

## Rosuvastatina e Ciprofibrato no Tratamento da Dislipidemia em Pacientes com HIV

*Rosuvastatin and Ciprofibrate in the Treatment of Dyslipidemia in Patients with HIV*

Hamilton Domingos, Rivaldo Venâncio da Cunha, Anamaria Mello Miranda Paniago, Albert Schiaveto de Souza, Renata London Rodrigues, João Américo Domingos

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, MS - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A dislipidemia secundária à terapia antirretroviral potente nos pacientes com HIV está associada à significativa elevação da morbimortalidade cardiovascular por doença aterosclerótica, sendo, portanto, necessário tratamento imediato e eficaz.

**Objetivo:** Demonstrar a efetividade e a segurança da rosuvastatina e do ciprofibrato no tratamento da dislipidemia associada à terapia antirretroviral potente em pacientes com HIV.

**Métodos:** Trezentos e quarenta e seis pacientes com dislipidemia foram submetidos a tratamento farmacológico: 200 pacientes com hipertrigliceridemia receberam ciprofibrato (Grupo I); 79 pacientes com hipercolesterolemia receberam rosuvastatina (Grupo II); e 67 pacientes com dislipidemia mista receberam ciprofibrato associado a rosuvastatina (Grupo III). O perfil lipídico foi avaliado antes e após o tratamento hipolipemiante, sendo feita comparação estatística pelo teste de Wilcoxon. Transaminases hepáticas e creatinofosfoquinase foram dosadas para controle de toxicidade hepática e muscular.

**Resultados:** As concentrações séricas de triglicérides e de colesterol total foram significativamente menores do que as obtidas antes do tratamento, para os três grupos experimentais ( $p < 0,002$ ). Observou-se aumento significativo do HDL colesterol nos grupos experimentais I e III ( $p < 0,002$ ). Nos grupos I e II, o LDL-colesterol foi significativamente menor ( $p < 0,001$ ). Nenhum dos pacientes apresentou elevações de transaminases ou de creatinofosfoquinase a níveis de toxicidade significativa.

**Conclusão:** Os resultados deste estudo demonstram que ciprofibrato, rosuvastatina ou a combinação de ambos pode ser considerada tratamento hipolipemiante efetivo, seguro e com boa tolerância nos pacientes com Aids submetidos à terapia antirretroviral potente. (Arq Bras Cardiol 2012;99(5):997-1007)

**Palavras-chave:** Dislipidemias; terapia antirretroviral de alta atividade; HIV; anticolesterolemiantes; ácidos fíbricos.

### Abstract

**Background:** Dyslipidemia secondary to highly active antiretroviral therapy in patients with HIV is associated with a significant increase in cardiovascular morbidity and mortality due to atherosclerotic disease, requiring, thus, immediate and effective treatment.

**Objective:** To demonstrate the effectiveness and safety of rosuvastatin and ciprofibrate in the treatment of dyslipidemia associated with highly active antiretroviral therapy in patients with HIV.

**Methods:** Three hundred and forty-six patients with dyslipidemia underwent pharmacological treatment as follows: 200 patients with hypertriglyceridemia received ciprofibrate (Group I); 79 patients with hypercholesterolemia received rosuvastatin (Group II); and 67 patients with mixed dyslipidemia received ciprofibrate associated with rosuvastatin (Group III). The lipid profile was assessed before and after the lipid-lowering treatment, and the Wilcoxon test was used for statistical comparison. Liver transaminases and creatine phosphokinase were measured to assess liver and muscle toxicity.

**Results:** The serum concentrations of triglycerides and total cholesterol were significantly lower than those obtained before the lipid-lowering treatment in the three experimental groups ( $p < 0.002$ ). A significant increase in HDL-cholesterol was observed in Groups I and III ( $p < 0.002$ ). In Groups I and II, LDL-cholesterol was significantly lower ( $p < 0.001$ ). None of the patients experienced elevations in transaminases or creatine phosphokinase to significantly toxic levels.

**Conclusion:** The results of this study show that ciprofibrate and rosuvastatin or a combination of both can be considered an effective, safe and well-tolerated lipid-lowering treatment for patients with AIDS on highly active antiretroviral therapy. (Arq Bras Cardiol 2012;99(5):997-1007)

**Keywords:** Dyslipidemias; antiretroviral therapy, highly active; HIV; anticholesteremic agents; fibric acids.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Hamilton Domingos •

Rua das Garças, 100, Vila Alta. CEP 79010-020, Campo Grande, MS – Brasil

E-mail: hdomingos66@hotmail.com

Artigo recebido em 08/11/11; revisado em 21/12/11; aceito em 01/06/12.

## Introdução

Em 2005, a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) acometia 42 milhões de pessoas no mundo, sendo na América Latina 1,8 milhão de infectados. O Brasil era o país dessa região mais afetado em números absolutos, com aproximadamente 1,2 milhão de infectados, dos quais 257.780 eram portadores da Aids<sup>1</sup>. Os últimos dados apresentados pela Unaid, em 2008, mostram que o HIV acomete 33,4 milhões de pessoas no mundo, sendo 2,0 milhões na América Latina e 536.000 no Brasil<sup>2</sup>.

O tratamento da Aids adquiriu grandes avanços após a introdução da terapia antirretroviral potente (HAART) que propiciou uma dramática redução da mortalidade e da morbidade associadas à doença<sup>3</sup>. O ano de 1996 foi um marco na história da infecção pelo HIV e divide duas eras: pré e pós-HAART<sup>4</sup>. Até 1996, eram realizados o diagnóstico precoce do HIV e o tratamento das infecções oportunistas. Após 1996, com o advento da HAART, ocorreu uma evolução significativa no controle da doença, com consequente aumento na sobrevivência e melhora na qualidade de vida dos infectados pelo HIV<sup>5</sup>.

O uso da HAART não só elevou a expectativa de vida dos pacientes, mas reduziu significativamente a prevalência das infecções oportunistas, resultando na emergência de doenças crônicas e condições relacionadas a fatores de risco comuns à população geral e a esse grupo. As complicações cardiovasculares associadas à infecção pelo HIV e relacionadas aos efeitos adversos dos agentes antirretrovirais tornaram-se mais frequentes<sup>6</sup>. Apesar dos benefícios iniciais da HAART, estudos têm mostrado que o tratamento com esses medicamentos está associado a alterações metabólicas como lipodistrofia (redistribuição da gordura corporal), resistência insulínica, hiperglicemia e dislipidemia, com consequente elevação do risco para aterosclerose<sup>7,8</sup>.

Apesar de o conhecimento da doença e da epidemiologia da aterosclerose ser limitado na população infectada pelo HIV, a doença cardiovascular pode ocorrer por razões similares às da população geral. Entretanto, é importante verificar se a infecção pelo HIV e as alterações metabólicas associadas com a HAART podem acelerar o processo aterosclerótico<sup>9</sup>.

Vários estudos verificaram a associação da HAART com o risco de eventos cardiovasculares. O estudo DAD mostrou aumento da incidência de infarto agudo do miocárdio após longa exposição à medicação antirretroviral, demonstrando elevação do risco de infarto de 0,3% pré-HAART, para 1,07% nos pacientes recebendo HAART. Além disso, foi identificado aumento do risco de doença cerebrovascular em 1,26% após o uso da HAART<sup>9</sup>.

As estatinas são agentes de escolha no tratamento da hipercolesterolemia, bem como da hipertrigliceridemia, uma vez que reduzem em 18% a 55% as concentrações séricas do LDL-colesterol e em 7% a 30% as concentrações dos triglicérides, além de proporcionar um aumento de 5% a 10% do HDL-colesterol. A maioria dos agentes desse grupo é metabolizada pelo citocromo P<sub>450</sub>, o qual também metaboliza os inibidores da protease (IP). Dessa forma, pode ocorrer aumento dos níveis das estatinas plasmáticas, ocasionando toxicidade muscular esquelética, hepática e outros efeitos

adversos. Portanto, deve ser dada preferência para estatinas que atuem em sítios de metabolização distintos, como a pravastatina, a fluvastatina e a rosuvastatina, evitando-se aquelas com metabolização exclusiva pelo citocromo P<sub>450</sub>, como a simvastatina. A atorvastatina pode ser usada com cautela, e existem dados favoráveis, porém limitados, com a rosuvastatina<sup>10</sup>.

Os fibratos são derivados do ácido fíbrico e utilizados como agentes de primeira escolha no tratamento da dislipidemia mista. Atuam como agonistas do PPAR- $\alpha$ , modulando genes que aumentam a expressão da lipase lipoproteica e das apolipoproteínas A I e A II, e reduzindo a apolipoproteína C III. O gemfibrosil, representante desse grupo, é bem tolerado, reduzindo significativamente o colesterol total e os triglicérides, especialmente quando associado com a atorvastatina. A niacina reduz o LDL-colesterol e aumenta o HDL-colesterol, mas tem muitos efeitos colaterais como *flushing*, prurido, hiperglicemia e hepatotoxicidade<sup>1</sup>.

Considerando-se que atualmente a Aids deva ser abordada como doença crônica, controlável com a HAART, torna-se importante o tratamento dos efeitos adversos dessa terapia, para que os pacientes não evoluam com complicações ateroscleróticas precoces, já relatadas na literatura após o advento da HAART.

## Métodos

Este estudo foi realizado prospectivamente, mediante o seguimento clínico ambulatorial de amostra constituída por um total de 648 pacientes portadores de HIV em HAART. Os pacientes foram acompanhados no período de 2004 a 2009, nos ambulatórios de infectologia e de cardiologia do Hospital Universitário da UFMS e do Centro de Doenças Infecto-Parasitárias, ambos em Campo Grande (MS), Brasil.

Após a anamnese, com ênfase na história cardiovascular, incluindo os principais fatores de risco para doença aterosclerótica (hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, dislipidemia, diabetes ou intolerância a glicose, obesidade visceral e história familiar de aterosclerose precoce), os pacientes foram submetidos a exame físico completo, incluindo dados antropométricos, índice de massa corpórea, circunferência abdominal e ectoscopia para avaliação de lipotrofia e/ou lipoacumulação associadas à HAART.

Todos os pacientes acompanhados neste estudo foram submetidos a avaliação cardiometabólica. Na primeira consulta, após anamnese e exame físico, foram solicitados os exames complementares de rotina que incluíram: glicemia de jejum, perfil lipídico, hormônio tireoide estimulante (TSH), creatinofosfoquinase (CPK), transaminases hepáticas (TGO e TGP) e creatinina.

Os pacientes com dislipidemia persistente, mesmo após orientação de mudança de estilo de vida (MEV), foram divididos em três grupos, sendo indicado o uso de ciprofibrato e/ou rosuvastatina:

**Grupo I:** com hipertrigliceridemia acima de 300 mg/dL;

**Grupo II:** com LDL-colesterol acima das metas estabelecidas pelo NCEP, considerando-se a estimativa do risco cardiovascular pelo Escore de Framingham: LDL < 100 mg/dL para os pacientes com alto risco (>20%), LDL < de 130 mg/dL

se risco moderado (10% a 20%) e LDL < de 160 mg/dL se risco baixo (< 10%);

**Grupo III:** com dislipidemia mista (colesterol e triglicérides elevados).

Em todos os grupos os pacientes foram tratados farmacologicamente, sendo também orientada MEV como medida coadjuvante. No Grupo I foi utilizado o ciprofibrato, em doses que variaram de 100 a 200 mg/dia, sendo a dose de 200 mg utilizada somente em casos de hipertrigliceridemia grave (concentrações acima de 1.000 mg/dL), ou quando 100 mg de ciprofibrato foram insuficientes para reduzir triglicérides abaixo de 400 mg/dL. No Grupo II foi utilizada a rosuvastatina, em doses que variaram de 10 a 40 mg/dia; e no Grupo III, que avaliou os pacientes com dislipidemia mista, foram associados ciprofibrato e rosuvastatina, nas mesmas doses utilizadas nos Grupos I e II. Não foram realizadas medidas diretas de LDL-colesterol, sendo esse estimado apenas pela equação de Friedewald. Portanto, nos casos de pacientes que apresentaram triglicérides acima de 400 mg/dL, esses receberam inicialmente ciprofibrato e tiveram suas concentrações de LDL colesterol reavaliadas.

Para demonstrar a eficácia do tratamento hipolipemiante foram realizadas três reavaliações das concentrações séricas de lípides, após 30, 60 e 90 dias, sendo então considerado para avaliação estatística o maior nível sérico dos lípides (triglicérides ou colesterol) apresentado pré-terapia hipolipemiante, e a menor concentração sérica atingida após os 90 dias de tratamento.

A segurança do tratamento hipolipemiante, em relação às possíveis toxicidades hepática e muscular, foi determinada por meio de dosagens seriadas das enzimas TGO, TGP e CPK, aos 30, 60 e 90 dias após o início dos agentes redutores de lípides.

Os dados clínicos referentes à tolerabilidade dos pacientes aos agentes utilizados foram obtidos nas consultas de controle, realizadas a cada mês no seguimento ambulatorial, sendo questionados sintomas relacionados ao aparelho digestivo (dispepsia, náuseas, vômitos, epigastralgia, diarreia, boca seca e flatulência) e ao sistema musculoesquelético (mialgia ou fraqueza muscular).

Foram excluídos pacientes que apresentassem qualquer dos seguintes critérios listados a seguir:

- Estar em uso de outros agentes que pudessem interferir no perfil lipídico: corticosteroides, diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, estrogênios ou androgênios;
- Ser portador de disfunção hormonal tireoideana, suprarrenal ou de diabetes melito;
- Necessitar de modificação da HAART no decorrer da avaliação;
- Ser portador de hepatite prévia ao uso do hipolipemiante.
- Ser portador de insuficiência renal, com taxa de filtração glomerular (TFG) abaixo do normal, avaliada pelo critério de estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), onde  $TFG = 186 \times [\text{creatinina sérica (mg/dL)}]^{-1,154} \times [\text{idade}]^{-0,203} \times [0,742 \text{ se a paciente for do sexo feminino}] \times [1,21 \text{ se o paciente for negro}]$

Os resultados referentes à comparação entre os grupos deste estudo foram analisados por meio de testes de estatística não paramétrica, uma vez que as amostras de dados das variáveis mensuradas neste estudo não passaram no teste de normalidade de Kolmogorov e Smirnov. A correlação entre sexo e o grupo experimental, e também entre a etnia e o grupo experimental, foi avaliada por meio do teste do qui-quadrado.

A comparação dos níveis de lípidos, antes e após o tratamento, foi realizada por meio do teste de Wilcoxon. A comparação entre os grupos experimentais, em relação às variáveis idade, percentual de redução/elevação de lípidos, foi realizada por meio do teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo pós-teste de Dunn.

A comparação entre gêneros, em relação à taxa de lípidos, foi realizada por meio do teste de Mann-Whitney.

Os resultados referentes à comparação entre os parâmetros utilizados para monitorização de toxicidade hepática ou muscular, pelo uso dos agentes hipolipemiantes, foram analisados por meio de testes de estatística não paramétrica, uma vez que as amostras de dados das variáveis mensuradas neste estudo não passaram no teste de normalidade de Kolmogorov e Smirnov.

A comparação entre os grupos experimentais, em relação às variáveis TGO, TGP e CPK dos pacientes, foi realizada por meio do teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo pós-teste de Dunn. A relação entre os níveis de TGO, TGP e CPK nos grupos experimentais foi avaliada por meio do teste do qui-quadrado. A comparação entre grupos experimentais, em relação ao percentual de pacientes com TGO, TGP e CPK elevadas, foi realizada por meio do teste z de distribuição.

Os demais resultados das variáveis avaliadas nestes estudos foram apresentados na forma de estatística descritiva ou na forma de tabelas e gráficos. A análise estatística foi realizada utilizando-se o software SigmaStat, versão 2.0, considerando relações, correlações e diferenças significativas quando o valor de "p" fosse menor que 0,05<sup>11</sup>.

## Resultados

Dentre os 648 pacientes com Aids em HAART avaliados, 346 apresentavam dislipidemia refratária a MEV e foram divididos em três grupos. O Grupo I foi constituído de 200 pacientes com hipertrigliceridemia tratados com ciprofibrato. O Grupo II foi constituído de 79 pacientes com hipercolesterolemia tratados com rosuvastatina; e o Grupo III foi constituído por 67 pacientes com hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia tratados com ciprofibrato associado a rosuvastatina.

Não houve diferença significativa entre os grupos, em relação a idade, sexo e etnia dos pacientes, conforme dados na Tabela 1.

Quanto aos regimes de HAART, nos três grupos houve predomínio de pacientes em uso de HAART contendo IP, tendo sido assim distribuídos: no Grupo I, 62,0% (n = 124) com IP e 38,0% (n = 76) com inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo (ITRNN); no Grupo II, 64,6% (n = 51) com IP e 35,4% (n = 28) com ITRNN; e no Grupo III, 70,1% (n = 49) com IP e 29,9% (n = 20) com ITRNN.

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes (frequência relativa e absoluta) conforme sexo, etnia e idade

Variáveis	Grupos				p
	Total	I	II	III	
Sexo - % (n)			0,344		
Masculino	71,1 (n = 246)	73,0 (n = 146)	64,6 (n = 51)	73,1 (n = 49)	
Feminino	28,9 (n = 100)	27,0 (n = 54)	35,4 (n = 28)	26,9 (n = 18)	
Idade (anos) média±erro padrão da média			0,387		
	44,44 ± 0,57	43,56 ± 0,72	45,58 ± 1,18	45,72 ± 1,43	
Etnia - % (n)			0,517		
Branca	33,8 (n = 117)	36,0 (n = 72)	30,4 (n = 24)	31,3 (n = 21)	
Parda	58,4 (n = 202)	55,5 (n = 111)	62,0 (n = 49)	62,7 (n = 42)	
Negra	7,8 (n = 27)	8,5 (n = 17)	7,6 (n = 6)	6,0 (n = 4)	

Os resultados referentes às dosagens de lípidos, antes e após o tratamento hipolipemiante, para os grupos I, II e III, estão apresentados na Tabela 2 e Figura 1.

Os percentuais de redução ou de elevação dos lípidos, antes e após o tratamento hipolipemiante, estão apresentados na Tabela 3 e Figura 2. Apenas no Grupo II houve diferença entre os sexos, especificamente em relação ao HDL-colesterol (teste de Mann-Whitney,  $p = 0,023$ ), onde os pacientes do sexo feminino apresentaram redução dessa variável com o tratamento ( $3,98 \pm 2,11\%$ ), enquanto os pacientes do sexo masculino apresentaram uma elevação do HDL colesterol ( $2,71 \pm 2,16\%$ ) com o tratamento, conforme dados apresentados na Tabela 4.

Na comparação entre os grupos houve diferença em relação aos níveis de TGO (teste de Kruskal-Wallis,  $p = 0,002$ ), e esses foram significativamente maiores nos grupos I e III, quando comparados aos níveis do Grupo II (pós-teste de Dunn,  $p < 0,05$ ). Em relação aos níveis de TGP, não houve diferença entre os grupos (teste de Kruskal-Wallis,  $p = 0,172$ ). Quanto aos níveis de CPK, na comparação entre grupos, houve diferença (teste de Kruskal-Wallis,  $p = 0,032$ ); porém, no pós-teste, comparando os grupos, dois a dois, não houve diferença significativa entre eles (pós-teste de Dunn,  $p > 0,05$ ), conforme dados apresentados na Tabela 5.

Quando considerados os diferentes regimes de HAART, não houve diferenças significativas nas respostas hipolipemiantes ante os agentes avaliados.

Nenhum dos pacientes apresentou TGO ou TGP acima de três vezes o limite superior da normalidade, nem CPK acima de dez vezes o limite superior da normalidade.

## Discussão

O aumento do risco cardiovascular tornou-se um problema importante após a introdução da HAART em 1996 para o

tratamento da Aids, em razão das complicações metabólicas potencialmente aterogênicas associadas a essa terapia (dislipidemia e resistência a insulina).

Vários estudos verificaram a associação da terapia antirretroviral com o risco de eventos cardiovasculares. Baum e cols.<sup>12</sup> encontraram um risco de eventos cardiovasculares de  $4,8 \pm 1,7$  em 10 anos pelo escore de Framingham nos pacientes HIV positivos usuários de terapia antirretroviral. Bergensen e cols.<sup>13</sup> encontraram prevalência de 11,9% de risco cardiovascular acima de 20% (alto risco) entre pacientes usuários da HAART, enquanto no grupo controle a prevalência foi de 5,3%. Além disso, no mesmo grupo observou-se um aumento na prevalência de angina de peito nos pacientes recebendo HAART em relação ao grupo controle de 5,2%<sup>13</sup>.

O estudo DAD verificou um aumento na incidência de infarto agudo do miocárdio de 0,3%, passando para 1,07% nos pacientes HIV positivos recebendo a HAART. Identificou, ainda, um aumento do risco de doença cerebrovascular de 1,26% após utilização do esquema antirretroviral<sup>14,15</sup>.

A utilização dos esquemas antirretrovirais intensificou a tendência ao aumento dos níveis de triglicérides e à redução do HDL-colesterol, que já ocorriam nos pacientes portadores do vírus HIV. Os níveis de triglicérides, quando afetados, podem atingir valores superiores a 1.000 mg/dL, associados ao aumento do risco de pancreatite e de aterosclerose. Este estudo observou um aumento médio de 130,15 mg/dL nos níveis de triglicérides.

Segundo a literatura, os níveis de colesterol total e de LDL-colesterol aumentam em média 30 mg/dL, mas existe uma importante variação individual. Kumar e cols. observaram um aumento de 28% para o colesterol total e de 96% para os triglicérides<sup>16</sup>. Observou-se neste estudo um aumento de 33 mg/dL nos valores do colesterol total; contudo, o aumento no LDL-colesterol foi de apenas 16,29 mg/dL.

Tabela 2 – Perfil lipídico antes e após tratamento hipolipemiante

Grupos	Triglicérides (mg%)		p
	Momento em relação ao tratamento		
	Antes*	Após*	
Grupo I	630,74 ± 33,62	248,88 ± 8,95	< 0,001
Grupo II	206,67 ± 9,89	184,04 ± 7,53	0,002
Grupo III	892,87 ± 84,85	242,82 ± 16,60	< 0,001
Grupos	Colesterol total (mg %)		p
	Momento em relação ao tratamento		
	Antes*	Após*	
Grupo I	238,12 ± 4,87	217,18 ± 3,68	< 0,001
Grupo II	272,17 ± 4,08	206,99 ± 2,74	< 0,001
Grupo III	325,15 ± 9,37	211,66 ± 4,63	< 0,001
Grupos	HDL colesterol (mg %)		p
	Momento em relação ao tratamento		
	Antes*	Após*	
Grupo I	33,87 ± 0,56	38,89 ± 0,65	< 0,001
Grupo II	46,63 ± 1,50	46,09 ± 1,42	0,531
Grupo III	38,57 ± 1,41	42,87 ± 1,13	0,002
Grupos	LDL colesterol (mg %)		p
	Momento em relação ao tratamento		
	Antes*	Após*	
Grupo I	126,70 ± 2,88	131,47 ± 3,01	0,164
Grupo II	184,10 ± 3,18	123,91 ± 2,58	< 0,001
Grupo III	213,60 ± 7,95	125,39 ± 3,54	< 0,001

\*Os resultados estão expressos em média ± erro padrão da média.

Domingos e cols. avaliaram as prevalências de alguns fatores de risco cardiovascular, dentre eles tabagismo, hipertensão e história familiar de aterosclerose precoce. Foram observadas prevalências de 15,4% para tabagismo e de 14,7% para hipertensão arterial sistêmica. Observaram-se prevalências de 31% a 47% para hipercolesterolemia, e de 47% a 71% para hipertrigliceridemia, sendo tal variação dependente do regime de HAART utilizado, acometendo com maior frequência os usuários de HAART contendo IP<sup>17</sup>.

Pacientes infectados pelo HIV apresentam alterações importantes nas concentrações de lípidos plasmáticos. Esse fenômeno é mais intenso quando o paciente está sendo submetido a HAART, especialmente se o regime incluir IP. Inicialmente foram descritas redução nos níveis de HDL-colesterol e elevação dos triglicérides, traduzindo provavelmente uma resposta inflamatória inespecífica<sup>18</sup>. Após a introdução da HAART contendo IP, foi observada notável elevação dos triglicérides, do colesterol total e uma intensificação na redução do HDL-colesterol<sup>19</sup>. Os mecanismos que explicam esses resultados parecem estar relacionados a modificações no metabolismo lipídico<sup>20</sup>.

O sítio de ligação pelo qual os IP se ligam ao HIV possui estrutura molecular similar a algumas proteínas envolvidas no metabolismo lipídico. Essa semelhança permite a inibição parcial ou total dessas proteínas pelo IP, afetando o metabolismo de lípidos, dependendo, provavelmente, da expressão gênica dos receptores envolvidos<sup>19</sup>.

Carr e cols. propuseram uma teoria baseada na homologia estrutural entre o sítio catalítico da enzima protease do HIV e duas proteínas humanas importantes no metabolismo de lípidos: proteína 1 de ligação do ácido retinoico citoplasmático (CRABP-1) e a proteína relacionada ao receptor de LDL colesterol (LRP), de tal modo que os agentes antirretrovirais da classe dos IP também inibiriam importantes etapas do metabolismo humano. Eventualmente, os IP determinariam a interrupção do metabolismo do ácido retinoico e reduziriam a atividade do receptor peroxissoma proliferador ativado tipo gama (PPAR- $\sigma$ ), o qual tem papel-chave na diferenciação de adipócitos e apoptose dessas células, em adição à melhora periférica da sensibilidade à insulina. Os resultados finais desses efeitos seriam o aumento da liberação de lipídios na circulação e hipertrigliceridemia. A inibição da LRP, por sua vez, resultaria em menor captação de triglicérides pelo fígado

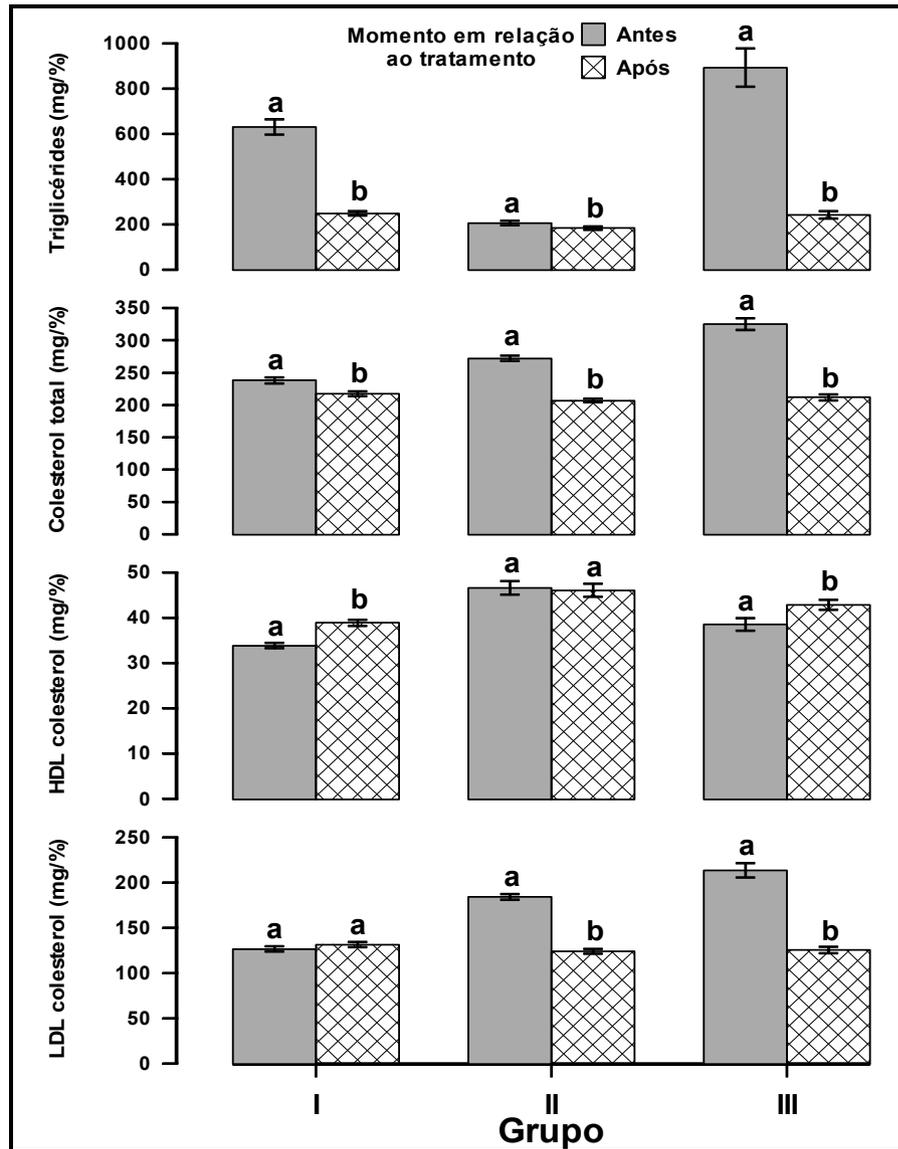


Fig. 1 – Taxas de triglicérides, colesterol total, HDL-colesterol e LDL-colesterol, antes e após o tratamento hipolipemiante. Cada coluna representa a média e a barra, o erro padrão da média. Letras diferentes indicam diferença significativa entre os momentos de análise (teste de Wilcoxon, p variando entre <0,001 e 0,002)

e também em redução na taxa de clivagem de triglicérides em ácidos graxos e glicerol que ocorreria pela atividade do complexo endotelial lipase-lipoproteico (LRP-LPL). A hipertrigliceridemia seria responsável pela elevada resistência insulínica, que em indivíduos susceptíveis poderia ocasionar o diabetes melito tipo 2. A inibição da enzima citocromo P450 3A, etapa comum no metabolismo dos inibidores da protease e do ácido retinoico, também contribuiria para essa discrasia metabólica<sup>20</sup>.

Outro mecanismo proposto seria que os IP, por similaridade molecular, competiriam pelo sítio de ligação dos receptores hepáticos dos remanescentes de quilomícrons. Assim sendo, ocorreria um aumento equilibrado dos níveis de colesterol

total e de triglicérides relacionado com a permanência dos remanescentes de quilomícrons no plasma. Paralelamente, essas alterações conduziriam ao aumento da resistência a insulina e, conseqüentemente, elevariam a prevalência de diabetes melito tipo 2 e de hipertensão arterial sistêmica nesses pacientes<sup>20</sup>.

As elevadas prevalências dos fatores de risco para doença aterosclerótica observadas neste estudo demonstram de modo inequívoco a importância de medidas preventivas nessa população específica de pacientes. Dislipidemia agravada pela HAART, presente em 64,5% dos pacientes, teve sua prevalência elevada em quase duas vezes em relação à observada na população geral, 32,4%<sup>21,22</sup>.

Tabela 3 – Percentuais de redução ou de elevação das taxas de lípidos antes e após tratamento hipolipemiante

Triglicérides		
Grupos	Redução com o tratamento (%)*	p
Grupo I	54,85 ± 1,05	
Grupo II	4,98 ± 3,14	< 0,001
Grupo III	64,96 ± 2,01	
Colesterol total		
Grupos	Redução com o tratamento (%)*	p
Grupo I	6,46 ± 1,22	
Grupo II	23,39 ± 0,93	< 0,001
Grupo III	33,23 ± 1,43	
HDL-colesterol		
Grupos	Elevação com o tratamento (%)*	p
Grupo I	17,95 ± 2,03	
Grupo II	0,34 ± 1,61	< 0,001
Grupo III	18,82 ± 4,93	
LDL-colesterol		
Grupos	Redução com o tratamento (%)*	p
Grupo I	-9,36 ± 2,59	
Grupo II	32,19 ± 1,29	< 0,001
Grupo III	38,66 ± 1,83	

\*Os resultados estão expressos em média ± erro padrão da média.

Múltiplos estudos científicos evidenciam a correlação entre os fatores de risco para aterosclerose, isoladamente ou como parte da síndrome metabólica. Se o portador de Aids submetido à terapia antirretroviral e com predisposição genética apresenta essa síndrome com prevalência elevada, agravada pelo efeito adverso de agentes e em faixa etária jovem, pode-se inferir que esse grupo é de risco potencial para eventos aterotrombóticos, especialmente considerando-se um segundo mecanismo também presente, a elevação de mediadores inflamatórios associada ao HIV e à síndrome metabólica.

A partir da introdução da HAART, em 1996, muitos estudos vêm sendo realizados, objetivando, sobretudo estabelecer correlação entre Aids, HAART e morbimortalidade cardiovascular.

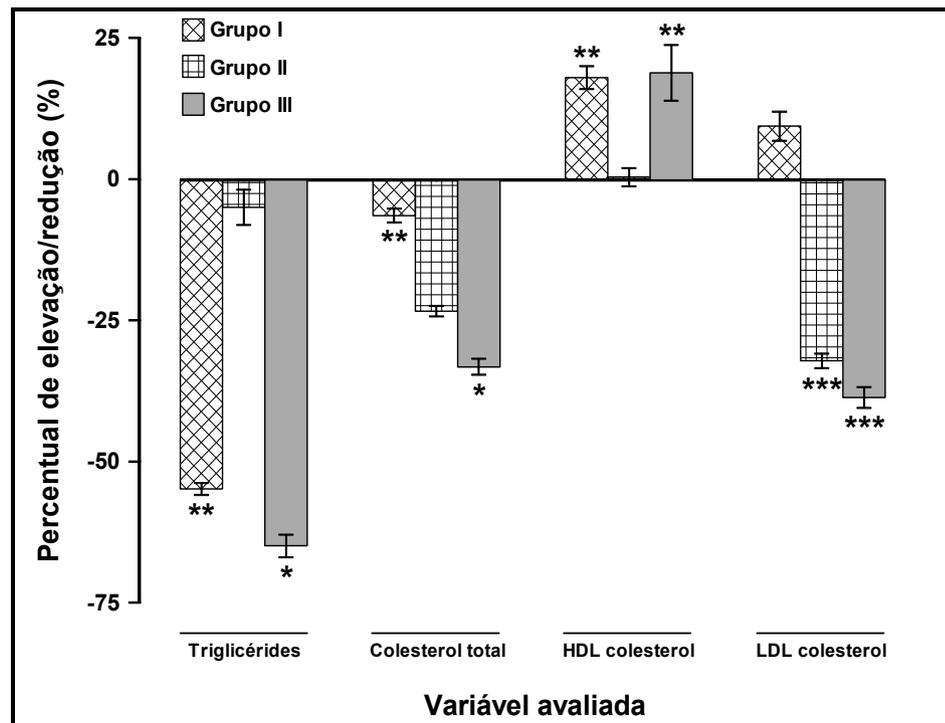
Bozzette e cols.<sup>23</sup> avaliaram doença coronariana e cerebrovascular, retrospectivamente, no período compreendido entre os anos 1996 e 2001, cuja casuística incluiu 15.296 pacientes submetidos a HAART, sendo observada a prevalência de 7,9%. O estudo de coorte DAD, realizado por Friis-Moller e cols.<sup>15</sup> com dados obtidos entre 1999 e 2002, incluindo 23.468 pacientes, observaram 126 eventos coronarianos e aumento do risco relativo em 1,26 por ano de exposição a HAART<sup>15</sup>. Moore e cols.<sup>24</sup> avaliaram a ocorrência de infarto do miocárdio ou angina instável em 2.671 pacientes em HAART, por um período de oito anos, e observaram incidência de 5,9 eventos/1.000 pessoas/ano no grupo exposto a HAART versus 2,0/1.000 pessoas/ano na análise do grupo controle de pacientes sem Aids<sup>24</sup>.

Distúrbios do metabolismo de lipídios aumentam em duas a três vezes o risco cardiovascular em pacientes infectados pelo HIV. Novas estratégias objetivando a prevenção e o tratamento desses distúrbios emergentes são necessárias<sup>25</sup>.

Dentre os poucos estudos prospectivos demonstrando a abordagem da dislipidemia nesse grupo específico de pacientes, apenas alguns agentes redutores de lípidos puderam ser avaliados até o momento, incluindo especialmente aquelas de mais fácil acesso, que nem sempre são as de melhor qualidade em termos de eficácia e tolerabilidade.

Após tais considerações, há pelo menos dois aspectos mais importantes que precisam ser discutidos na indicação e escolha do tratamento farmacológico com medicamentos hipolipemiantes nesses pacientes. O primeiro refere-se ao agravamento e à severidade da dislipidemia observada nesses casos, o que impõe a necessidade de agentes com excelente potência, visando o alcance das metas preconizadas pelo NCEP/ATP. O segundo aspecto, também peculiar desse grupo, refere-se à associação de múltiplos medicamentos de uso contínuo, não só para a doença de base (Aids), mas também para as comorbidades associadas a ela.

Foi demonstrado que o uso do ciprofibrato, da rosuvastatina ou da combinação de ambos é efetivo, seguro e bem tolerado nos indivíduos com infecção pelo HIV submetidos a HAART, devendo ser considerado como possível viés na análise de tais dados o fato do estudo não ter sido randomizado. Quanto ao aspecto de segurança, deve ser ressaltado que a curta duração



**Fig. 2** – Percentual de elevação/redução da taxa de triglicérides, colesterol total, HDL-colesterol e LDL-colesterol, em relação aos momentos antes e após tratamento hipolipemiante. Cada coluna representa o percentual médio e a barra, o erro padrão da média.

\*Diferença significativa em relação aos grupos I e II;

\*\*Diferença significativa em relação ao grupo II;

\*\*\*Diferença significativa em relação ao grupo I (teste de Kruskal-Wallis,  $p < 0,050$ , seguido pelo pós-teste de Dunn,  $p < 0,050$ )

do seguimento é fator limitante na análise dos resultados obtidos pelo presente estudo.

Nos pacientes submetidos a HAART, os cuidados em relação à posologia administrada devem ser muito maiores do que na população geral, objetivando-se sempre a obtenção de eficácia com baixas doses, evitando-se dessa forma a elevação do potencial de toxicidade, sobretudo hepática e renal, também associada aos antirretrovirais.

Kannel e Giordano<sup>26</sup> observaram redução de 30% no colesterol total e de 60% nos níveis de triglicérides, em pacientes que receberam atorvastatina associada a gemfibrosil. Calza e cols.<sup>27</sup> mostraram reduções de 40,7% e de 21,9% para triglicérides e colesterol total, respectivamente, em 69 pacientes tratados com fibratos. Stein e cols.<sup>28</sup> demonstraram em estudo duplo-cego controlado com placebo que pravastatina resultou em redução de 20,8% no LDL-colesterol.

Rosuvastatina, o mais novo e potente agente dentre as estatinas, sem interações conhecidas com os IP (não usa a via do citocromo P450 assim como pravastatina e fluvastatina), parece ser promissora no tratamento de dislipidemia nos infectados pelo HIV<sup>29</sup>. Estudos demonstrando a segurança e a eficácia da rosuvastatina são esperados nos próximos anos. É importante notar que muitos IP interagem com o sistema

do citocromo P450 e podem afetar o potencial de toxicidade de outros medicamentos<sup>30</sup>.

Palacios e cols.<sup>31</sup> demonstraram significativa redução de 27% no colesterol total e de 37% no LDL-colesterol com atorvastatina 10 mg/dia, porém essa estatina também é metabolizada pelo sistema citocromo P450, devendo seu uso ser evitado nos pacientes recebendo regimes de HAART contendo IP<sup>31</sup>.

Estatinas e fibratos apresentam elevado potencial para toxicidade hepática e muscular. Monitoramento ambulatorial deve ser realizado, incluindo níveis basais das transaminases hepáticas e da creatinofosfoquinase, as quais devem ser reavaliadas em quatro a seis semanas, nos pacientes recebendo esses agentes redutores de lípidos<sup>30</sup>.

Quanto à tolerância aos agentes usados nos três grupos avaliados, houve relatos isolados de mialgia (três casos), sendo todos pacientes do Grupo II (rosuvastatina), porém nenhum deles associado à elevação da creatinofosfoquinase e, portanto, sem caracterizar rabdomiolise; dispepsia foi citada por apenas cinco pacientes, sendo três do Grupo I (ciprofibrato) e dois do Grupo III (ciprofibrato e rosuvastatina). Em relação ao potencial para toxicidades hepática e muscular, também não foram observadas elevações em número significativo de casos. Quando ocorreram elevações, tanto

Tabela 4 – Percentual de redução/elevação dos lípides antes e após tratamento hipolipemiante, conforme sexo

Grupo I	Variação (%)*		p
	Feminino	Masculino	
Triglicérides	54,16 ± 2,15	55,11 ± 1,20	0,927
Colesterol total	9,11 ± 2,20	5,49 ± 1,45	0,244
HDL-colesterol	-12,55 ± 3,58	-19,95 ± 2,43	0,182
LDL-colesterol	-2,97 ± 4,12	-11,72 ± 3,19	0,141
<b>Grupo II</b>			
Variável	Sexo		p
	Feminino	Masculino	
Triglicérides	6,11 ± 4,09	4,36 ± 4,34	0,996
Colesterol total	22,74 ± 1,32	23,74 ± 1,26	0,894
HDL-colesterol	3,98 ± 2,11	-2,71 ± 2,16	0,023
LDL-colesterol	30,60 ± 2,08	33,06 ± 1,64	0,445
<b>Grupo III</b>			
Variável	Sexo		p
	Feminino	Masculino	
Triglicérides	59,83 ± 4,22	66,84 ± 2,24	0,115
Colesterol total	34,74 ± 2,61	32,67 ± 1,71	0,484
HDL-colesterol	-10,34 ± 7,38	-21,94 ± 6,15	0,777
LDL-colesterol	39,74 ± 3,63	38,26 ± 2,13	0,777

\*Os resultados estão expressos em média ± erro padrão da média.

das transaminases como da creatinofosfoquinase, essas não ultrapassaram os limites máximos de tolerância preconizados pelo NCEP/ATP como critérios de suspensão desses agentes.

Os dados obtidos por este estudo demonstram, portanto, que os perfis farmacológicos do ciprofibrato e da rosuvastatina são adequados em eficácia, segurança e tolerabilidade, podendo tais agentes ser considerados efetivos no controle da dislipidemia secundária a HAART.

Relatos de dislipidemia e de eventos cardiovasculares associados a HAART são cada vez mais frequentes e, portanto, se o tratamento atinge suas metas no controle dessa complicação, tal fato se refletirá na redução da morbimortalidade cardiovascular, proporcionando melhor qualidade de vida e elevação na sobrevida dos pacientes com Aids.

## Conclusões

Quanto ao tratamento da dislipidemia, ciprofibrato e rosuvastatina isolados ou combinados mostraram-se eficazes, seguros e bem tolerados no grupo de pacientes com HIV submetidos a HAART. Observaram-se percentuais de redução de lípides e de elevação do HDL-colesterol similares aos observados na população geral

A necessária associação de estatinas e fibratos nesse grupo de pacientes com dislipidemia mista agravada pelos agentes antirretrovirais, além de ratificar a potencialização na eficácia

reduzora de triglicérides e de colesterol com concomitante elevação do HDL, foi útil na desmistificação, presente inclusive entre médicos especialistas em cardiologia e metabologia, de que tal associação seja potencialmente tóxica e de risco para o paciente. Há risco de hepatotoxicidade e de miotoxicidade sim, mas em prevalências muito baixas, sendo indispensável a monitorização clínico-laboratorial do paciente em tratamento hipolipemiante, sobretudo na vigência da HAART.

Além da terapia medicamentosa, mudança de estilo de vida, incluindo cessação do tabagismo, dieta adequada e atividade física aeróbica são pontos críticos e de grande impacto na obtenção das metas de lípides consideradas preventivas de aterosclerose. “Switching therapy” ou modificação do regime de HAART pela substituição de um ou mais agentes pode ser considerado opção para controle dos efeitos metabólicos adversos, embora a manutenção do controle viral deva ser o objetivo principal do tratamento<sup>32</sup>. Tratamento farmacológico da dislipidemia (usualmente com estatinas e/ou fibratos) e da intolerância a glicose (com agentes insulinosensibilizadores) estará indicado quando mudança de estilo de vida e switching therapy são inefetivos ou não aplicáveis.

Apesar da ausência de estudos epidemiológicos definitivos, já existem evidências indiretas suficientes para supor-se que essa população está exposta a risco mais elevado de doença cardiovascular. Portanto, mais estudos são necessários para definir se as metas desejáveis de lípides,

Tabela 5 – Níveis médios de TGO, TGP e CPK após tratamento hipolipemiante

Grupos	TGO *	
	(U/l)	p
Grupo I	34,37 ± 0,94	0,002
Grupo II	29,21 ± 0,90	
Grupo III	36,60 ± 1,74	
Grupos	TGP *	
	(U/l)	p
Grupo I	49,46 ± 1,24	0,172
Grupo II	46,91 ± 1,69	
Grupo III	52,25 ± 2,36	
Grupos	CPK *	
	(U/l)	p
Grupo I	159,70 ± 6,17	0,032
Grupo II	132,41 ± 6,09	
Grupo III	174,49 ± 13,49	

\*Os resultados estão expressos em média ± erro padrão da média.

de glicemia e de pressão arterial visando à prevenção de aterosclerose seriam as mesmas atualmente adotadas para a população geral.

#### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes

#### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

#### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Hamilton Domingos pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS.

## Referências

- Hajjar LA, Calderaro D, Yu PC, Giuliano I, Lima EMD; Barbaro G, et al. Manifestações cardiovasculares em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(5):363-77.
- Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC). Relatório UNAIDS 2008 - sobre epidemia global de Aids 2008 do Programa Conjunto a ONU. [Acesso em 2012 jan 20]. Disponível em [http://www.unodc.org/brazil/pt/pressrelease\\_20080730.htm](http://www.unodc.org/brazil/pt/pressrelease_20080730.htm).
- Dourado I, Veras MA, Barreira D, de Brito AM. [Tendências da epidemia de AIDS no Brasil após a terapia antirretroviral]. *Rev Saúde Pública.* 2006;40 supl:9-17.
- Yunis NA, Stone VE. Cardiac manifestations of HIV/AIDS: A review of disease spectrum and clinical management. *J AIDS Hum Retroviral.* 1998;18(2):145-54.
- Barbaro G, Klatt EC. Highly active antiretroviral therapy and cardiovascular complications in HIV-infected patients. *Curr Pharm Des.* 2003;9(18):1475-81.
- Prendergast BD. HIV and cardiovascular medicine. *Heart.* 2003;89(7):793-800.
- Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet.* 2000;356(9239):1423-30.
- Yu PC, Calderaro D, Lima EM, Caramelli B. Terapia hipolipemiante em situações especiais: Síndrome da imunodeficiência adquirida. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(supl 5):58-61.
- Mehta N, Reilly M. Atherosclerotic cardiovascular disease risk in the HAART-treated HIV-1 population. *HIV Clin Trials.* 2005;6(1):5-24.
- Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afíune Neto A, Souza AD, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(supl 1):1-18.
- Shott S. *Statistics for health care professionals.* Philadelphia: WB Saunders Company; 1990.
- Baum MK, Rafie C, Lai S, Xue L, Sales S, Page JB, et al. Coronary heart disease (CHD) risk factors and metabolic syndrome in HIV-positive drug users in Miami. *Am J Infect Dis.* 2006;2(3):173-9.
- Bergensen BM, Sandvik L, Bruun JN, Tonstad S. Elevated Framingham risk score in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy: results from a Norwegian study of 721 subjects. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23(8):625-30.
- Gebo KA, Fleishman JA, Conviser R, Reilly ED, Korthuis PT, Moore RD, et al. Racial and gender disparities in receipt of highly active antiretroviral therapy persist in a multistate sample of HIV patients in 2001. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38(1):96-103.
- Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al.; DAD study group. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients -- association with antiretroviral therapy: results from the DAD Study. *AIDS.* 2003;17(8):1179-93.

## Artigo Original

16. Kumar P, Rodriguez-French A, Thompson M. Prospective study of hyperlipidemia in ART-naive subjects taking combivir/abacavir (COM/ABC), COM/nelfinavir (NFV), or saquinavir (d4T) lamivudine (3TC) / NFV (ESS 40002). [abstract]. 9<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 24-48, 2002. Seattle, WA.
17. Domingos H, Cunha RV, Paniago AM, Martins DM, Elkhoury EB, Souza AS. Metabolic effects associated to the highly active antiretroviral therapy (HAART) in AIDS patients. *Braz J Infect Dis.* 2009;13(2):130-6.
18. Sposito AC, Caramelli B, Sartori AM, Ramires JA. The lipoprotein profile in HIV Infected patients. *Braz J Infect Dis.* 1997;1(6):275-83.
19. Caramelli B, de Beroche CY, Sartori AM, Sposito AC, Santos RD, Monachini MC, et al. Hyperlipidemia related to the use of HIV protease inhibitors: natural history and results of treatment with fenofibrate. *Braz J Infect Dis.* 2001;5:332-8.
20. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV1- protease inhibitor associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance. *Lancet.* 1998;351(9119):1881-3.
21. Lopes HF. Síndrome metabólica: uma abordagem multidisciplinar. São Paulo: Atheneu; 2007.
22. Souza MF, Rocha FM, Malta DC, Morais Neto OL, Silva Jr JB. Epidemiologia das doenças do aparelho circulatório no Brasil: uma análise da tendência da mortalidade. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2006;16(1):48-62.
23. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 2003;348(8):702-10.
24. Moore RD, Keruly JC, Lucas G. Increasing incidence of cardiovascular disease in HIV- infected persons in care [Abstract 132]. 10th Conference on retroviruses and opportunistic infections. Boston, USA; 2003.
25. Henry K, Melroe H, Huebesch J, Hermundson J, Simpson J. Atorvastatin and gemfibrozil for protease-inhibitor-related lipid abnormalities. *Lancet.* 1998;352(9133):1031-2.
26. Kannel WB, Giordano M. Long-term cardiovascular risk with protease inhibitors and management of the dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2004;94(7):901-6.
27. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Use of fibrates in the management of hyperlipidemia in HIV infected patients receiving HAART. *Infection.* 2002;30(1):26-31.
28. Stein JH, Merwood MA, Bellehumeur JL, Aeschlimann SE, Korcarz CE, Underbakke CL, et al. Effects of pravastatin on lipoproteins and endothelial function in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Am Heart J.* 2004;147(4):E18.
29. Calza L, Colangeli V, Manfredi R, Legnani G, Tampellini L, Pocaterra D, et al. Rosuvastatin for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving protease inhibitors: a pilot study. *AIDS.* 2005;19(10):1103-5.
30. Stein JH. Managing cardiovascular risk in patients with HIV infection. *J Acquir Immun Defic Syndr.* 2005;38(2):115-23.
31. Palacios R, Santos J, González M, Ruiz J, Valdivielso P, Márquez M, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the treatment of hypercholesterolemia associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Def Syndr.* 2002;30(5):536-7.
32. Barbaro G, Boccarda F. Cardiovascular disease in AIDS. 2<sup>nd</sup> ed. Milan: Springer; 2009.