Gardner LI, Holmberg SD, Williamson JM. Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 203-9.

- 17) Mochel A, Rosa TT, Veiga JPR. Aspectos da função renal em portadores do vírus da imunodeficiência humana. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998; 31(2):179-86.
- 18) Ravasi G, Lauriola M, Tinelli C, Brandolini M, Uglietti A, Maserati R. Comparison of glomerular filtration rate estimates vs 24-h creatinine clearance in HIV-positive patients. *HIV Medicine* 2009; 10:219-228.
- 19) Estrella MM, Fine DM. Screening for chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17 (1): 26-35.
- 20) Hamzah L, Post FA. HIV and kidney disease. *Medicine* 2009; 37:365-7.
- 21) Fernando SK, Finkelstein FO, Moore BA, Weissman, S. Prevalence of chronic kidney disease in a urban HIV infected population. *Am J Med Sci* 2008; 335:89-94.
- 22) Leport C, Bouteloup V, Rossert J, Garré M, Iordache L, Dellamonica P et al. Long-term evolution and determinants of renal function in HIV-infected patients who began receiving combination antiretroviral therapy in 1997-1999, ANRS CO8 APROCO-COPILOTE. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1950-4.
- 23) Fux CA, Simcock M, Wolbers M, Bucher HC, Hirschel B, Opravil M et al. Tenofovir use is associated with a reduction in calculated glomerular filtration rates in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 2007; 12:1165-73.
- 24) Tan LKK, Gilleece Y, Mandalia S, Murungi A, Grover D, Fisher M et al. reduced glomerular filtration rate but sustained virological response in HIV/hepatitis B co-infected individuals on long term tenofovir. *J Vir Hepatitis* 2009; 16970:471-8.
- 25) Kirk O, Mocroft A, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M et al. Chronic Kidney Disease and Exposure to ART in a Large Cohort with Long-term

Follow-up: The EuroSIDA Study. Disponível em:
<http://www.retroconference.org/2010/Abstracts/39775.htm> Acesso em:
09/04/2010

- 26)Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi Syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *Aids Patient Care and STDs* 2008; 22(2):99-103.
- 27)Fine DM, Perazella MA, Lucas GM e Atta MG. Renal Disease in patients with HIV infection. Epidemiology, pathogenesis and management. *Drugs* 2008; 68(7):963-980.

Tabela 1: Frequência dos fatores de risco e associações com a queda da função renal nos 254 pacientes atendidos na Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES.

| Variáveis | Total | MDRD¹<60 | OR (IC95%) | Valor p |
|------------------------------------|--------------|-------------------------------|-------------------------|----------------|
| | N (%) | n (%) | | |
| Idade | | | | |
| <=50 anos | 196 (77,2) | 14 (7,1) | 1 | 0,008 |
| 51 ou mais | 58 (22,8) | 11 (19,0) | 3,0 (1,30-7,14) | |
| Sexo | | | | |
| Masculino | 135 (53,1) | 6 (4,4) | 1 | 0,002 |
| Feminino | 119 (6,9) | 19 (16,0) | 4,1 (1,57-10,64) | |
| Cor da pele | | | | |
| Negra | 56 (22,0) | 1 (1,8) | 7,6 (1,10-58,82) | 0,021 |
| Outras | 198 (78,0) | 24 (12,1) | 1 | |
| Hipertensão arterial | | | | |
| Sim | 53 (20,9) | 10 (18,9) | 2,9 (1,21-6,85) | 0,013 |
| Não | 201 (79,1) | 15 (7,5) | 1 | |
| Glicemia | | | | |
| <=125 | 241 (94,9) | 24 (10,0) | 1 | 0,627 |
| >=126 | 13 (5,1) | 1 (7,7) | 1,3 (0,17-10,66) | |
| Proteinúria | | | | |
| Presente | 46 (18,1) | 11 (23,9) | 4,4-(1,83-10,37) | 0,001 |
| Ausente | 208 (81,9) | 14 (6,7) | 1 | |
| Hematúria | | | | |
| Presente | 59 (23,2) | 11 (18,6) | 2,9 (1,27-6,94) | 0,010 |
| Ausente | 195 (76,8) | 14 (7,2) | 1 | |
| Cristais no EAS² | | | | |
| Presente | 34 (13,4) | 7 (20,6) | 2,9 (1,11-7,61) | 0,024 |
| Ausente | 220 (86,6) | 18 (8,2) | 1 | |

(Continua na pag. seguinte)

(Tab 1 – Conclusão)

| Teste para VHC³ | | | | 0,603 |
|-----------------------------------|------------|-----------|-----------------|-------|
| Reativo | 13 (5,1) | 1 (7,7) | 1,2 (0,14-9,59) | |
| Não reativo | 241 (94,9) | 16 (6,6) | 1 | |
| Carga viral | | | | |
| Indetectável | 163 (64,2) | 20 (12,3) | 1 | 0,082 |
| Detectável | 91 (35,8) | 5 (5,5) | 2,4 (0,87-6,64) | |
| CD4 | | | | |
| <200 cel/ml | 28 (11,0) | 5 (17,9) | 2,2 (0,77-6,53) | 0,131 |
| >=200cel/ml | 226 (89,0) | 20 (8,8) | 1 | |

¹MDRD: *Modified Diet in Renal Disease*; ²EAS: Elementos anormais sedimentados;

³VHC: vírus da hepatite C.

Tabela 2: Frequência de uso de antirretrovirais e associações com a queda da função renal nos 254 pacientes atendidos na Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES.

| Variáveis | Total | MDRD<60 | OR (IC95%) | Valor p |
|------------------|--------------|-------------------|------------------------|----------------|
| | N (%) | n (%) | | |
| Zidovudina | 122 (48) | 6 (4,9) | 0,3 (0,12-0,80) | 0,011 |
| Lamivudina | 205 (80,7) | 20 (9,8) | 0,9 (0,34-2,68) | 0,925 |
| Efavirenz | 71 (28,0) | 2 (2,8) | 0,2 (0,05-0,88) | 0,019 |
| Tenofovir | 92 (36,2) | 13 (14,1) | 2,1 (0,89-4,72) | 0,084 |
| Lopinavir | 87 (34,3) | 15 (17,2) | 3,3 (1,40-7,63) | 0,004 |
| Nevirapina | 29 (11,4) | 1 (3,4) | 0,3 (0,04-2,30) | 0,219 |
| Atazanavir | 32 (12,6) | 4 (12,5) | 1,4 (0,44-4,28) | 0,533 |
| Indinavir | 1 (0,4) | 1 (100,0) | * | 0,098 |
| Abacavir | 3 (1,2) | 1 (33,3) | 4,7 (0,41-54,01) | 0,268 |

* Cálculo não realizado, pois uma das células estava vazia.

Tabela 3: Fatores independentemente associados com a queda da função renal (fórmula MDRD) no modelo final de regressão logística.

| Variáveis | OR (IC95%) | Valor p |
|--------------------------------|------------------|---------|
| Cor da pele (negra vs. outras) | 9,6 (1,28-23,80) | 0,047 |
| Idade (>50 vs. <=50 anos) | 3,3 (1,11-9,90) | 0,032 |
| Proteinúria | 5,2 (1,67-16,25) | 0,004 |
| Hematúria | 3,2 (1,12-9,29) | 0,030 |
| Hipertensão arterial | 5,5 (1,28-23,81) | 0,022 |
| Uso zidovudina | 0,2 (0,04-0,78) | 0,011 |

Variáveis que entraram no modelo: GLICEMIA, PRESSÃO_ARTERIAL, COR_PELE, IDADE_51, CD4EST1, LOPINAVIR, EFV, AZT, PROTEINA, HEMACIAS, CRISTAIS.

**Dyslipidemia and Glucose intolerance among HIV patients, before and after
HAART: The experience of a Brazilian outpatient clinic**

Authors:

**Lauro F S Pinto Neto, Mariza Barros das Neves, Kim Page, Rodrigo Ribeiro-
Rodrigues, Angelica Espinosa Miranda**

Abstract

Objective: To evaluate the cumulative incidence of dyslipidemia and fasting glucose impairments and association between antiretroviral therapy (ART) and dyslipidemia in an AIDS outpatient clinic in Brazil.

Methods: Retrospective cohort in HIV-1 infected patients attending to the HIV outpatient clinic in Vitoria, Brazil, between January 2010 and May 2011. Data, including blood pressure measurements, dyslipidemia (high total cholesterol and low HDL-C), glucose, and cardiovascular risk by Framingham Risk Score were abstracted from medical records from clinic visits 6 months prior and three years after starting ART.

Results: Four hundred ninety eight patients on ART were studied. Median age was 45 years (interquartile range – IQR- 37-52), and median time since HIV diagnosis was 7.7 years (IQR, 3,8-12.0). The proportion of patients with dyslipidemia was 23.3% (IC95% 19.6%-26.9%) after 36 months of ART.

Triglycerides levels were $>150\text{mg/dL}$ (55,2% x 25,4%, $p<0,021$) and diabetes was diagnosed (5,8% x 2,3%, $p< 0,034$) more frequently after ATR use when compared to the baseline. Multiple logistic regression analysis has shown that dyslipidemia was associated with lopinavir/r use [OR=1.74 (CI95%1.12-2.86)].

Conclusion: Data show high incidence of dyslipidemia after initiation of ART. Long-term follow up will help identify the risks of ART therapy on cardiovascular risk.

Key words: Dyslipidemia; fasting glucose; AIDS; ART; co-morbidity.

Introduction

AIDS associated morbidity and mortality has substantially declined since the widespread use of highly active antiretroviral therapy (ART); data from Brazil were among the first to show this¹. Survival time has increased significantly among adult Brazilian AIDS patients, which demonstrates the benefits of universal access to antiretroviral treatment in a developing country. On the other hand, non-AIDS conditions are emerging as significant causes of morbidity and mortality in the HIV-infected population. Increased rates of dyslipidemia and diabetes have been well documented^{2,3}, with multiple factors accounting for these findings, especially the use of antiretroviral drugs. HIV infection itself has been associated with decreases in Low-density lipoprotein (LDL) and High-density lipoprotein (HDL) cholesterol, and progressive appearance of hypertriglyceridemia, likely related to Interferon alpha (IFN α) circulating levels in later stage disease⁴. A significant association between decreasing CD4+ cell count and decreasing levels of HDL has been described, as well as an association between a history of AIDS-defining events and higher total cholesterol and triglyceride concentrations².

The incidence of diabetes mellitus in HIV-infected men with ART exposure has been shown to be over four times that in HIV-negative men in the Multicenter Aids Cohort Study⁵, after adjusting for body mass index and age. Insulin resistance has been reported in 13% of HIV-infected patients after a year of ART in a prospective study of WHO⁶. In HIV-positive women, diabetes mellitus incidence has been shown to be associated with and longer cumulative exposure to nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI)⁷.

As non-Aids morbidity has become more significant in recent years, some have

speculated whether HIV infection may be a marker for higher cardiovascular risk, or exposures unrelated to HIV or ART⁸. HIV-infected patients for example, may have higher smoking rates, and usually need assistance to quit^{8,9}.

Brazilian national guidelines for ART therapy in adults¹⁰, includes advice to routinely estimate cardiovascular risk using Framingham Risk Score (FRS). The FRS is comprised of age, total cholesterol, HDL-cholesterol, systolic blood pressure and smoking status that estimates the risk of a cardiovascular event in ten years¹¹. As few studies have reported the prevalence of these metabolic complications in our country^{12,14}, the aim of our study is to evaluate the cumulative incidence of dyslipidemia and fasting glucose impairments and association between ART and dyslipidemia in an AIDS outpatient clinic in Brazil.

METHODS

We conducted a retrospective cohort in adult HIV-1 infected patients (18 years and older) attending an AIDS outpatient clinic at a University Hospital in Vitória, Brazil, between January 2010 and May 2011. This clinic is the second largest Specialized Assistance Service (SAS) in the city of Vitoria, and is part of the national public network providing care for HIV-infected patients in Brazil. All patients included in the analyses were on antiretroviral therapy, according to Brazilian Consensus of Antiretroviral Therapy for Adults guideline¹⁰. Patients were excluded when no records of lipid levels, glucose or high Framingham Risk Score (FRS) were available before treatment, or when they were diagnosed with dyslipidemia before beginning ART. Blood samples were collected after 12 hours fasting.

Demographic, behavioral and clinical data including blood pressure measurements, total and HDL cholesterol, fasting glucose, and FRS were abstracted from medical records from all patients, from the last visit (3 to 6 months) prior to and three years following initiation of ART. Time on ART, type of ART, smoking status, and lipid lowering therapy were also collected. LDL-Cholesterol was calculated using Friedwald's formula in individuals with triglycerides \leq 400 mg/dL.

Patients were stratified as normal or low HDL-cholesterol (when values were <40 mg/dL in men and <50 mg/dL in women), normal or high (values above 200 mg/dL) total cholesterol levels, normal or high (values above 160mg/dL) LDL cholesterol levels and normal or high (values above 150 mg/dL) triglycerides levels, according to Brazilian Cardiology Society guidelines¹⁵. Impaired fasting glucose and diabetes were defined if measurements of fasting glucose levels >99 mg/dL and >126 mg/dL, respectively, were recorded, at least twice. Patients with low HDL cholesterol and high total cholesterol levels were grouped as the outcome variable "dyslipidemia".

Patient data were single entered into a database, and analyzed using SPSS, version 17 for Windows (Chicago, IL, USA). Standard descriptive analyses were performed including frequency distributions for categorical data and calculation of medians and interquartile ranges for continuous variables. Bivariate associations of risk factors and dyslipidemia were tested using Chi-square and Fisher were used to test qualitative associations, and t-tests and variance analysis were used for testing differences between mean values. Odds ratio (OR) was used as a measure of association, estimated with a 95% CI. Independent risk factors for patients presenting

“dyslipidemia” were assessed through multiple logistic regression with 15% as the critical p-value for variable entry and 10% as the criterion for variable elimination.

Prior to its implementation, the study protocol was submitted and approved by the Escola de Ciências da Saúde da Santa Casa de Misericórdia institutional review board (# 048/2007).

RESULTS

Seven hundred fourteen patients were followed in this outpatient clinic during the study period. Five hundred fifteen (72.1%) patients on ART had lipid and glucose data before and after treatment available and were included in the study. Among them 17 (3.3%) had been diagnosed with dyslipidemia before ART and were not included. Of the 498 patients without baseline dyslipidemia included in the cohort, 309 (58.9%) were male and 301 were (60.4%) Caucasian. Median age was 45 years (interquartile range [IQR], 37-52), and median time since HIV diagnosis was 7.7 years (IQR, 3.8-10.0). The cumulative incidence of dyslipidemia was 22.3% (95%CI: 18.6%-25.9%) after three years of ART.

Table 1 shows demographic, behavioral and clinical characteristics. There were no differences between patients who developed and who did not develop dyslipidemia on ART. The most frequently prescribed nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) backbone was lamivudine-zidovudine, used by 53.1% of patients. Lopinavir/r (46.8% vs. 32.6%, $p=0.006$) was associated with increased risk of dyslipidemia while efavirenz (27.0% vs. 39.0%, $p=0.021$) was associated with decreased risk (Table 2).

Median FRS changed from 1 (IQR, 1-2) before ART to 3 (IQR,1-9.5) after therapy ($p<0.001$). Table 3 shows the distribution of lipids, glucose and FRS before and after ART. All means were higher in the second measure and statistically significant.

Triglycerides levels were high in 25,4% of patients before treatment and in 55,2% of patients after treatment ($p=0.021$). High triglycerides levels were associated with age higher than 50 years (36.5% vs. 27.9%, $p=0.039$) and with lopinavir/r use (41.3% vs. 30.2%, $p=0.009$) when compared with patients younger and not using lopinavir/r. Diabetes was observed in 2.3% (95% CI, 1.0-3.6) patients before ART and in 5.8% (95% CI: 3.2-7.0) after three years of ART use ($p=0.034$). High fasting glucose was also more frequent in patients with age higher than 50 years (53.3% vs. 30.8%, $p=0.010$), and in patients co-infected with hepatitis C virus (16.7% vs. 5.6%, $p=0.032$). No association was found with CD4 nadir.

In the final regression model, lopinavir/r use [OR=1.74 (CI95%1.12-2.86)] was significantly and independently associated with dyslipidemia (high cholesterol and low HDL-c) after ART (Table 4).

DISCUSSION

Low HDL cholesterol, defined as HDL< 40 mg/dL for men and <50 mg/dl for women was found in 58.1% of HIV infected patients prior to initiating ART. No differences were seen in the proportion of patients with low HDL after therapy initiation. These results are consistent with advanced HIV disease¹⁶. Rose et al had suggested that HIV infection is associated with modified HDL metabolism re-directing cholesterol to the apoB-containing lipoproteins and likely reducing the functionality of reverse

cholesterol transport¹⁷. Higher activity of cholesterol ester transfers protein (CETP) correlated negatively with levels of HDL-c and is probably associated with higher risks of coronary artery disease especially in patients with hypertriglyceridemia¹⁸.

We also observed high triglycerides levels in 55.2% of our patients after treatment initiation, a proportion two times higher than observed prior to ART (25.4%). High cholesterol levels were observed among 45,8% of treated patients, three times higher than what was observed before treatment and it was associated with lopinavir/r use. A meta-analysis of 15 clinical trials enrolling a total of 6,368 patients, designed to evaluate effects of first line antiretroviral therapy on lipids levels, showed that lopinavir/r and fosamprenavir/r were associated with greater elevations in total cholesterol and triglycerides¹⁹. Our findings are consistent with little evidence of an effect of ART on absolute changes in HDL levels from baseline to three years of follow up.

Hypertriglyceridemia in untreated HIV-infected patients may be a consequence of a systemic inflammatory response against persistent viral infection and it correlates with serum interferon-alpha levels²⁰. In Brazil, Lopinavir/r is the first choice option protease inhibitor, so it's use is highly prevalent in our patients. Others have shown that four weeks of lopinavir/r use are enough to significantly raise lipid levels²¹. Brazilian treatment guidelines are currently being rewritten at present, so other protease inhibitors may be added as first choice options, especially given knowledge of associated elevations in lipids.

Impaired fasting glucose was present in a significantly higher proportion of patients

after ART initiation than at baseline. Some research has shown a modest association between untreated HIV and insulin resistance, mediated by inflammatory cytokines²². However, Blanco et al reported that impaired glucose tolerance in treatment-experienced patients is higher (10-25%) than among treatment-naïve patients (5-10%), especially those receiving protease inhibitors (PIs)²³. Some evidence links PIs to the pathogenesis of insulin resistance, with acute inhibition of GLUT4-mediated glucose transport, and defective insulin signaling²⁴. We did not find an association of impaired glucose tolerance or diabetes to any specific ART type, possibly due to the modest sample size.

We emphasize the association between impaired fasting glucose, elevated triglycerides and age higher than 50 years old. Median age of our patients was only 45 years and these metabolic disturbances will probably worsen as this population ages. Projections of global mortality from the World Health Organization predict that ischemic heart disease will be among the first three causes of death in the HIV population in low income countries²⁵. Active prevention, immediate diagnosis and management of cardiovascular risk factors, like the metabolic disturbances here described, must be standard of care in our outpatient clinics.

We had not found discrepant variations in median FRS before and after treatment. Although the FRS has not been specifically validated in HIV-positive patients, it has been applied since no other option is already available. Nevertheless, some speculate it may underestimate the cardiovascular risk, especially in smokers²⁶. All but two of our patients on statin therapy were using pravastatin 40 mg/day. Rosuvastatin has been proven to be more effective in HIV patients²⁷ and may further

improve lipid profiles in our patients. We may keep using Lopinavir/r if a stronger statin is available.

We acknowledge other limitations of the study: retrospective cohort study has limitations to analyze the effects of therapy in HIV infected patients. The issue of whether ART affects dyslipidemia is best addressed by prospective studies of HIV-infected patients either receiving or initiating therapy. Given the low prevalence of some risk factors in this sample, it is possible that the number of patients studied was not sufficient to find statistical association between some independent variables and dyslipidemia. The possibility of biased answers cannot be rule out because of the general tendency to give socially acceptable replies in face-to-face interviews.

In conclusion we found frequent serum lipid and glucose levels out of normal range levels in HIV infected patients on ART, which may worsen over time. Infectious disease doctors, despite still looking at HIV viral load need to act as primary care physicians strongly encouraging their patients to quit smoking, pursuing the best goal on blood pressure control and taking a closer look on lipids and glucose levels. This must be a priority in the care of those patients especially as this population ages. Brazilian outpatient clinics need to focus more on those controls or the increasing prevalence of cardiovascular risk factors will overshadow the amazing benefits of antiretroviral therapy.

Declaration of interest: We declare that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported.

Funding: This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sector.

Acknowledgments: We wish to thank Dr. George Rutherford (UCSF) for reviewing the paper and his helpful editorial comments.

References

1. Marins JRP, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, Chequer P, Teixeira PR, and Hearst N. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS* 2003,17:1675-1682.
2. El-Sadr WM, Mullin CM, Carr A, Gibert C, Rappoport C, Visnegarwala F, Grunfeld Cand Raghavan SS. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels:results from a large antiretroviral-naive cohort. *HIV Med* 2005,6:114-121.
3. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, Palella F, Visscher B, Evans R, and Kingsley LA Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003,289:2978-2982.
4. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, and Feingold KR Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992,74:1045-1052.

5. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, Visscher BR, Margolick JB, and Dobs AS. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med* 2005,165:1179-1184.
6. Palacios R, Merchante N, Macias J, Gonzalez M, Castillo J, Ruiz J, Marquez M, Gomez-Mateos J, Pineda JA, and Santos J. Incidence of and risk factors for insulin resistance in treatment-naive HIV-infected patients 48 weeks after starting highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2006,11:529-535.
7. Tien PC, Schneiderb MF, Coleb SR, Levinec AM, Cohend M, DeHovitze J, Youngf M and Justman JE. Antiretroviral therapy exposure and incidence of diabetes mellitus in the Women's Interagency HIV Study. *AIDS* 2007,21:1739-1746.
8. Currier JS, Lundgren JD, Carr A, Klein D, Sabin CA, Sax PE, Schouten JT, and Smieja M.. Epidemiological Evidence for Cardiovascular Disease in HIV-Infected Patients and Relationship to Highly Active Antiretroviral Therapy. *Circulation* 2008,118:e29-e35.
9. Mamary EM, Bahrs D, and Martinez S. Cigarette smoking and the desire to quit among individuals living with HIV. *AIDS Patient Care STDS* 2002,16:39-42.
10. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde. Recomendações para terapia antiretroviral em adultos infectados pelo HIV-1 2008 Suplemento II- Critérios para início de tratamento 2010. Disponível em www.aids.gov.br acessado em 30/07/2011.
- 11- NCEP. Executive Summary of the Third Report of the national Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and

- Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001,285:2486-2497.
12. Caramelli B, de Bernoche CY, Sartori AM, Sposito AC, Santos RD, Monachini MC, Strabelli T, and Uip D. Hyperlipidemia related to the use of HIV-protease inhibitors: natural history and results of treatment with fenofibrate. *Braz J Infect Dis* 2001,5:332-338.
 13. de Araujo PS, de Alencar Ximenes RA, Lopes CF, Duarte JY, da Silva MM, and Carneiro EM. Antiretroviral treatment for HIV infection/AIDS and the risk of developing hyperglycemia and hyperlipidemia. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2007,49:73-78.
 14. Nery MW, Martelli CMT and Turchi MD. Dyslipidemia in AIDS patients on highly activeantiretroviral therapy. *Braz J Infect Dis* 2011,15:151-155.
 15. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2007, 88(Suplemento I): 1-19.
 16. Dubé MP, and Cadden JJ. Lipid Metabolism in Treated HIV Infection. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011,25:429-442.
 17. Rose H, Hoy J, Woolley I, Tchoua U, Bukrinsky M, Dart A, and Sviridov D. HIV infection and high density lipoprotein metabolism. *Atherosclerosis* 2008,199:79-86.
 18. Boekholdt SM, Kuivenhoven JA, Wareham NJ, Peters, RJ, Jukema JW, Luben R, Bingham SA, Day NE, Kastelein JJ, and Khaw KT Plasma levels of cholesteryl ester transfer protein and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the prospective EPIC (European

- Prospective Investigation into Cancer and nutrition)-Norfolk population study. *Circulation* 2004,110:1418-1423.
19. Hill A, Sawyer W, and Gazzard B. Effects of first-line use of nucleoside analogues, efavirenz, and ritonavir-boosted protease inhibitors on lipid levels. *HIV Clin Trials* 2009,10:1-12.
 20. Feeney ER. and Mallon PWJ. HIV and HAART-Associated Dyslipidemia. *The Open Cardiovascular Medicine Journal* 2011, 5:49-63.
 21. Lee GA, Seneviratne T, Noor MA, Lo JC, Schwarz JM, Aweeka FT, Mulligan K, Schambelan M, and Grunfeld C. The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men. *AIDS* 2004,18:641-649.
 22. Brown TT. The effects of HIV-1 infection on endocrine organs. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011,25:403-413.
 23. Blanco F, San Román J, Vispo E, Lopez M, Salto A, Abad V and Soriano V. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels:results from a large antiretroviral-naïve cohort. *AIDS reviews* 2010, 12:231-241.
 24. Rudich A, Ben-Romano R, Etzion S, and Bashan N. Cellular mechanisms of insulin resistance, lipodystrophy and atherosclerosis induced by HIV protease inhibitors. *Acta Physiol Scand* 2005,183:75-88.
 25. Mathers CD, and Loncar D.. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006,3:e442.
 26. Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Currier JS, Lundgren JD, Dube MP, Lipshultz SE, Hsue PY, Squires K, Schambelan M, Wilson PWF, Yarasheski KE, Hadigan CM,Stein JH and Eckel RH. State of the science conference: Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for

patients living with HIV/AIDS: executive summary. *Circulation* 2008,118:198-210.

27. Aslangul E, Assoumou L, Bittar R, Valantin M-A, Kalmykova O, Peytavin G, Fiévet M-H, Boccara F, Bonnefont-Rousselot D, Melchior J-C, Girall P and Costagliola D. Rosuvastatin versus pravastatin in dyslipidemic HIV-1-infected patients receiving protease inhibitors: a randomized trial. *AIDS* 2010, 24:77-83.

Table 1: Incident dyslipidemia by baseline demographic, behavioral and clinical characteristics, HIV patients on antiretroviral therapy, Vitoria, Brazil (N=498)

| Variables | Dyslipidemia* N (%) | No dyslipidemia N (%) | P value |
|------------------------------|--------------------------------------|--|----------------|
| Age (years) | | | |
| 18-29 | 4 (3.6) | 24 (6.2) | 0.559 |
| 30-49 | 72 (64.9) | 239 (62.1) | |
| 50 or more | 35 (31.5) | 122 (31.7) | |
| Gender | | | |
| Male | 62 (55.9) | 247 (63.8) | 0.149 |
| Female | 49 (44.1) | 140 (36.2) | |
| Education (years) | | | |
| Up to 4 | 17 (15.3) | 39 (10.2) | 0.172 |
| More than 4 | 94 (84.7) | 344 (89.8) | |
| Tobacco use | | | |
| Yes | 34 (31.5) | 139 (37.5) | 0.306 |
| No | 74 (68.5) | 232 (62.5) | |
| Nadir CD4+ (cells/ml) | | | |
| Up to 200 | 68 (61.3) | 224 (59.1) | 0.742 |
| More than 200 | 43 (38.7) | 155 (40.9) | |
| Hypertension | | | |
| Yes | 23 (20.7) | 71 (18.5) | 0.586 |
| No | 88 (79.3) | 312 (81.5) | |
| Previous Diabetes | | | |
| Yes | 7 (6.3) | 21 (5.5) | 0.815 |
| No | 104 (93.7) | 363 (94.5) | |
| HCV infection | | | |
| Yes | 5 (4.5) | 24 (6.3) | 0.648 |
| No | 106 (95.5) | 357 (93.7) | |

*Dyslipidemia: total cholesterol above 200 and HDL below 40 for men and 50 for women.

Table 2: Incident dyslipidemia by antiretroviral therapy use, HIV patients, Vitoria, Brazil (N=498)

| Variables | Dyslipidemia* | No dyslipidemia | p value |
|------------------------|----------------------|------------------------|----------------|
| | N (%) | N (%) | |
| Zidovudin | | | |
| No | 50 (45.0) | 187 (48.3) | 0.590 |
| Yes | 61 (55.0) | 200 (51.7) | |
| Lamivudine | | | |
| No | 3 (2.7) | 3 (0.8) | 0.128 |
| Yes | 108 (97.3) | 384 (99.2) | |
| Tenofovir | | | |
| No | 62 (55.9) | 198 (51.2) | 0.383 |
| Yes | 49 (44.1) | 189 (48.8) | |
| Nevirapine | | | |
| No | 104 (93.7) | 349 (90.2) | 0.255 |
| yes | 7 (6.3) | 38 (9.8) | |
| Efavirenz | | | |
| No | 81 (73.0) | 236 (61.0) | 0.021 |
| Yes | 30 (27.0) | 151 (39.0) | |
| Lopinavir/r | | | |
| No | 59 (53.2) | 261 (67.4) | 0.006 |
| Yes | 52 (46.8) | 126 (32.6) | |
| Atazanavir/r | | | |
| No | 92 (82.9) | 331 (85.5) | 0.492 |
| Yes | 19 (17.1) | 56 (14.5) | |
| Fosamprenavir/r | | | |
| No | 108 (97.3) | 382 (98.7) | 0.297 |
| Yes | 3 (2.7) | 5 (1.3) | |

*Dyslipidemia: total cholesterol above 200 and HDL below 40 for men and 50 for women.

Table 3: Serum lipid and fasting glucose levels before and after ART initiation, HIV patients Vitoria, Brazil

| | Before ART | After ART | p value |
|-----------------------|-------------------|------------------|----------------|
| | Mean (SD) | Mean (SD) | |
| | N= 498 | N=498 | |
| Cholesterol mg/dL | 163.0 (36.3) | 194.9 (41.3) | 0.001 |
| HDL C mg/dL | 41.8 (12.9) | 44.5 (13.1) | 0.001 |
| LDL C mg/dL | 93.2 (29.7) | 113.8 (35.4) | 0.001 |
| Triglycerides mg/dL | 138.1 (81.3) | 191.8 (76.0) | 0.001 |
| Fasting glucose mg/dL | 85.2 (16.7) | 98.4 (21.1) | 0.001 |

Table 4: Variables independently associated with dyslipidemia, HIV patients on antiretroviral therapy, Vitoria, Brazil (n=498)

| Variables | OR | CI95% | p value |
|------------------------------------|-------------|--------------------|----------------|
| Sex (male vs female) | 1.47 | 0.95-2.29 | 0.088 |
| Education (up to 4 vs more than 4) | 1.53 | 0.82-2.87 | 0.185 |
| Lamivudine (yes vs. no) | 0.28 | 0.05-1.45 | 0.130 |
| Efavirenz (yes vs no) | 0.76 | 0.44-1.31 | 0.314 |
| Lopinavir/r (yes vs no) | 1.68 | 1.12-2.2.78 | 0.040 |

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nossos resultados consolidam o entendimento de que cuidar dos pacientes com HIV-Aids hoje vai além do mero controle da replicação viral, do entendimento da resistência e manejo adequado de antivirais. À medida que anos de terapia antirretroviral de alta potencia vêm reduzindo mortalidade por eventos diretamente relacionados à AIDS, cresce o impacto de doenças não diretamente relacionadas ao HIV, mas com morbidade e mortalidade maior em HIV positivos, como doenças renais, hepáticas, cardíacas, entre outras²¹.

A perda de massa óssea embora multifatorial com fatores de risco tradicionais e outros envolvendo o próprio HIV, ocorre no entendimento atual com o início de qualquer terapia antirretroviral (mais intensa com algumas drogas) e depois se estabiliza²². Ainda não existem estudos publicados de intervenções para reduzir esta perda de massa óssea.

Um estudo prospectivo observacional de uma coorte de mais de 100.000 veteranos, HIV positivos e negativos, após ajuste para dados demográficos, co-morbidades, ingestão de álcool e uso de tabaco, mostrou que a infecção pelo HIV permaneceu associada com aumento de risco de fratura em 24% (1,24; IC 95%: 1.11,1.39)²³. O ajuste para índice de massa corporal atenuou esta associação. O único fator associado a HIV que aumentou o risco de fratura foi o uso atual de inibidor de protease, em 41% (1,41; IC 95%:1.16,1.70). Em outro estudo com registros de veteranos envolvendo 56660 pacientes, o uso cumulativo de tenofovir e entre os inibidores de protease, do lopinavir/r foram fatores preditivos independentes de fraturas osteoporóticas na era de terapia antirretroviral²⁴.

Estima-se que uma mulher branca não infectada pelo vírus HIV, na idade dos 50 anos, tenha um risco de sofrer uma fratura osteoporótica no seu tempo de vida restante, da ordem de 40%, 2/3 destas fraturas ocorrendo após os 75 anos. Fraturas de quadril, que ocorrem em média aos 82 anos, causam um incremento de mortalidade de 25% no primeiro ano pós fratura²⁵. O impacto na qualidade de vida das pessoas, na mortalidade e o custo para o sistema de saúde no tratamento destas fraturas impõe um esforço maior na prevenção.

A prevenção de fraturas e tratamento da osteoporose/osteopenia dos pacientes HIV positivos é um pouco complexa. O acesso a exames de densitometria óssea para os pacientes HIV (+), hoje, depende de autorizações no CRE (Centro Regional de Especialidades) e da disponibilidade de encaminhamento para poucas clínicas disponíveis. Dosagens de vitamina D e de paratormônio, em geral, não são factíveis. Nossos resultados mostraram a baixa massa óssea como evento frequente, situação que só tende a se agravar com o envelhecimento da população infectada e com o aumento de novas infecções pelo HIV na faixa etária acima dos 50 anos de idade. É óbvia a suposição do aumento de risco de fraturas nesta população. As diretrizes brasileiras para tratamento de AIDS em adultos estão sendo atualizadas e deverão dar mais destaque ao controle e manejo destas co-morbidades.

O rastreamento rotineiro da função renal com exames simples e factíveis e a necessidade de controle rigoroso da pressão arterial para preservação do rim são medidas importantes no controle da saúde dos pacientes infectados pelo HIV. Aliás, o controle da pressão arterial, em conjunto com controle adequado dos lipídeos e de

diabetes, que se mostraram tão prevalentes em nossos pacientes, constituem medidas essenciais na qualidade de cuidado e prevenção de risco cardiovascular na população com HIV-AIDS²⁶. A recente disponibilidade nos últimos anos de anti-hipertensivos mais eficazes, como inibidores de angiotensina, inibidores de canal de cálcio, na farmácia popular, tem facilitado o controle adequado da pressão arterial.

Por outro lado, o controle das dislipidemias é comprometido pela fraca ação da estatina hoje disponível, a pravastatina. Interações medicamentosas com boa parte dos antivirais impedem o uso de sinvastatina²⁷, de modo que a rosuvastatina seria uma opção mais eficaz e necessária, já testada com sucesso na população HIV positiva²⁸. Estatinas tem ação anti-inflamatória, alguma ação imunológica celular e alguma evidencia de inibição de replicação do HIV in vitro foi demonstrada²⁹. Um estudo observacional do grupo da Johns Hopkins University de 1538 pacientes em efetivo tratamento antirretroviral, após ajustes para nível de colesterol, CD4, HIVPCR, mostrou que o uso de estatinas foi associada a um menos risco de morte ($p < 0,009$)³⁰. A Coordenação Estadual de DST/AIDS já solicitou que a rosuvastatina pudesse ser incorporada à lista de medicamentos essenciais para os serviços de referência que atendem HIV/Aids.

A doença coronariana diagnosticada e/ou risco cardiovascular acima de 20% na escala de Framingham e a nefropatia pelo HIV já constituem critério de início de tratamento com antirretrovirais, mesmo com níveis de CD4 acima de 350 células/ml (e abaixo de 500)²⁰.

Nosso estudo enfrentou algumas dificuldades responsáveis por limitações dos nossos achados. O subprojeto de alterações ósseas estaria melhor documentado se tivéssemos disponibilidade de avaliar dosagem de vitamina D em nossos pacientes. A deficiência de vitamina D é fator de risco determinante para perda de massa óssea e tem sido descrita com frequência em pacientes HIV positivos com ou sem terapia antirretroviral^{31,32}. Efavirenz e Lopinavir/ritonavir, antivirais que tem posição de destaque na diretriz brasileira de tratamento de AIDS em adultos e são bastante usados em nosso meio, interferem, ambos, no metabolismo da vitamina D³³.

A aferição dos níveis de vitamina D deve ser efetuada através da dosagem sérica de 25-OH vitamina D, exame não disponível na rotina dos serviços públicos de saúde em nosso meio. Não tivemos recursos para dosar a vitamina D em grande parte de nossos pacientes. A reposição de vitamina D nos pacientes em eventual deficiência, além de prevenir perda de massa óssea, poderia melhorar a sensibilidade periférica à insulina e talvez reduzir a prevalência de diabetes nos pacientes HIV em terapia³⁴. Uma meta-análise recentemente publicada envolvendo 31.022 pacientes, não infectados pelo HIV, de 11 estudos randomizados duplo-cegos de suplementação de vitamina D oral, mostrou que esta suplementação foi favorável na prevenção de fratura de quadril e qualquer fratura não vertebral em pessoas com 65 anos de idade ou mais³⁵.

Outra limitação foi no estudo de alterações renais, que tinha em seu desenho original, o rastreamento da proteinúria através da razão albumina/creatinina, de preferência na primeira urina da manhã, considerado de maior precisão³⁶ e que não pode ser efetuada por razões de ordem técnica.

Um estudo de coorte retrospectivo envolvendo 22.156 veteranos infectados pelo HIV-1, mostrou a importância dos fatores de risco tradicionais no desenvolvimento de doença renal crônica. Hipertensão arterial e diabetes além da contagem de linfócitos TCD4 abaixo de 200 células, PCR HIV acima de 30.000 cópias/ml foram fatores de risco independentes em análise multivariada³⁷. Proteinúria e filtração glomerular menor que 60 ml/min foram também associadas com maior risco de evolução para doença renal terminal. A terapia antirretroviral pode piorar este cenário. Um estudo de coorte suíça, envolvendo 1720 pacientes em tratamento mostrou que a associação de tenofovir com inibidores de protease levou a um maior declínio do ritmo de filtração glomerular, do que quando associado com efavirenz. Entre os inibidores de protease, este declínio foi pior com atazanvir/r do que com lopinavir/r³⁸.

Já no estudo de dislipidemia, não obtivemos sucesso na tentativa de incorporar a orientação nutricional por profissional de nível superior à rotina de atendimento ao paciente com HIV-Aids e avaliar a lipodistrofia de modo mais eficiente.

O serviço de HIV/AIDS da Santa Casa de Misericórdia de Vitória incorporou uma consulta de profissional de nível superior de Nutrição à rotina dos pacientes de HIV/AIDS no primeiro semestre de 2010, na tentativa de intervir com orientações dietéticas no controle dos distúrbios de lipídeos e glicose apresentados pelos pacientes e observar seu impacto no risco cardiovascular. Interessante registrar a baixa adesão dos pacientes do serviço à consulta com nutricionista – menos de 10% dos pacientes em tratamento – com escassos benefícios ao Programa (“Estratégias

de Convivência com o vírus da imunodeficiência humana (HIV); implicações do tratamento com antirretrovirais de alta potência no estado nutricional e risco cardiovascular” Dissertação de Mestrado em Políticas Públicas da EMESCAM - Prof Ana Raquel Holanda da Cunha, defendida em junho de 2011). Dos 50 pacientes atendidos, 75-80% tinham lipodistrofia aferida por equipamento de bioimpedância, mais marcante em tronco e membros inferiores. A lipodistrofia pode envolver componente de lipoatrofia em face e membros e aumento de gordura visceral, com acúmulos de gordura também em tronco, mamas e dorso, e é descrita em pelo menos metade dos pacientes infectados pelo HIV em terapia³⁹.

A ocorrência de lipodistrofia pode ou não estar associada aos distúrbios de metabolismo da glicose e lipídeos que abordamos aqui, tem mecanismos ainda controversos na sua patogênese, com peso importante dos análogos timidínicos que compõem a terapia antirretroviral⁴⁰. Na verdade, tem evoluído o conceito de que a lipodistrofia não represente apenas uma questão estética, mas tenha até mesmo um papel na identificação de risco para co-morbidades, ou mesmo um aspecto no contexto de envelhecimento prematuro do paciente com HIV-Aids⁴¹. De qualquer forma, a aferição da lipodistrofia com mais precisão nos pacientes infectados pressupõe a utilização de tomografia computadorizada ou densitometria (DEXA), e envolve custos que extrapolaram o escopo deste trabalho. O Serviço de HIV-Aids da Santa Casa de Vitória disponibiliza, através do serviço de dermatologia do mesmo hospital, um tratamento específico na lipodistrofia, qual seja o preenchimento de lipoatrofia de face com metacrilato, que já atendeu a algumas dezenas de pacientes.

As hepatopatias, em associação com os vírus de hepatite B e C, e as neoplasias, constituem-se em outro grupo de morbidades não diretamente associadas ao vírus HIV, que ganham importância progressiva na era da terapia anti-retroviral de alta potência, e também são indicações de tratamento no consenso brasileiro e da *International AIDS Society (IAS)*. Apresentamos, em junho de 2011, ao Comitê de Ética em Pesquisa da EMESCAM, um projeto de organização de um banco de dados que possibilitará o estudo da prevalência de neoplasias e co-infecções pelos vírus de hepatite B e C no serviço de HIV-Aids da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, e que deverá ser nosso foco principal de estudo após conclusão desta tese.

Enfim, o atendimento completo ao paciente infectado pelo vírus HIV no estágio atual da pandemia, transcende em muito o mero controle da carga viral abaixo do limite de detecção dos testes disponíveis. Nosso estudo evidencia a necessidade do controle rigoroso da pressão arterial, a preservação da função renal, a prevenção de fraturas, e rastreamento de risco cardiovascular com drogas mais eficazes para tratamento de hipercolesterolemia. Fracassos ou hesitações neste trabalho irão repercutir na mortalidade por eventos não diretamente relacionados à Aids e comprometer os benefícios adquirido com os avanços no tratamento antirretroviral.

Finalmente, nosso estudo ajuda na reabilitação da nevirapina, um anti-retroviral eficaz e de baixo custo, relegado a segundo plano entre nós, talvez por influência do marketing de companhias mais poderosas. Pelo menos dois estudos europeus mostraram efeitos positivos da nevirapina na massa óssea de crianças em tratamento anti-retroviral, comparados com outros esquemas^{42,43}. Este estudo foi o

primeiro, de acordo com nossa revisão bibliográfica, a mostrar efeito semelhante em adultos.

6. CONCLUSÕES

1. A baixa massa óssea é comum entre pacientes HIV soropositivos em nosso estudo, em especial naqueles com fatores de risco clássicos, como baixo índice de massa corpórea, e mulheres pós menopausa. Interessante o registro que baixa massa óssea foi também associada a sexo masculino (de maior risco que mulheres pré menopausa) e uma correlação negativa foi observada com uso de zidovudina e nevirapina.

2. A nevirapina mostrou-se um antiviral mais seguro em relação às alterações de massa óssea e alterações renais em pacientes HIV. O tenofovir mostrou risco para baixa massa óssea e alterações renais nas análises bivariadas, risco que desapareceu nas análises multivariadas, talvez em razão do menor número de pacientes em uso deste antiviral em nosso serviço. Como o uso de tenofovir vai se tornando cada vez mais frequente entre nós, é muito importante o cuidadoso acompanhamento destas alterações. Nossos dados reforçam a necessidade de aferição periódica de densidade mineral óssea nos pacientes infectados pelo HIV pelo menos naqueles com fatores de risco e apontam para a necessidade de facilitar o acesso a exames de densitometria óssea nos serviços públicos no Brasil.

3. Os fatores de risco tradicionais para doença renal como raça negra, hipertensão arterial e idade avançada foram correlacionados com menor filtração glomerular estimada em nossos pacientes.

4. A doença coronariana diagnosticada e/ou risco cardiovascular acima de 20% na escala de Framingham e a nefropatia pelo HIV já constituem critério de início de tratamento com antirretrovirais, mesmo com níveis de CD4 acima de 350 células/ml (e abaixo de 500). Nossos resultados mostraram que as alterações de colesterol (dislipidemia) se associaram com uso de lopinavir/r.

5. A piora dos perfis lipídicos e glicose com a terapia anti-retroviral é muito significativa e deve exigir dos serviços que compõem a rede pública de tratamento de HIV, uma abordagem mais agressiva, com orientações nutricionais eficazes e estatinas mais potentes.

6. O rastreamento rotineiro da função renal, controle da pressão arterial e controle adequado dos lipídeos e de diabetes, que se mostraram tão prevalentes em nossos pacientes, constituem medidas essenciais na qualidade de cuidado e prevenção de risco cardiovascular na população com HIV-Aids.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. UNAIDS - Report on the global Aids Epidemic 2010 disponível em www.unaids.org acessado em 30/06/2011
2. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998 Mar 26;338(13):853-60.
3. Marins JRP JL, Chen SY, Barros mB, Hudes ES, Barbosa AA, Chequer P, Teixeira pR and Hearst N. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS.* 2003;17:1675-82.
4. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *Bmj.* 2009;338(jan26 2):a3172-a.
5. Causes of Death in HIV-1–Infected Patients Treated with Antiretroviral Therapy, 1996–2006: Collaborative Analysis of 13 HIV Cohort Studies. *Clinical Infectious Diseases.* 2010;50(10):1387-96.
6. Koziol MJ, Peters MG. Viral hepatitis in HIV infection. *N Engl J Med.* 2007 Apr 5;356(14):1445-54.
7. Tebas P, Mondy K, Snell M, Stumm ER, Seyfried W, Overton ET, et al. Aging and HIV Infection: A Comparison Between Older HIV-Infected Persons and the General Population. *HIV Clinical Trials.* 2010;11(2):100-9.
8. El-Sadr WM, Mullin CM, Carr A, Gibert C, Rappoport C, Visnegarwala F, et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naive cohort. *HIV Med.* 2005 Mar;6(2):114-21.

9. Currier JS, Lundgren JD, Carr A, Klein D, Sabin CA, Sax PE, et al. Epidemiological Evidence for Cardiovascular Disease in HIV-Infected Patients and Relationship to Highly Active Antiretroviral Therapy. *Circulation*. 2008;118(2):e29-e35.
10. Mascolini. Report 1st International Workshop on HIV and Aging. *Reviews in Antiviral Therapy*. 2010;5(supplement):1-36.
11. Deeks SG. HIV Infection, Inflammation, Immunosenescence, and Aging. *Annual Review of Medicine*. 2011;62(1):141-55.
12. Pineda J, Alcamí J, Blanco JR, Blanco J, Boix V, Casado JL, López-Bernaldo de Quirós JC and Libre JM. Hot Immunological Topics in HIV infection. *J Aids Clinic Res*. 2011;2(2):1-8.
13. Tien PC, Choi AI, Zolopa AR, Benson C, Tracy R, Scherzer R, et al. Inflammation and mortality in HIV-infected adults: analysis of the FRAM study cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Nov 1;55(3):316-22.
14. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais SVS/Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico AIDS 2010. Disponível em www.aids.gov.br acessado em 30/07/2011
15. Kirk JB, Goetz MB. Human Immunodeficiency Virus in an Aging Population, a Complication of Success. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(11):2129-38.
16. Center for Disease Control and Prevention CDC/DHHS. AIDS among persons aged > 50 years United States, 1991-1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1998;47:21-7.

17. Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, De Wit S, Guaraldi G, Katlama C, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med.* 2008 Feb;9(2):72-81.
18. Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med.* 2008 Feb;9(2):82-8.
19. European Aids Clinical Society EACS. EACS guidelines version 5.4. 2011. disponível em <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/> acessado em 30/07/2011.
20. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais SVS/Ministério da Saúde. Recomendações para terapia antiretroviral em adultos infectados pelo HIV-1 2008 Suplemento II- Critérios para início de tratamento. 2010. Disponível em www.aids.gov.br acessado em 30/07/2011
21. Phillips AN, Neaton J, Lundgren JD. The role of HIV in serious diseases other than AIDS. *AIDS.* 2008 Nov 30;22(18):2409-18.
- 22- Yin MT and Overton ET. Increasing clarity on bone loss associated with antiretroviral initiation. *JID,* 2011; 203:1705-1707.
- 23- Womack JA, Goulet JL, Gibert C, Brandt C, Ghou Chang C, Gulanski B et al. Increased risk of fragility fractures among HIV infected compared to uninfected male veterans. *Plos One,* 2011; 6: e17217.
- 24- Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H and Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS,* 2012;26(7):825-831.

- 25- The North American Menopause Society. 2010 position statement. *Menopause*, 2010; 17:23-56.
26. Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Currier JS, Lundgren JD, Dube MP, et al. State of the science conference: Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. *Circulation*. 2008 Jul 8;118(2):198-210.
27. Lo J. Dyslipidemia and lipid management in HIV-infected patients. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2011;18(2):144-147.
- 28- Aslangul E, Assomou L, Bittar R, Valantin MA, Kalmykova O, Peytavin G et al. Rosuvastatin versus pravastatin in dyslipidemic HIV-1 infected patients receiving protease inhibitors: a randomized trial. *AIDS*, 2010; 24: 77-83.
- 29- Moncunill G, Negredo E, Bosch L, Vilarassa J, Witvrouw M, Llano A et al. Evaluation of the anti-HIV activity of statins. *AIDS*, 2005;19(15):1697-1700.
- 30- Moore RD, Bartlett JG and Gallant JE. Association between use of HMG Coa reductase inhibitors and mortality in HIV-infected patients. *Plos One*, 2011; 6(7):e21843
31. Rodriguez M, Daniels B, Gunawardene S, Robbins GK. High frequency of vitamin D deficiency in ambulatory HIV-Positive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009 Jan;25(1):9-14.
32. Mueller NJ, Fux CA, Ledergerber B, Elzi L, Schmid P, Dang T, et al. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naive and successfully treated Swiss HIV patients. *AIDS*. 2010 May 15;24(8):1127-1134.

33. Yin MT, Overton ET. Increasing Clarity on Bone Loss Associated With Antiretroviral Initiation. *Journal of Infectious Diseases*. 2011;203(12):1705-7.
34. Overton ET, Yin MT. The Rapidly Evolving Research on Vitamin D Among HIV-Infected Populations. *Current Infectious Disease Reports*. 2010;13(1):83-93.
- 35- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *NEJM*, 2012; 367:40-49.
36. Estrella MM, Fine DM. Screening for chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010 Jan;17(1):26-35.
- 37- Jotwani V, Grunfeld C, Choi AI and Shlipak MG. Risk factors for ESDR in HIV-infected individuals: traditional and HIV-related factors, *Am J Kidney Dis*. 2012; 59(5); 628-635.
- 38- Young J, Schaffer J, Fux CA, Furrer H, Bernasconi E, Vernazza P et al. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanvir. *AIDS*. 2012;26:567-575.
39. Grinspoon Sand Carr A. Cardiovascular Risk and body fat in HIV-infected adults. *NEJM*. 2005;352:48-62.
40. Martínez E. Disorders of fat partitioning in treated HIV–infection. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;25(3):415-27.
41. Guaraldi G, Baraboutis IG. Evolving perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome: moving from lipodystrophy to non-infectious HIV co-morbidities. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009;64(3):437-40.

- 42- Jacobson DL, Speigelman D, Duggan C, Weinber CA, Bechard L, Furuta L et al. Predictors of bone mineral density in human immunodeficiency virus-1 infected children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41(3):339-346.
- 43- Jacobson DL, Lindsey JC, Gordon CM, Moye J, Hardin DS, Mulligan K et al. Total body and spinal bone mineral density across Tanner stage in perinatally HIV-infected children and youth in PACTG 1045. *AIDS* 2010; 24(5):687-696.

Anexo 1**DECLARAÇÃO**

O projeto de pesquisa “**Avaliação dos Fatores de Risco Cardiovasculares na População Infectada pelo HIV- I Atendida pelo Programa de AIDS em um Hospital Filantrópico de Vitória**”, cadastrado com o No **048/2007**, do pesquisador responsável “**Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto**”, foi analisado e julgado pelo Colegiado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) desta Instituição.

Declaramos que o referido projeto cumpre plenamente as exigências da resolução 196/96 e resoluções posteriores da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Ministério da Saúde e, portanto, foi **APROVADO**, pelo Colegiado do CEP na reunião ordinária de 30/05/2007.

Este projeto de pesquisa não poderá sofrer interrupção ou modificação na forma original apresentada sem o prévio conhecimento e consentimento deste CEP. Cabe esclarecer que o pesquisador responsável tem a obrigação de apresentar relatório dos resultados da pesquisa deste projeto ao CEP na data máxima de **30/08/2008**, sendo que o não cumprimento deste prazo resultará no impedimento do pesquisador responsável submeter novos projetos de pesquisa para análise neste CEP.

Vitória, 16 de agosto de 2011



Paulo Augusto Sessa
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa
EMESCAM

Anexo 2**DECLARAÇÃO**

O projeto de pesquisa “**Avaliação dos Fatores de Risco Cardiovasculares na População Infectada pelo HIV- I Atendida pelo Programa de AIDS em um Hospital Filantrópico de Vitória**”, cadastrado com o No **048/2007**, do pesquisador responsável “**Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto**”, foi analisado e julgado pelo Colegiado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) desta Instituição.

Declaramos que o referido projeto cumpre plenamente as exigências da resolução 196/96 e resoluções posteriores da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Ministério da Saúde e, portanto, foi **APROVADO**, pelo Colegiado do CEP na reunião ordinária de 30/05/2007.

Este projeto de pesquisa não poderá sofrer interrupção ou modificação na forma original apresentada sem o prévio conhecimento e consentimento deste CEP. Cabe esclarecer que o pesquisador responsável tem a obrigação de apresentar relatório dos resultados da pesquisa deste projeto ao CEP na data máxima de **30/08/2008**, sendo que o não cumprimento deste prazo resultará no impedimento do pesquisador responsável submeter novos projetos de pesquisa para análise neste CEP.

Vitória, 16 de agosto de 2011



Paulo Augusto Sessa
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa
EMESCAM

Anexo 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

"Riscos Cardiovasculares em pacientes HIV positivos atendidos pelo serviço de hospital filantrópico de Vitória"

Você está sendo convidado a participar de um estudo clínico. Você deverá ler esse documento e se tiver alguma dúvida, você deve perguntar ao seu médico ou sua equipe antes de assiná-lo. Caso você aceite em participar, você deverá assinar e datar este documento de consentimento. Você receberá uma cópia do documento de consentimento assinado e datado.

As informações que seguem estão sendo fornecidas para a sua participação voluntária nesta pesquisa. O objetivo principal é investigar os riscos cardiovasculares em pacientes infectados pelo vírus HIV.

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, causada pelo vírus HIV, comporta-se hoje como uma doença crônica, controlável pelo uso adequado de medicamentos antiretrovirais, fornecidos pelo Programa de DST/AIDS do Ministério da Saúde. Em consequência, é observada uma grande queda de mortalidade e melhora da sobrevida, nos indivíduos HIV positivos. Isto tem levado aos profissionais de saúde a preocupar-se com a qualidade de vida de seus pacientes, enfim todas as

outras causas comuns de adoecimento e morte, fora do campo específico de HIV-AIDS.

Em uma sociedade moderna, em um país como o Brasil, independente de classe social, as doenças do coração, o infarto do miocárdio, os acidentes vasculares cerebrais, os derrames e isquemias cerebrais, constituem as doenças que mais matam e mais incapacitam cidadãos.

Assim, nos últimos anos, os pesquisadores têm se preocupado em estudar a importância do risco cardiovascular nos pacientes infectados pelo vírus HIV, e mesmo, se este risco é de alguma forma alterado, pelas medicações usadas para tratar esta doença.

Esta pesquisa visa quantificar a intensidade de cada risco cardiovascular, como história familiar, tabagismo, sedentarismo, obesidade, pressão alta, diabetes, colesterol e triglicéridios, entre outros, nos pacientes atendidos no Programa de HIV-AIDS da Santa Casa de Vitória. A pesquisa quer também estudar se é possível detectar alguma correlação com o risco de ocorrência de doenças cardíacas com o uso dos medicamentos para tratar HIV.

A metodologia para obtenção de dados nesta pesquisa consiste em utilizar dados do prontuário, cujas respostas serão indicadores que levarão os pesquisadores ao cumprimento do objetivo principal do estudo em questão. Além destes dados, mediremos sua circunferência abdominal e será realizado um exame

simples chamado Densitometria (de Corpo Inteiro, da Coluna Lombar e do Fêmur Proximal) para medir a gordura corporal, massa magra e massa óssea.

O presente estudo é orientado pelo prof^o Dr. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto, CRM-ES 2068, e realizado pelos alunos de graduação em Medicina da EMESCAM, com apoio do Centro de Diagnóstico da Osteoporose do Espírito Santo, através do seu responsável técnico, Dr Sergio Ragi Eis, CRM-ES 4608.

A pesquisa não oferece risco provável, e o único desconforto ao paciente será responder a um questionário, no ato da consulta médica, e se submeter à medida de circunferência abdominal e realizar um exame em um aparelho de densitometria, semelhante ao de Raios X.

Este projeto não trará a você benefícios diretos e imediatos, mas contribuirá para que sejam aperfeiçoadas as técnicas de cuidado e atenção ao paciente HIV+.

Você também tem a garantia de que, em qualquer etapa do estudo, terá acesso aos pesquisadores responsáveis para esclarecimento de eventuais dúvidas. Se desejar, pode entrar em contato com o orientador da pesquisa, Prof^o. Dr. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto, que pode ser encontrado no endereço: Av. dr João Santos Neves, 143, Centro, Vitória, 29020-020. Vitória- ES, telefone 3322- 0074 ramal 256. Você pode ainda contatar o Comitê de Ética em Pesquisa- CEP, na EMESCAM, e telefone 33343586 com o professor Elisardo Corral Vasquez para solucionar qualquer dúvida e obter informações.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isso traga nenhum prejuízo ao seu tratamento. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as dos demais participantes, não sendo divulgada a identificação dos mesmos. Assim não haverá absolutamente nenhum risco de desrespeito à privacidade e sigilo dos pacientes. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação. Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados coletados somente para esta pesquisa e para os objetivos apresentados nesse termo de consentimento.

Declaração de Consentimento

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos. Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa, sabendo que poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante a condução da mesma, sem penalidades ou prejuízos.

Nome do Participante:

Assinatura do participante

Data / / 2007

Nome do Membro da Equipe que obteve o consentimento:

Assinatura do Membro da Equipe que obteve o consentimento

Data / / 2007

Nome do Pesquisador Responsável ou membro do Grupo de Estudo de Risco
Cardiovascular

Assinatura do Pesquisador

Data / / 2007

Anexo 4



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa sobre Alterações Renais em Pacientes HIV +. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM) no telefone (27) 3334-3586.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Título: Alterações Renais em Pacientes HIV +

Pesquisador Responsável: Dr. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto

Endereço: Rua Constante Sodré 1053 ap 502B Praia do Canto, Vitória ES, CEP: 29055-420 Telefone para contato (inclusive ligações a cobrar): 27 33220074 ramal 256

Aluno participante: Andressa Costa Braga (27) 3337-2697 / (27) 9226-2516

Aluno participante: Juliana Alvarenga Rocha (27) 3225-9938 / (27) 9901-0043

O motivo da elaboração do nosso estudo consiste no fato da doença renal crônica ser uma importante complicação nos pacientes infectados pelo HIV, tendo assim um

impacto significativo no curso da doença. Portanto, nosso objetivo é reconhecer e diagnosticar precocemente as alterações renais.

Não haverá riscos a sua saúde durante a elaboração deste estudo. Após a assinatura desse termo de consentimento esclarecido você será cadastrado e passará por uma anamnese detalhada e exame físico criterioso que contará com pesagem, aferição de pressão, ausculta cardíaca, dentre outros. Nessa consulta inicial serão analisados os exames laboratoriais de rotina (carga viral, taxa de CD4+, e triglicérides) acrescidos de creatinina plasmática, sorologia de hepatite C e glicemia de jejum quando estes não tiveram sido solicitados no decorrer de sua história clínica. Será solicitado uma coleta de urina para análise de proteinúria.

Um dos benefícios proporcionados pela pesquisa é o diagnóstico precoce da alteração renal e com isso o encaminhamento ao nefrologista para realização de tratamento o mais cedo possível. Outro benefício é a divulgação da necessidade do acompanhamento renal nos pacientes HIV + para assim garantir a prevenção da doença proporcionando qualidade de vida e diminuição no número de mortes.

A sua participação no estudo é voluntária, não acarretará em nenhum tipo de custos e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional. O mais importante é que a sua recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados dos exames clínico e laboratorial permanecerão confidenciais. Seu

nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____, portador(a) do RG: _____

domiciliado(a) em _____

abaixo assinado, concordo em participar do estudo como sujeito. Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador _____ sobre a pesquisa, os procedimentos envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve à qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento.

Local e data _____

Nome e Assinatura do sujeito ou responsável: _____

Local e data: _____

Nome e assinatura do pesquisador responsável ou aluno participante:
