



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

ELTON JOHN OLIVEIRA DA SILVA

VICTOR ALEIXO GOMES

RELAÇÃO ENTRE A EXPRESSÃO GÊNICA DA ENZIMA ATP CITRATO LIASE
(ACLY) COM A LIPODISTROFIA E ANEMIA DESENVOLVIDA EM PACIENTES
PORTADORES DO HIV EM USO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.

BELÉM

2018

RELAÇÃO ENTRE A EXPRESSÃO GÊNICA DA ENZIMA ATP CITRATO LIASE
(ACLY) COM A LIPODISTROFIA E ANEMIA DESENVOLVIDA EM PACIENTES
PORTADORES DO HIV EM USO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do
grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosana
Maria Feio Libonati.

BELÉM

2018

Silva, Elton John Oliveira da; Gomes, Victor Aleixo.

Relação entre a expressão gênica da enzima ATP citrato liase (ACLY) com a lipodistrofia e anemia desenvolvidas em pacientes portadores do HIV em uso da terapia antirretroviral. -- Belém - PA, 2018. 73 f.

Orientador: Rosana Maria Feio Libonati Bebiano.

TCC (Graduação - Medicina) – Universidade Federal do Pará, 2018

1.Síndrome Lipodistrófica – Fisiopatogenia. 2. Vírus da Imunodeficiência Humana – epidemiologia e tratamento. 3. ATP Citrato Liase (ACLY) – Fisiologia 4. Anemia 5. Dislipidemia

A Deus, o meu Senhor, e salvador. Que sempre foi fiel e sempre esteve do meu lado pra me ajudar todos os dias da minha vida. Louvado seja o Teu nome

À minha mãe, anjo que Deus me deu, que sempre lutou e me apoiou incondicionalmente na realização desse sonho.

Ao meu amado pai, meu herói e meu exemplo, que me proporcionou tudo o que foi preciso para lutar.

A minha família e amigos que sempre acreditaram no meu potencial e investiram cada lagrima e palavras de motivação, para eu ter forças e conseguir realizar esse sonho.

À Dra. Rosana, pela oportunidade e pelos ensinamentos na vivência do Ambulatório de Lipodistrofia. Desde o início da faculdade, ajudou na minha formação, e sem dúvidas, me tornou um profissional melhor.

Elton Oliveira.

A Deus, que sempre me abençoou e iluminou meu caminho em direção aos meus sonhos e objetivos e acalentou meu coração e meus pensamentos nos momentos em que a desistência parecia ser o caminho mais fácil.

Aos meus pais e irmã (“Godzilla”), que incansavelmente batalharam para que hoje este sonho fosse real, que me permitiram sonhar e que sempre acreditaram que estes sonhos poderiam se tornar realidade, mesmo quando estes pareciam ser meras fantasias de um garoto. É com lágrima nos olhos que escrevo este agradecimento, pois vocês sabem que isso tudo sempre será por vocês e para vocês. Amo muito vocês e Obrigado por fazerem dos meus sonhos, os sonhos e as realizações de vocês também.

À Dra Rosana, pela grande oportunidade e ensinamentos rotineiros do Ambulatório de Lipodistrofia, ensinamentos estes que me tornaram um profissional mais seguro e os levarei comigo para o resto da minha carreira.

RESUMO

A Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (*Acquired Immunodeficiency Syndrome* – AIDS) é a manifestação mais grave da infecção causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A descoberta da Terapia Antirretroviral de Alta Potência (TARV), conhecida também como HAART (da expressão inglesa *Highly Active Antiretroviral Therapy*), retrata a associação de três ou mais drogas resultando em uma significativa redução na taxa de mortalidade dos pacientes, acometidos pelo HIV. Entretanto, detectou-se que a TARV favorece alterações hematológicas e metabólicas, ainda não totalmente esclarecidas. Algumas destas modificações metabólicas podem estar relacionadas com a expressão gênica da *ATP citrato liase (ACLY)*, visto que a enzima ACLY, codificada por este gene, está diretamente vinculada a biossíntese de lipídios e colesterol, assim como em alguns estudos recentes demonstrou relação com a hematopoiese. Este estudo buscou relacionar a terapia antirretroviral com o desenvolvimento de anemia e dislipidemia em pacientes portadores do HIV em uso de TARV e sua relação com a expressão do gen ACLY.

Palavras-chave: TARV, HIV, Anemia, Dislipidemia, ACLY.

ABSTRACT:

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) is the most serious manifestation of human immunodeficiency virus (HIV) infection. The discovery of High Active Antiretroviral Therapy (HAART) depicts the association of three or more drugs resulting in a significant reduction in the mortality rate of patients affected by HIV. However, it has been detected that HAART favors hematological and metabolic alterations, not yet fully clarified. Some of these metabolic modifications may be related to the gene expression of ATP citrate lyase (ACLY), since the ACLY enzyme, encoded by this gene, is directly related to lipid and cholesterol biosynthesis, as in some recent studies hematopoiesis. This study aimed to relate antiretroviral therapy to the development of anemia and dyslipidemia in patients with HIV using ART and its relation to the expression of the ACLY gene.

Keywords: ACLY. TARV. HIV. Dyslipidemia. Anemia.

LISTA DE TABELAS

Gráfico 1 - Distribuição da população do estudo de acordo com o gênero.....	25
Gráfico 2 - Distribuição global dos pacientes de acordo com o tipo de lipodistrofia.....	25
Gráfico 3 - Distribuição do gênero masculino de acordo com o tipo de lipodistrofia.....	26
Gráfico 4 - Distribuição do gênero feminino de acordo com o tipo de lipodistrofia.....	26
Gráfico 5 - Faixa etária dos pacientes.....	27
Gráfico 6 - Prevalência de anemia em relação ao total de pacientes.....	27
Gráfico 7 - Prevalência de anemia nos pacientes do sexo masculino.....	28
Gráfico 8 - Prevalência de anemia nos pacientes do sexo feminino.....	28
Gráfico 9 - Prevalência de dislipidemia em relação ao total de pacientes.....	29
Gráfico 10 - Prevalência de dislipidemia nos pacientes do sexo masculino.....	29
Gráfico 11 - Prevalência de dislipidemia nos pacientes do sexo feminino.....	30
Tabela 1 - Perfil clínico dos pacientes.....	30
Tabela 2 - Prevalência de anemia em relação ao sexo nos pacientes.....	31
Tabela 3 - Prevalência de Dislipidemia em relação ao sexo nos pacientes.....	32
Tabela 4 - Relação entre anemia e as formas de lipodistrofia.....	32
Tabela 5 - Relação entre dislipidemia e as formas de lipodistrofia.....	32
Tabela 6 - Relação entre idade, tempo de infecção e tempo de TARV com anemia nos pacientes do estudo.....	33
Tabela 7 - Dados do hemograma e sua relação com anemia.....	34
Tabela 8 - Relação entre Expressão do gene ACLY com a anemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e perfil nutricional nos pacientes do estudo.....	35
Tabela 9 - Correlação entre Expressão do gene ACLY com os índices hemantimétricos, valores de colesterol total e triglicérides nos pacientes do estudo.....	36
Tabela 10 - Relação entre Expressão do gene ACLY com esquema de TARV nos pacientes do estudo.....	37

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
1.1 HIPÓTESE.....	9
2. OBJETIVOS.....	10
2.1 OBJETIVO GERAL.....	10
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	10
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	11
3.1 HIV: HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA.....	11
3.2 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (TARV).....	12
3.3 HIV E SÍNDROME LIPODISTRÓFICA.....	14
3.4 HIV E ANEMIA: ETIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA E FATORES ASSOCIADOS.....	15
3.5 A ENZIMA ATP CITRATO LIASE.....	19
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	21
4.1. TIPO DE ESTUDO.....	21
4.2. AMBIENTE DE PESQUISA.....	21
4.3. POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	21
4.4. COLETA DE DADOS.....	21
4.5. EXAMES LABORATORIAIS.....	22
4.6. EXPRESSÃO GÊNICA	22
4.7 ANÁLISE E REPRESENTAÇÃO DE DADOS.....	23
4.8 PROCEDIMENTOS ÉTICOS.....	23
5. RESULTADOS.....	25
6. DISCUSSÃO.....	38
7. CONCLUSÃO.....	47
8. REFERÊNCIAS.....	48
9. APÊNDICES E ANEXOS	63
9.1. ANEXO A.....	63
9.2. ANEXO B.....	70
9.3. ARTIGO.....	74
9.4. PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	84

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (*Acquired Immunodeficiency Syndrome – AIDS*) é a manifestação mais grave da infecção causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). O Centro de Controle de Doenças (CDC), dos Estados Unidos, relata um grande número de infecções oportunistas e cânceres que, em presença do HIV, constitui o diagnóstico da AIDS (THE HIV/AIDS, 2002).

A AIDS foi descrita pela primeira vez em 1981, nos Estados Unidos. Em comparação aos primeiros casos, detectou-se uma importante mudança nas características demográficas e epidemiológicas da doença. A princípio, esta era restrita a áreas específicas, porém posteriormente acometeu várias regiões do mundo, tornando-se uma pandemia, representando, nos dias atuais, um dos maiores problemas em saúde pública (SEPKOWITZ et al., 2001).

A descoberta da Terapia Antirretroviral de Alta Potência (TARV), conhecida também como HAART (da expressão inglesa *Highly Active Antiretroviral Therapy*), retrata a associação de três ou mais drogas, as quais tem os inibidores da protease como classe de fármacos predominantes, resultando em uma significativa redução na taxa de mortalidade dos pacientes, acometidos pelo HIV (OLIVEIRA, 2010).

Entretanto, detectou-se que a TARV favorece alterações hematológicas, como: anemia, leucopenia e plaquetopenia, as quais são ocasionadas pela replicação viral contínua e a depleção dos linfócitos TCD4+ pela infecção do HIV, concomitantemente ao uso da terapia (ALVES *et. al.*, 2011). Estas alterações hematológicas causadas pela infecção do HIV e pela AIDS são frequentes e, na maioria das vezes, resultam em sintomas que interferem na qualidade de vida desses pacientes. Os fatores que atuam no desenvolvimento da lipodistrofia em pacientes portadores do HIV em tratamento com TARV não são totalmente esclarecidos na literatura. Assim como, há carência de estudos direcionados aos pacientes HIV-positivo na região de Belém-Pará que abordem a anemia e os possíveis fatores de risco a ela associados.

Ademais, esta terapia está relacionada às modificações metabólicas, como: resistência insulínica, hiperglicemia, dislipidemia, redistribuição da gordura corporal e fatores de risco para doenças cardiovasculares (VALENTE et al., 2005). Algumas destas modificações metabólicas podem estar relacionadas com a expressão gênica da *ATP citrato liase (ACLY)*, visto que a enzima ACLY, codificada por este gene, está diretamente vinculada a biossíntese

de lipídios e colesterol (CHYPRE et al, 2012; ZAIDI et al, 2012). Maia e colaboradores relatam que a *ACLY* também está envolvida na hematopoese, constatando relação entre o número de eritrócitos e o aumento da expressão do *ACLY*. Logo a *ACLY*, que está envolvida no metabolismo de lipídios, pode estar com expressão diferenciada em pacientes com HIV-positivo e lipodistrofia, podendo assim ter alguma relação com a anemia que muitas das vezes está presente nestes pacientes. Alterações hematológicas e metabólicas, principalmente lipídicas, em pacientes que fazem uso de TARV são propícias, entretanto existe carência de estudos relacionados a essas alterações.

Tendo ciência da carência de estudos, em Belém-Pará, que retratem a anemia e as alterações metabólicas (lipídicas) presentes nesses pacientes, interroga-se, portanto, qual seria a dimensão real do problema quanto ao uso da TARV, para, em posse disso, aumentar o conhecimento acerca desta entidade clínica e, assim, tornar possível a melhoria em curto e longo prazo do tratamento e qualidade de vida desses pacientes.

1.1. HIPÓTESE(S):

- Relação da terapia antirretroviral com o desenvolvimento de anemia em pacientes portadores do HIV em uso de TARV;
- Relação entre o tempo de tratamento, tempo de infecção e o aparecimento de alterações hematológicas e metabólicas (lipídios);
- Relação entre a expressão gênica do *ACLY* com a lipodistrofia e anemia desenvolvida em pacientes portadores do HIV em uso de TARV.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar alterações hematológicas e lipídicas secundárias a TARV nos pacientes portadores do HIV com síndrome lipodistrófica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar as alterações hematológicas em pacientes HIV positivos que fazem o uso da TARV;
- Verificar o perfil nutricional de pacientes HIV positivos com síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral e sua relação com a anemia;
- Relacionar as formas clínicas de lipodistrofia com anemia.
- Identificar alterações lipídicas (triglicerídeos e colesterol total) em pacientes HIV positivos que fazem o uso da TARV;
- Relacionar os marcadores lipídicos (triglicerídeos e colesterol total) com os valores de expressão do *ACLY*.
- Relacionar a expressão gênica do *ACLY* com a lipodistrofia e a anemia desenvolvida nesses pacientes.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 HIV: HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA

Os primeiros relatos de casos relacionados à infecção pelo HIV datam do final da década de 70, nos Estados Unidos, Haiti e África Central. Devido ao fato destes casos acometerem preponderantemente as populações homossexuais, estes foram denominados como “câncer gay”. Antes de chegar à denominação atual de Síndrome da Imunodeficiência Humana (SIDA), a enfermidade foi também chamada de “doença dos 5 Hs” (homossexuais, hemofílicos, haitianos, usuários de heroína injetável e profissionais do sexo [*hookers*, do inglês]), que continuava a designar as populações mais acometidas por esta, na época. Somente no ano de 1982, a doença ganhou seu nome definitivo (FERRAZ, 2010).

No início dos anos 80, houve a incidência de casos complexos, os quais apresentavam: perda de peso, pneumonia grave por *Pneumocystis jirovecii*, sarcoma de Kaposi, linfadenopatia e supressão da imunidade. Devido a isto, o CDC, neste período, descreveu a enfermidade da seguinte forma: “... doença, pelo menos moderadamente preditiva de defeito da imunidade celular, ocorrendo em pessoa sem causa conhecida para uma resistência diminuída ao sarcoma de Kaposi (SK) e ao PCP (pneumocistose).” (BRASIL, 2008).

Após o relato dos primeiros casos da síndrome, houve a criação de dois grupos distintos de pesquisadores, um localizado nos Estados Unidos (Instituto Nacional de Saúde, Bethesda) e outro na França (Instituto Pasteur, Paris), de Gallo e Montagnier, que começaram a pesquisa de um vírus semelhante ao HTLV em pacientes com SIDA, isso porque as características biológicas, como o comportamento e a transmissão, das duas enfermidades eram os mesmos. Ambos os grupos concluíram que um retrovírus era o causador da SIDA, porém sua semelhança com o HTLV estava equivocada. Já em 1983, o vírus foi isolado e descoberto como pertencente à família lentiviridae, acontecimento que propiciou e impulsionou a realização de vários estudos acerca de tratamentos e vacinas (GALLO & MONTAGNIER, 2003).

Após anos de pesquisa, foi possível detectar e caracterizar a existência de dois tipos virais distintos: o HIV-1 e HIV-2, cada um com suas peculiaridades, variedades e subtipos. Apesar disso e de sua distribuição heterogênea no globo, ambos têm tropismo pelas células do sistema imunológico e causam a mesma doença. (CAVALCANTI, 2005; KLIMAS, 2008).

O primeiro relato, ocorrido em nosso país, da síndrome foi do ano de 1983 após a morte de um indivíduo que manifestou a doença em 1980 e faleceu em 1981. Em seus primórdios, tal doença era restrita as grandes aglomerações urbanas, como Rio de Janeiro e São Paulo, no entanto, com o passar do tempo foi se dispersando para outras cidades, acompanhando o padrão da epidemia mundial dos anos 80. Devido a isso, em 1986, o governo federal, através da portaria número 1100 de 24 de maio deste ano, incluiu-a na lista de doenças de notificação compulsória (BRASIL, 2008).

Com a progressão da pandemia, outras populações passaram a ser atingidas, como mulheres, o que resultou na infecção de recém-nascidos, devido à transmissão vertical. Como dado estatístico, destaca-se os dados entre o final dos anos 90 e o início dos anos 2000, os quais estimavam uma proporção de dois homens para cada mulher infectada pelo vírus. Já em relação à transmissão vertical, a qual teve seu primeiro caso relatado em nosso país no ano de 1985, até o final do ano 2000, foram notificados 5731 casos envolvendo esse tipo de contágio (BRASIL, 2008).

Atualmente, dados da Organização Mundial da Saúde/UNAIDS (2015) estimam que a faixa etária na qual a infecção desta doença é mais prevalente é de 15 a 49 anos, já em relação ao número total de indivíduos infectados, estima-se que sejam cerca de 36,9 milhões. Entretanto, em relação à distribuição por sexo, esta população já é homogênea, diferentemente do que era constatado anteriormente. Apesar de o número de infecções ter caído em 35% desde 2000, pessoas ainda continuam se infectando pelo vírus. Além disso, dados de 2014 exemplificam que esta continua sendo letal, já que, neste ano 1,2 milhão de pessoas morreram por causas relacionadas ao vírus (WHO, 2016).

3.2 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (TARV)

Desde a identificação do vírus causador da síndrome, alguns tratamentos foram sugeridos e propostos. A primeira medicação usada como antirretroviral foi a zidovudina (AZT), no ano de 1987. Desde então, outras 22 drogas foram aprovadas propostas para o uso contra o HIV. A proposição de um esquema terapêutico para pacientes com a infecção modificou substancialmente a qualidade e a expectativa de vida destes. (SOSA, 2007; DOURADO, 2006).

O tratamento da síndrome obteve enormes avanços após o surgimento da TARV, o que possibilitou uma drástica redução da taxa de mortalidade e da morbidade da doença. Até este momento, o prognóstico dos enfermos dependia apenas da precocidade do diagnóstico e do tratamento das infecções oportunistas. Desta maneira, houve o aumento da expectativa de vida dos pacientes, tornou propício, contudo, a ocorrência de enfermidades crônicas e de afecções relacionadas a fatores de risco comuns à população geral (DOURADO, 2006; YU, 2005).

Os antirretrovirais possuem o mecanismo de ação centrado no ciclo de replicação viral. Depois do surgimento da zidovudina, houve o surgimento dos inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN). No ano de 1995, houve a purificação e cristalização da enzima protease do HIV, o que permitiu a criação dos os inibidores da protease (IP). Devido ao fato do surgimento da resistência viral às terapêuticas em curso, foi necessário o desenvolvimento de drogas com novos mecanismos de ação. Desta maneira, no ano de 2003, surgiu o primeiro inibidor de fusão (enfuvirtide), o qual inibe a fusão do envelope viral à membrana celular. Já no final de 2007, houve o desenvolvimento do inibidor da integrase (rattelgravir) e do antagonista dos co-receptores CCR5 (maraviroc). Além disso, atualmente, há estudos que ainda buscam outros inibidores da integrase, antagonistas dos co-receptores CCR5 e CXCR4, inibidores endógenos (β -quimocinas) e inibidores de maturação (bevirimat) (BURTON, 2003; LOPES, 2008).

Ademais, novos TARVs estão em fase avançada de pesquisa clínica, contudo, a maioria destes será elementos novos das classes já existentes. Entretanto, esta nova geração deverá possuir capacidade de ultrapassar as limitações dos fármacos disponíveis atualmente, principalmente em relação à eficácia e tolerabilidade. A rilpivirina (TMC278) o elvitegravir (GS-9137) e o vicriviroc (SCH 417690) são TARVs das seguintes classes, respectivamente: classe dos não-nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NNITRs), inibidores da integrase (IINs) e antagonistas do co-receptor CCR5. Por fim, outro TARV que está tendo resultados promissores, já em fase II de investigação clínica é o bevirimat, pertencendo a uma nova classe dos inibidores da maturação. (BLOCH, 2009).

Os principais objetivos para o tratamento da infecção pelo HIV são grandes e ambiciosos, porém alcançáveis: são denominados de 90-90-90 e 95-95-95. O primeiro visa que até o ano de 2020, 90% dos casos de HIV serão diagnosticados; destes, 90% estarão em tratamento para a infecção e, destes, 90% estarão em supressão viral. Quando estes objetivos

forem alcançados, pelo menos 73% de todas as pessoas vivendo com HIV no mundo estarão em supressão viral – um número dois a três vezes maior que as atuais estimativas. A segunda segue o mesmo raciocínio, entretanto o ponto de corte em 95% e a previsão para atingi-lo é em 2030 (WHO/UNAIDS, 2015).

No entanto, por maiores que sejam os benefícios iniciais da TARV, as pesquisas têm demonstrado que o uso destas drogas está relacionado a modificações metabólicas, como: resistência insulínica, hiperglicemia, dislipidemia, lipodistrofia (redistribuição da gordura corporal) e obesidade visceral, o que resulta no aumento do risco para doença arterial coronariana e outras doenças ateroscleróticas (SMITH, 2004; CARR, 2000; BRASIL, 2002).

3.3 HIV E SÍNDROME LIPODISTRÓFICA

A síndrome de lipodistrofia ou síndrome lipodistrófica em HIV é definida por modificações na distribuição da gordura corporal e por alterações metabólicas, de etiopatogenia ainda desconhecida, relacionadas à TARV (possível toxicidade mitocondrial), à infecção crônica provocada pelo HIV, a fatores genéticos e a hábitos de vida do portador (ZAMBRINI, 2011).

De acordo com as características clínicas, esta síndrome é classificada em: lipoatrófica, lipohipertrófica e a forma mista. A lipoatrófica é definida pela diminuição do tecido adiposo em regiões periféricas, como: braços, pernas, face e nádegas, podendo inclusive apresentar proeminência do tecido muscular e venoso relativa. A lipohipertrófica é caracterizada pelo acúmulo de tecido adiposo na região abdominal, presença de gibosidade dorsal, ginecomastia e aumento das mamas em mulheres. Já a forma mista constitui a associação das duas formas descritas anteriormente (THIÉBAUT *et. al.*, 2000). Estes efeitos adversos são preocupantes, na medida em que prejudicam a autoimagem do paciente, o que interfere na adesão ao tratamento antirretroviral, resultando em falha terapêutica (VALENTE *et. al.*, 2005; GRINSPOON & CARR, 2005; LICHTENSTEIN, 2005).

Além destas alterações, há também modificações metabólicas, como: o aumento do colesterol total, do LDL-colesterol e dos triglicerídeos, assim como diminuição do HDL-colesterol, o que constitui um perfil altamente aterogênico (VALENTE, 2005).

Em meados do ano de 1999, observaram-se relatos sobre a associação entre análogos timidínicos, especialmente a estavudina (d4T), e a redução do tecido adiposo, fato que foi comprovado pela melhora deste quadro e dos níveis de triglicerídeos após a troca de d4T por zidovudina (AZT) ou abacavir (ABC). Devido a isso, é possível notar que, de maneira geral, os análogos timidínicos, particularmente o d4T, estão relacionados com a lipoatrofia, já os IP com a lipohipertrofia (ZAMBRINI, 2011).

O surgimento da TARV, por ter melhorado substancialmente a condição dos pacientes infectados pelo HIV, o que tem transformado a infecção pelo HIV em uma doença crônica. Tendo isto em mente e levando em conta o aumento da expectativa de vida destes pacientes, é importante analisar a abordagem clínico-terapêutica e etiopatogênica da síndrome lipodistrófica (GUIMARÃES *et. al.*, 2007) por meio de assistência multidisciplinar em infectologia, endocrinologia e nutrição, para o controle das alterações metabólicas; e estudo das consequências destas e de suas possíveis causas no organismo do paciente (exames hematológicos, exames de bioquímica, dosagens hormonais, densitometria óssea, ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada de abdômen, bioimpedância elétrica, imunopatologia, avaliação de polimorfismos de genes do DNA).

3.4 HIV E ANEMIA: ETIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA E FATORES ASSOCIADOS

A anemia traz consequências deletérias para a saúde e qualidade de vida dos indivíduos portadores do HIV (GEDEFAW *et. al.*, 2013).

Afecções hematológicas, como: anemia, leucopenia e plaquetopenia, são causadas pela replicação contínua viral e a depleção dos linfócitos TCD4+ pela infecção do HIV e possuem causas multifatoriais. Dentre estas causas multifatoriais, há a diminuição da produção de células associada à infiltração da medula óssea por neoplasias, assim como por fatores que aumentem a destruição de elementos sanguíneos, como hemólise prematura no baço, presença de autoanticorpos, síndrome hemofagocítica, púrpura trombocitopênica trombótica e medicamentos (ALVES *et. al.*, 2011).

Pesquisa epidemiológica tem reportado que a ocorrência de anemia em pacientes infectados pelo HIV tem sido estimada entre 63% a 95%, dependendo do estado clínico do paciente. A etiologia da anemia nestes pacientes é multifatorial, podendo ser causadas por

deficiências nutricionais (ferro, vitamina B12 e ácido fólico), infecções oportunistas, doenças invasivas na medula óssea que provocam alterações nas células progenitoras e determinadas medicações (antibióticos e agentes antirretrovirais) (DAMINELLI *et. al.*, 2009).

Nos pacientes soropositivos que são acometidos por anemia, os tipos mais frequentes desta afecção hematológica são as microcíticas e hipocrômicas. Dentre estas, as que mais se destacam são a deficiência de ferro levando a anemia ferropriva, e a anemia secundária a doenças crônicas (OLIVEIRA, 2010).

A anemia megaloblástica é outra variante que também acomete estes pacientes e se apresenta como uma anemia normocrômica e macrocítica, devido à deficiência ou alteração no metabolismo da vitamina B12 e/ou do ácido fólico (OLIVEIRA, 2010).

A cianocobalamina (vitamina B12) é produto da digestão de proteínas de origem animal, sendo então capturada pela haptocorrina (também chamada de transcobalamina 1). Esse complexo é desfeito e a vitamina B12 é transferida para o fator intrínseco (substância produzida pelas células parietais gástricas). O complexo fator intrínseco-vitamina B12 se mantém durante o trajeto gastrointestinal até chegar ao íleo terminal, onde a cianocobalamina é liberada e absorvida, entrando na circulação. Já na circulação, ela se liga à transcobalamina 2 e entra na circulação portal, onde é internalizada pelas células por meio de sinalização de receptores específicos (PANIZ *et. al.*, 2005). Deste modo, qualquer processo que influencie em alguma das moléculas participantes da absorção da vitamina B12 resultam na sua deficiência.

A vitamina B12 apresenta efeitos benéficos nos extremos de idade, principalmente em relação às habilidades associadas ao sistema nervoso central. Esta vitamina possui, basicamente, em duas formas: metilcobalamina e adenosilcobalamina. A primeira é requerida para uma metilação fosfolipídica estimulada por dopamina nos receptores D4, sendo assim relacionada a um elemento importante na sincronização neurológica e atenção. Sua deficiência absoluta ou relativa (relacionada a qualquer falha no receptor) resulta em distúrbios, podendo se apresentar como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TADH) em crianças e perda de habilidades em idosos (ZHANG *et. al.*, 2016).

Os níveis séricos desta vitamina vão se reduzindo com o decorrer da vida, devido à própria atrofia gástrica. Isto é comprovado ao se notar que até um sexto da população dos

Estados Unidos, acima de 75 anos, possuem esses níveis reduzidos (DANGOUR *et. al.*, 2015).

Outra importante ação da cianocobalamina está no metabolismo da homocisteína, a qual é um produto da reação de desmetilação de metionina (WASKIEWICS, 2010). O excesso destas moléculas está relacionado ao aumento do risco de aterosclerose, doença arterial coronariana, trombose venosa e acidente vascular encefálico. Logo, seus altos níveis séricos estão relacionados diretamente ao aumento do risco cardiovascular global.

A cianocobalamina, assim como o ácido fólico (B9) e a piridoxina (B6) são fundamentais no processo de metabolização e diminuição dos níveis de homocisteína, na medida em que participam do processo de remetilação desta substância no corpo, transformando-a em metionina novamente. Devido a isso, os baixos níveis das vitaminas supracitadas se associam a altos níveis de homocisteína, levando ao aumento do risco cardiovascular (GARCIA *et. al.*, 2007; COUSSIRAT *et. al.*, 2012; VERHOEF *et. al.*, 2002).

A anemia perniciosa é uma patologia de causa desconhecida na qual a atrofia gástrica ocasiona a uma ausência ou redução grave do fator intrínseco, tendo como resultado a má absorção de vitamina B12 e podendo estar associada a outras doenças autoimunes (doença de Hashimoto, tireotoxicose, doença de Addison, mixedema e vitiligo). Existem anticorpos anti fator intrínseco no plasma e suco gástrico em 40% a 57% e anticorpos anti célula parietal em 85% a 90% dos doentes (LIMA, 1992).

No estudo de Jocieli, este relata que os níveis deficitários de vitamina B12 são frequentes em pessoas idosas, com uma prevalência maior de 20% quando comparado ao resto da população. Podendo ser consequência de dieta deficitária ou por qualquer alteração no processo de absorção. Sendo que 60% dos casos resultam de má absorção e, dentre estes, 15 a 20% estão associados à anemia perniciosa, processo autoimune determinado pela destruição da mucosa gástrica e falta de fator intrínseco, na qual também podem ser encontrados anticorpos anti fator intrínseco e anticélulas parietais.

A zidovudina (AZT) foi a precursora entre os ARV e é constituinte do grupo conhecido como inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) e o mais relevante no desencadeamento ou piora dos níveis de anemia. De modo geral, na TARV associam-se dois medicamentos pertencentes a esta classe com outro da classe dos inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN), ou com outra classe,

conhecida como inibidores da protease (IP). Outras classes de drogas estão disponíveis atualmente, fazendo parte destas os inibidores da fusão e entrada (enfuvirtida e maraviroque), e os inibidores da integrase (raltegravir). O AZT ainda é o medicamento mais comumente utilizada na constituição dos esquemas iniciais da TARV; novos medicamentos desta classe como o tenofovir (TDF), podem ser utilizados para substituição do AZT. A escolha pelo TDF para início de tratamento já é uma realidade nos países desenvolvidos, entretanto ainda existe uma relevante restrição no nosso meio devido ao alto custo desta droga (LEITE, 2010).

Diversos autores apontam que o vírus HIV também atua diretamente sobre a hematopoiese. Assim, poderia levar ao comprometimento na formação de novas células na medula óssea nos estágios primários da infecção, resultando numa redução significativa de leucócitos e eritrócitos (DAMINELLI, 2009).

Outra hipótese seria a criação de anticorpos antieritrócitos e antileucócitos com diminuição na concentração de hemoglobina, possivelmente uma consequência não específica da hipergamaglobulinemia notada na infecção pelo HIV (VAN DER LELIE et al, 1987; RIERA et al, 1992).

Entretanto, a hipótese mais aceita para a diminuição dos níveis séricos de hemoglobina é a redução dos níveis de vitamina B12 nos pacientes infectados pelo HIV, modificando a propriedade de ligação de cobalamina, causada pelo HIV, que interfere na formação das cadeias de hemoglobina (BURKES *et. al.*, 1987). Esses níveis de cianocobalamina reduzidos são consequentes, na maioria das vezes, da alimentação deficitária, infecção grave associada a tumores no trato gastrointestinal ou diarreia, por período superior a trinta dias, que podem resultar em absorção insuficiente desta (VOLBERDING *et. al.*, 2004).

A redução do IMC nos pacientes HIV soropositivos pode ser explanada pela redução do peso destes, a qual é verificada com a avanço da enfermidade. A etiologia é multifatorial, envolvendo maior gasto energético pelo aumento do catabolismo e diminuição da ingestão de nutrientes pela anorexia ou pela má absorção proveniente de infecções oportunistas (LUDER et al, 1995; JIMÉNEZ-EXPÓSITO et al, 1998). Inicialmente, este era um problema que agravava o curso da doença; no entanto, isto vem se modificando devido a maior assistência dada aos pacientes desde o início da terapia (LADEIRA & SILVA, 2012).

A relação entre esses fatores contribuiu para analisar as modificações hematológicas notadas nos pacientes acometidos pelo HIV. Os efeitos da enfermidade e o regime terapêutico

podem interferir na síntese das linhagens hematopoiéticas, ocasionando anormalidades hematológicas. Na falta de outros processos patológicos, a fisiologia da medula óssea já se mostra alterada na infecção pelo HIV; anemia, neutropenia e trombocitopenia são frequentes no decorrer da doença. Essas modificações podem ainda ser causadas pelas infecções oportunistas que podem ser capazes de suprimir a medula óssea ou ocasionar citopenias específicas. As terapêuticas utilizadas no tratamento da infecção também acarretam anormalidades hematológicas por gerarem mielotoxicidade significativa (EVANS, 2000).

Pesquisas comprovam que as terapêuticas para prevenir a anemia geralmente levam à melhora da saúde, da qualidade e da expectativa de vida em pacientes infectados pelo HIV (FEITOSA & CABRAL, 2011).

3.5. METABOLISMO DE LÍPIDIOS: ENZIMA ATP CITRATO LIASE

A ATP citrato liase (*acly*) é uma enzima implicada na formação de lipídeos e colesterol, bem como nas reações de acetilação. Trata-se de uma enzima homotetramérica, extra mitocondrial, tendo o gene, *ACLY*, encontrado no cromossomo 17q21.2, com peso molecular relativo de 110 KDa. Apresenta elevada expressão no tecido hepático e adiposo branco, entretanto uma baixa expressão no cérebro, coração, músculos e intestino delgado (CHYPRE *et al.* 2012; ZAIDE *et al.*, 2012).

Sua atividade é primordial para a preservação das células-tronco, quando inibida impede a reprodução de alguns tipos de células tumorais, por reduzir a capacidade de conversão de glicose em lipídeos e aumenta o potencial de membrana. A elevada atividade e expressão da *ACLY* foi encontrada em glioblastomas, tumores de pulmão, próstata, bexiga, mama, fígado, estômago e cólon. Logo, pode estar envolvida na diferenciação e proliferação do tumor (MAGITA *et al.*, 2018; BECKNER *et al.*, 2010; ZAIDE *et al.*, 2012). Maia e colaboradores (2015) detectaram o *ACLY* como gene envolvido na hematopoiese. Em seus experimentos detectaram o aumento do número de eritrócitos relacionado com o aumento da expressão do *ACLY*.

A fosforilação e ativação da *acly* são reguladas diretamente pela via PI3K/AKT, entretanto também pode ser fosforilada em locais diferentes e por outras cinases, como o difosfato de nucleosídeo-cinase e AMP cíclico dependentes de cinases (MAGITA *et al.*, 2018; BECKNER *et al.*, 2010).

Alguns estudos revelam que este gene, assim como outros, sofre alterações quanto a sua expressão devido a interação de fármacos (MAIA *et al.* 2015). Logo, dependendo da medicação, pode haver o aumento ou a diminuição da biossíntese de ácidos graxos e colesterol. Zaide e colaboradores (2012) através da inibição do *ACLY* em uma linhagem celular obtiveram a diferenciação celular. Logo, concluíram que a inibição do *ACLY* favorece a diferenciação eritroide. Pode-se observar que o *ACLY* está envolvido com a eritropoese, porém encontra vários comportamentos não muito bem definidos.

4. METODOLOGIA:

4.1 – Tipo de estudo:

Estudo monocêntrico, transversal-analítico, para estudar a anemia e as alterações metabólicas em pacientes portadores do HIV submetidos à terapia antirretroviral.

4.2 – Ambiente da pesquisa (Local):

Ambulatório de Lipodistrofia do Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar Jean Bitar, Laboratório de Biologia Celular e Molecular (GEBIM) da Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA) e Núcleo de Medicina Tropical (NMT).

4.3 – População e amostra:

Critérios de inclusão: Pacientes adultos, de ambos os sexos, com sorologia positiva para HIV, em uso de terapia antirretroviral, atendidos no Centro Hospitalar Jean Bitar, que consentirem participar da pesquisa após terem assinado termo de consentimento livre esclarecido.

Critérios de exclusão: Pacientes sem sorologia positiva para HIV e pacientes HIV-positivo, cujo regime terapêutico realizado não seja TARV, além de pacientes co-infectados com o vírus da hepatite B e C, pessoas de ambos os sexos, menores de 18 anos, que se encontram em tratamento com a TARV com menos de um ano, presidiários, mulheres grávidas e alguma doença que impossibilite a locomoção independente. Pacientes portadores de hemoglobinopatias autorreferida e infecções oportunistas também serão excluídos do estudo.

4.4 – Coleta de dados:

Os pacientes incluídos no estudo, foram submetidos a um questionário, no qual constarão informações como ano, número de registro hospitalar, procedência, gênero, idade, escolaridade, estado civil, profissão, nº de consultas, tabagismo, ingestão de álcool, histórico de doenças, nível de atividade física diária, perfil nutricional do paciente, tempo de doença e esquema antirretroviral. Foram realizadas as medidas padronizadas de peso, altura e pressão arterial, todos serão medidos e pesados sem sapatos e com roupas leves. Todos os procedimentos serão realizados mediante a supervisão do médico responsável. Ao exame físico, foram observadas e descritas as principais manifestações clínicas relacionadas à síndrome, bem como as medidas antropométricas de cada paciente, com o intuito de avaliar o

grau e o tipo de síndrome lipodistrófica. Os valores catalogados incluíram: altura, peso, índice de massa corpórea (IMC), circunferência abdominal, da coxa e braço em ambos os lados (através de fita métrica), relação cintura-quadril, além de espessura de pregas cutâneas (ANEXO A).

4.5 - Exames Laboratoriais:

Os pacientes foram submetidos aos seguintes exames: Hemograma detalhado, o qual é o principal exame laboratorial no diagnóstico das anemias. Além disso, será realizado o perfil lipídico contendo Colesterol total e frações e triglicerídeos. Todos os exames foram encaminhados para serem realizados nas instalações do Centro Hospitalar Jean Bitar, Núcleo de Medicina Tropical e Fundação Hemopa.

Na coleta de sangue venoso foram coletados dois tubos em recipiente contendo EDTA, sendo um para hemograma e para análise de expressão genica; e outro tubo com gel separador para realização de exames bioquímicos.

A coleta e realização do hemograma e os exames bioquímicos foram realizados no Laboratório do Núcleo de Medicina Tropical.

4.6- Expressão genica:

A expressão genica do *ACLY* foi realizada no Laboratório de Biologia Celular e Molecular (GEBIM) da Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA), logo o tubo foi transportado de maneira adequada até este local.

Para a expressão genica, a amostra coletada foi submetida a centrifugação, em seguida, serão retirados 250 µL de leucócitos para ser submetidos à extração de RNA.

O RNA total foi extraído pelo método TRIzol® *Reagent* (Invitrogen, USA), conforme instruções do fabricante e algumas modificações. Em seguida foi realizada a reação de RT-PCR no termociclador *Gene Amp PCR System 9700* (*Applied Biosystems*), com o kit *High-Capacity cDNA Reverse Transcription* (*LifeTech*). Uma mistura de 20 µL contendo os reagentes do kit (10x RT Buffer, 25X dNTP Mix, 10x RT *Random Primers e MultiScribe TM Reverse Transcriptase*) e água ultra-pura foi preparada de acordo com as instruções protocoladas pelo fabricante. A essa mistura foi adicionado 20 µL do RNA hidratado. O total de 40 µL foi levado ao termociclador seguindo o perfil térmico de duas etapas com 37°C por

60 minutos, 85°C por 5 minutos e finaliza com um resfriamento de 4°C. Ao término da reação o cDNA foi congelado no freezer -20°C.

A reação da PCR em Tempo Real foi realizada utilizando o kit comercial *TaqMan Gene Expression Master Mix + Assay-by-Design*® (Applied Biosystems), no equipamento *ABI Prism 7000* (Applied Biosystems). Quantificou-se o gene *ABL*, como controle e o *ACLY*. A reação foi composta de 3 µL de cDNA das amostras, anteriormente preparado, 6,8 µL de água ultra-pura, 10 µL do master mix e 0,8 µL de Assays (de acordo com o gene alvo), totalizando uma reação de 20 µL para cada amostra e gene. Todas as reações ficaram incubadas a 50 °C durante 2 min, 60 °C durante 30 min e 95 °C durante 10 min, seguido por 50 ciclos de 95 °C durante 15 s e 60 °C durante 1 min.

A análise da expressão gênica teve como base os valores do *cycle threshold* (CT), no qual é o número do ciclo no nível limiar de captação da fluorescência, sendo, portanto a métrica estatística primária de interesse. Os dados foram organizados em uma planilha no Windows Excel (Microsoft®) e calculado de acordo com Lemos e colaboradores (2005), conforme mostrado a seguir:

$$\frac{2^{-CT(\text{Alvo})}}{2^{-CT(\text{Controle})}} \times 10^6$$

A partir dos valores de CT, foi realizado as comparações da expressão gênica entre os pacientes.

4.7 - Análise e representação de dados:

Os resultados qualitativos e quantitativos obtidos foram armazenados em planilhas eletrônicas utilizando o software Microsoft Office Excel 2010 e analisados pelo software BioEstat 5.0, estabelecendo-se em 0,05 (5%) o nível alfa de rejeição da hipótese de nulidade. As hipóteses foram avaliadas por teste paramétrico ou não paramétricos dependendo da distribuição das variáveis. Os resultados foram apresentados sob a forma de tabelas ou gráficos.

4.8 - Procedimentos Éticos:

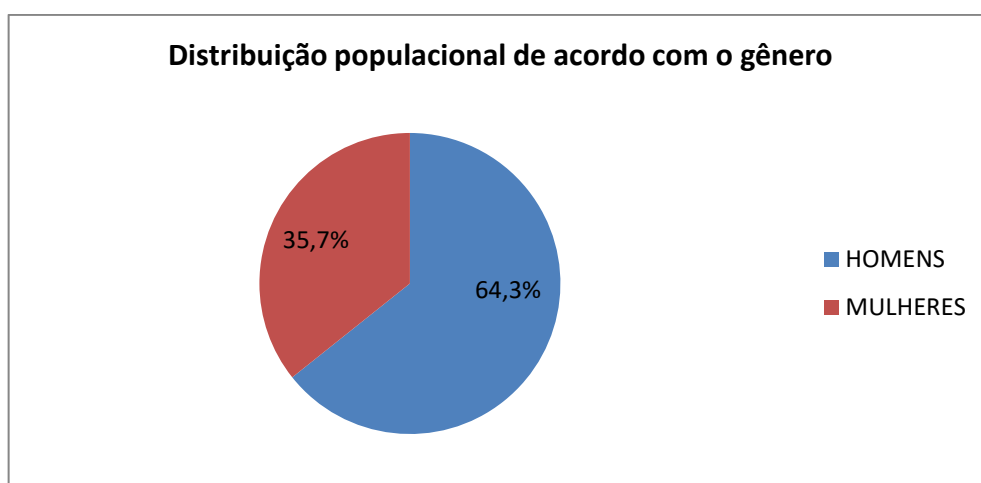
Este trabalho de conclusão de curso seguiu todas as orientações contidas na resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Os procedimentos clínico-

laboratoriais envolvendo os pacientes serão realizados mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO B) visando minimizar os riscos para o paciente. Todas as informações coletadas nos prontuários serão mantidas em sigilo por parte dos pesquisadores.

5. RESULTADOS:

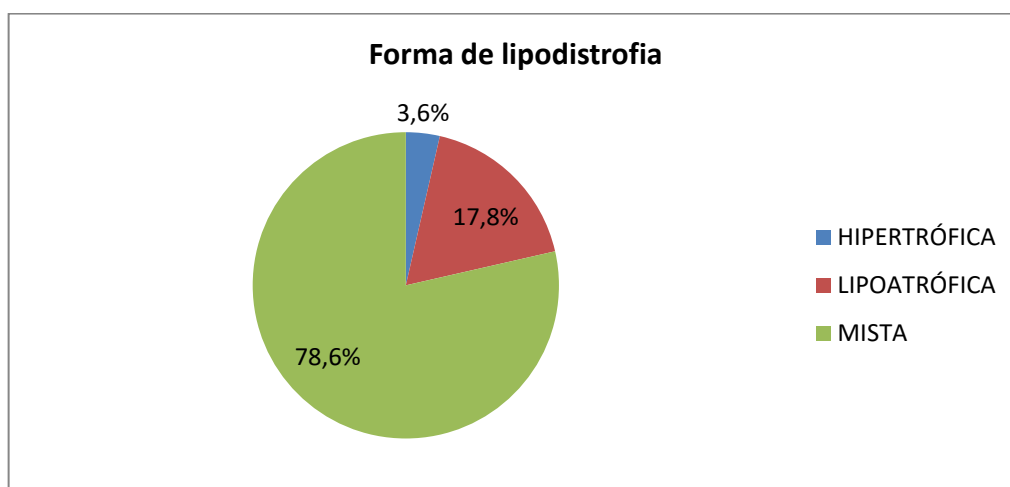
A amostra foi constituída por 28 pacientes com média de idade de 55 anos ($55,64 \pm 7,41$), sendo, entre eles, 18 homens (64,3%) e 10 (35,7%) mulheres (**Gráfico 1**). Em relação à forma de lipodistrofia, a mais frequente foi a do tipo mista, apresentada em 22 (78,6%) pacientes, seguida das formas lipoatrófica, presente em 6 (17,8%) e com apenas um (3,6%) paciente, a forma lipo hipertrófica (**Gráfico 2**).

Gráfico 1 – Distribuição da população do estudo de acordo com o gênero no ano de 2018 (Belém, PA).



Fonte: Protocolo de pesquisa.

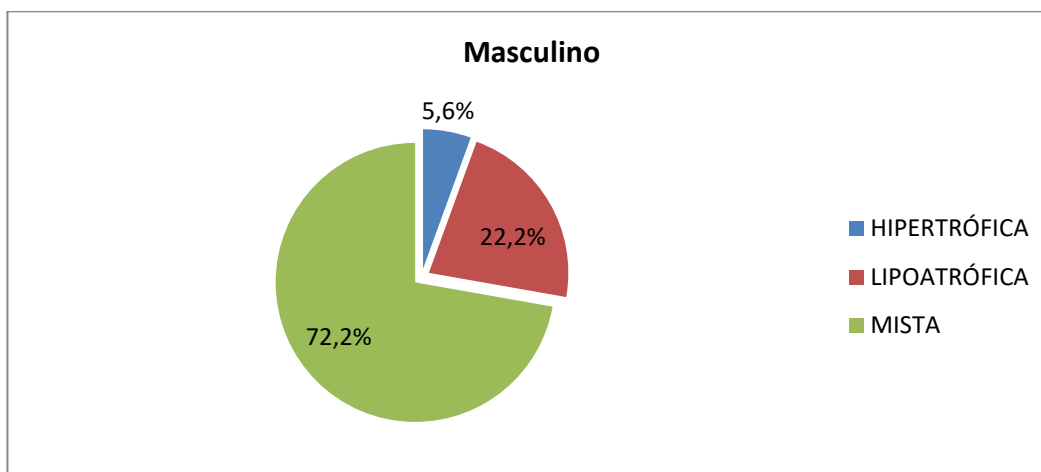
Gráfico 2 – Distribuição global dos pacientes de acordo com o tipo de lipodistrofia no ano de 2018 (Belém, PA).



Fonte: Protocolo de pesquisa.

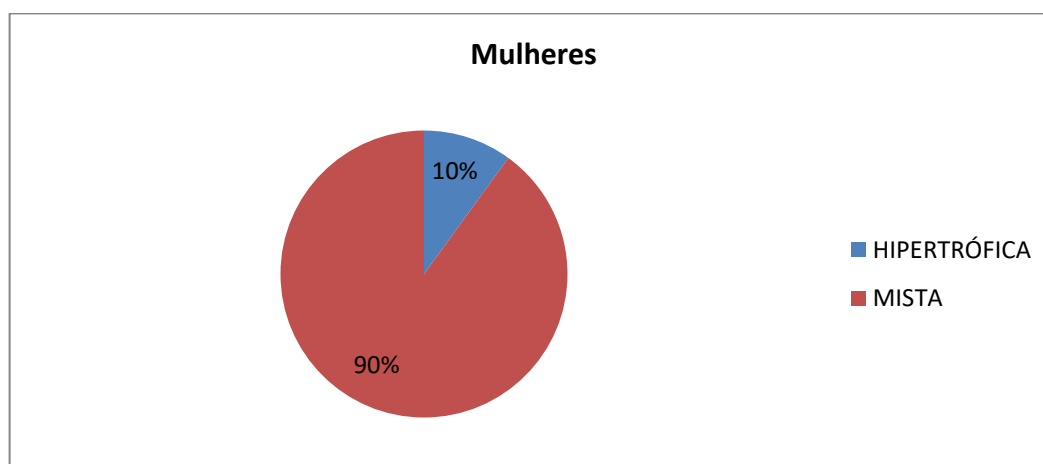
Os **gráficos 3 e 4** mostram a distribuição dos tipos de lipodistrofia relacionadas aos gêneros masculino e feminino. Evidenciou-se uma maior prevalência de lipodistrofia da forma mista nas duas populações, sendo 13 pacientes (72,2%) do gênero masculino e 9 pacientes (90,0%) do sexo feminino com esta afecção.

Gráfico 3 – Distribuição do gênero masculino de acordo com o tipo de lipodistrofia.



Fonte: protocolo de pesquisa.

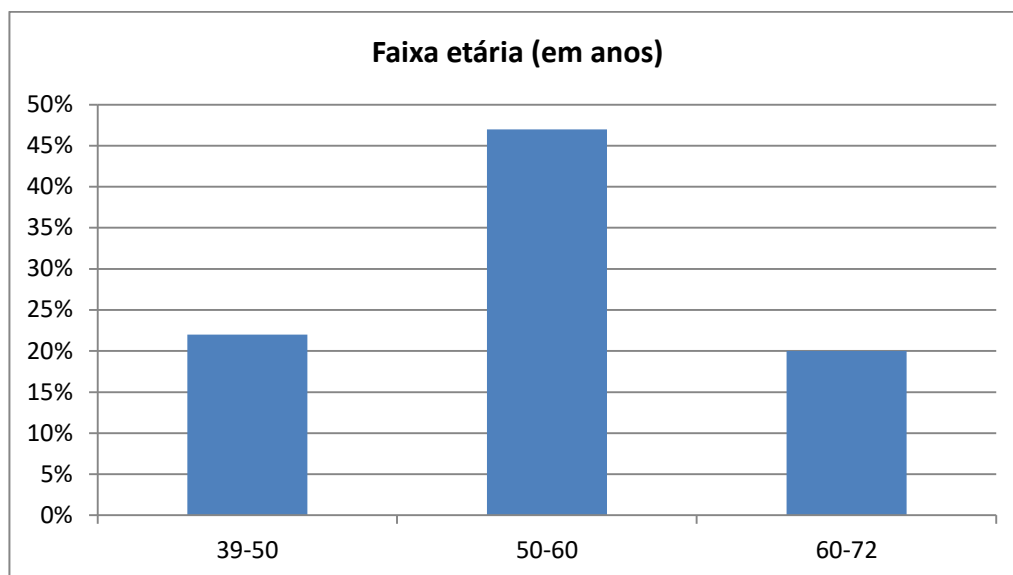
Gráfico 4 – Distribuição do gênero feminino de acordo com o tipo de lipodistrofia no ano de 2018 (Belém, PA).



Fonte: Protocolo de pesquisa.

No presente estudo, a média de idade dos pacientes foi de 55,6429 anos e esta apresentou extremos de 39 aos 72 anos. A maioria dos pacientes está situada na 6ª década de vida, dos 50 aos 60 anos (**gráfico 5**)

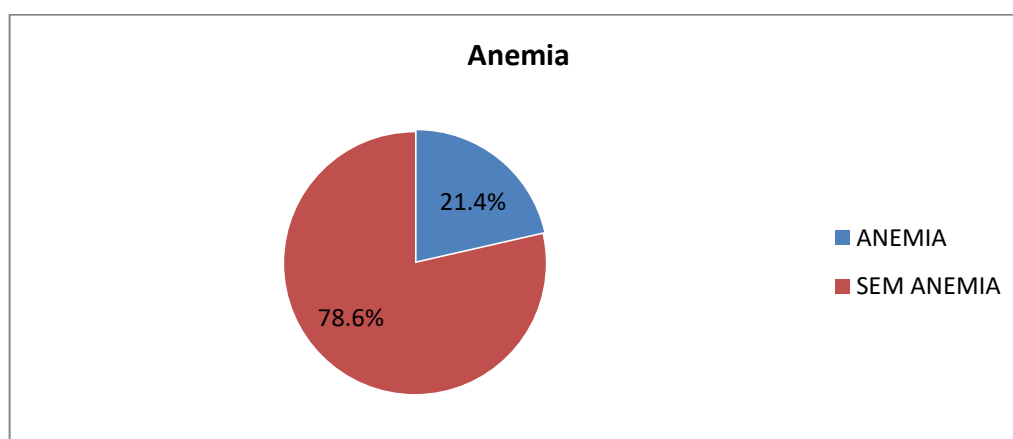
Gráfico 5 – Faixa etária dos pacientes no ano de 2018 (Belém, PA).



Fonte: Protocolo de pesquisa.

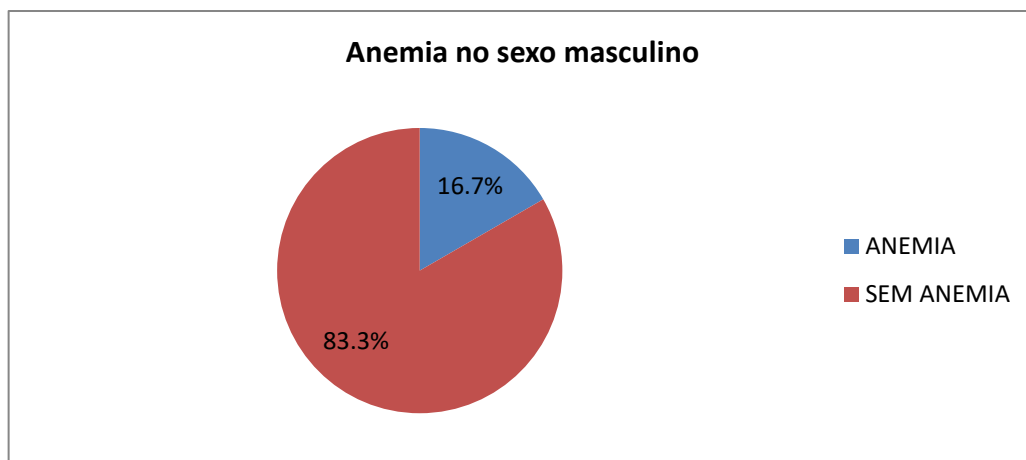
Os **gráficos 6, 7 e 8** mostram a prevalência de anemia na população estudada e discriminada em relação ao gênero. Evidenciou-se que, globalmente, a maioria (78.6%) dos pacientes não apresenta anemia, podendo essa relação ser feita isoladamente para os gêneros, já que nas mulheres cerca de 30.0% apresentaram a condição e, nos homens, apenas 16.7%

Gráfico 6 – Prevalência de anemia em relação ao total de pacientes no ano de 2018 (Belém, PA).



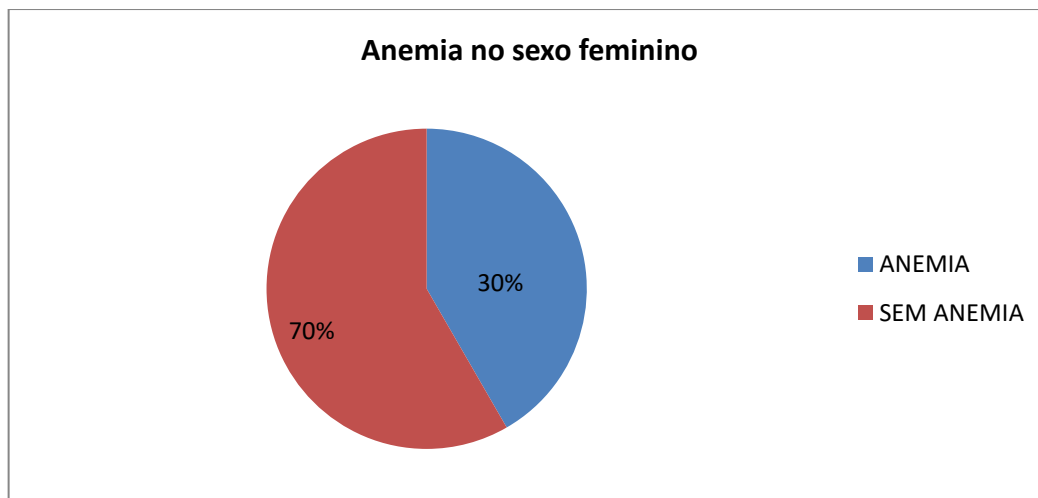
Fonte: Protocolo de pesquisa.

Gráfico 7 – Prevalência de anemia nos pacientes do sexo masculino no ano de 2018 (Belém, PA).



Fonte: Protocolo de pesquisa.

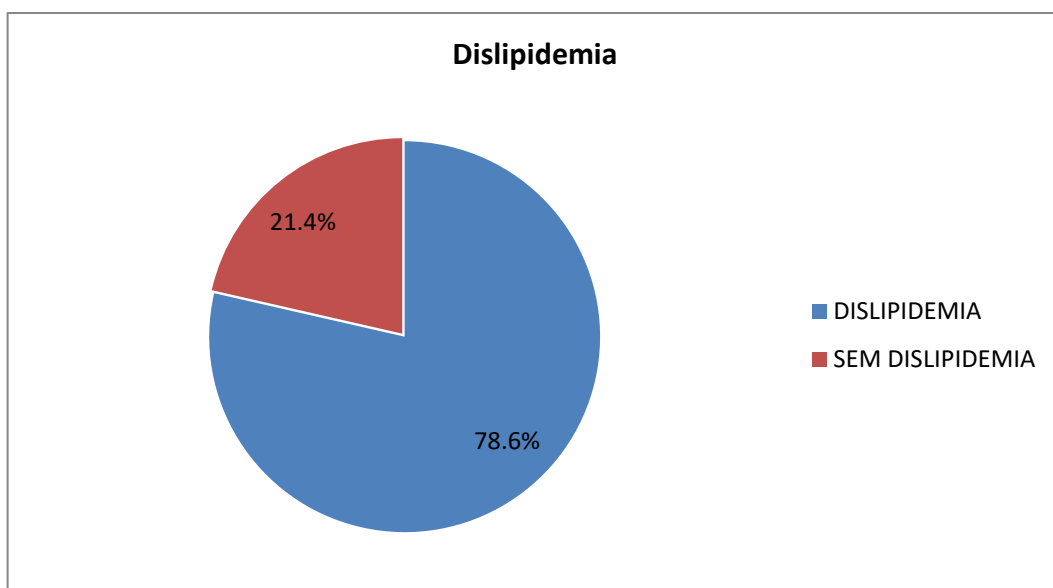
Gráfico 8 – Prevalência de anemia nos pacientes do sexo feminino no ano de 2018 (Belém, PA).



Fonte: Protocolo de pesquisa.

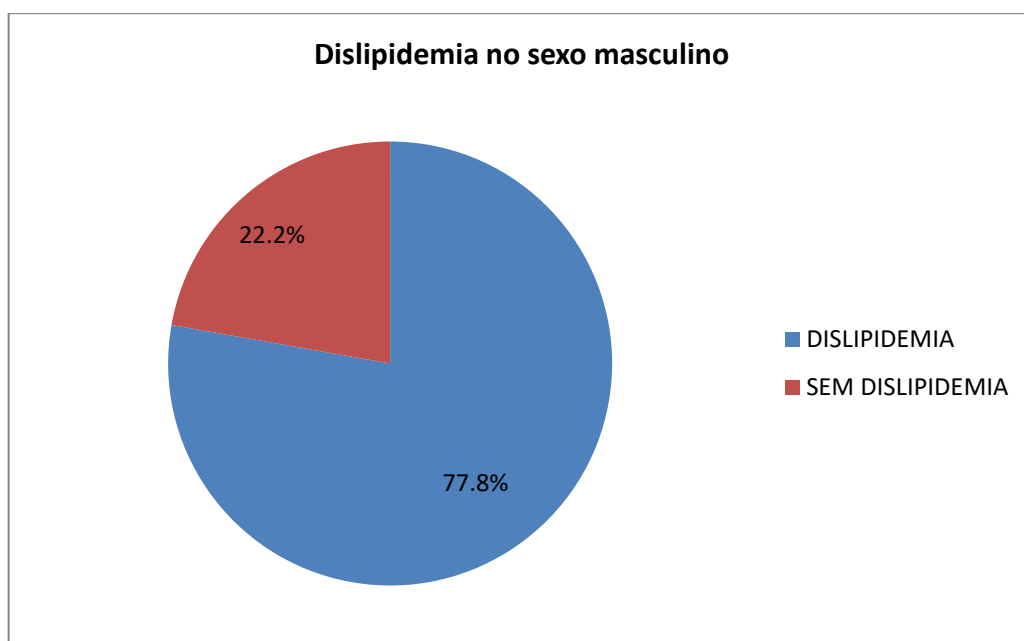
Os **gráficos 9, 10 e 11** mostram a prevalência de dislipidemia na população estudada e discriminada em relação ao gênero. Evidenciou-se que, globalmente, a maioria (78.6%) dos pacientes apresenta algum distúrbio metabólico, envolvendo tanto os níveis de colesterolemia quanto os de trigliceridemia, podendo essa relação ser feita isoladamente para os gêneros, já que nas mulheres cerca de 80.0% apresentaram a condição e, nos homens 77.8%.

Gráfico 9 – Prevalência de dislipidemia em relação ao total de pacientes no ano de 2018 (Belém, PA).



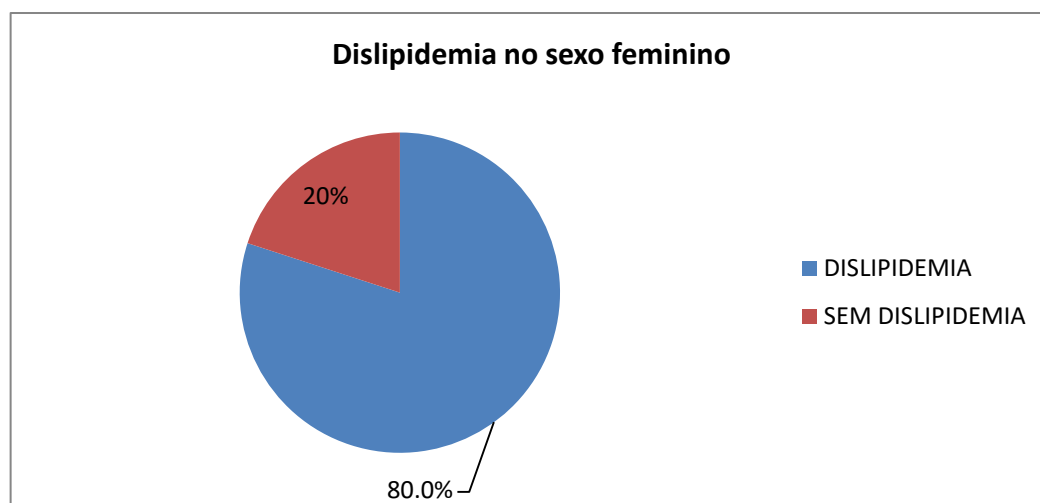
Fonte: Protocolo de pesquisa.

Gráfico 10 – Prevalência de dislipidemia nos pacientes do sexo masculino no ano de 2018 (Belém, PA).



Fonte: Protocolo de pesquisa.

Gráfico 11 – Prevalência de dislipidemia nos pacientes do sexo feminino no ano de 2018 (Belém, PA).



Fonte: Protocolo de pesquisa.

As **Tabelas 1 e 2** mostram o perfil clínico dos pacientes atendidos no ambulatório, englobando as características supracitadas com inclusão do tempo de infecção pelo vírus e o tempo de terapia antirretroviral (TARV). A média de tempo de infecção encontrada foi de 13,32 anos, enquanto que a de tempo de utilização dos TARVS é de 12,96 anos.

Tabela 1 - Perfil clínico dos pacientes no ano de 2018 (Belém, PA).

Parâmetros	N = 28 pacientes
Idade	55,64 ± 7,93
Feminino	56,20 ± 10,14
Masculino	55,33 ± 6,72
Sexo	
Masculino (n[%])	18(64,3)
Feminino (n[%])	10(35,7)
Anemia	
Sim (n[%])	6 (21.4%)
Não (n[%])	22 (78.6%)

Dislipidemia	
Sim (n[%])	22 (78.6%)
Não (n[%])	6 (21.4%)
Forma de Lipodistrofia	
Lipoatrófica (n[%])	5 (17,9)
Lipohipertrófica (n[%])	1 (3,6)
Mista (n[%])	22 (78,6)
Tempo de Infecção (anos)	13,32 ± 5,88
Tempo de TARV (anos)	12,96 ± 5,92
Perfil Nutricional	
Eutrófico (n[%])	17
Sobrepeso (n[%])	10
Obesidade (n[%])	1

Fonte: Protocolo de Pesquisa

Tabela 2 - Prevalência de anemia em relação ao sexo nos pacientes no ano de 2018 (Belém, PA).

GÊNERO	ANEMIA		TOTAL
	NÃO	SIM	
Feminino (n[%])	7 (70)	3 (30)	10 (100,0)
Masculino (n[%])	15 (83.3)	3 (16.7)	18 (100,0)
Total (n[%])	6 (78.6)	6 (21.4)	28 (100,0)

Fonte: Protocolo de pesquisa

Teste de Fisher: p = 0.3577958274

Tabela 3 - Prevalência de Dislipidemia em relação ao sexo nos pacientes no ano de 2018 (Belém, PA).

GÊNERO	DISLIPIDEMIA		TOTAL
	NÃO	SIM	
Feminino (n[%])	2 (20)	8 (80)	10 (100,0)
Masculino (n[%])	4 (22,2)	14 (77,8)	18 (100,0)
Total (n[%])	6 (21,4)	22 (78,6)	28 (100,0)

Fonte: Protocolo de pesquisa

Teste de Fisher: $p = 0.6422041726$

Tabela 4 – Relação entre anemia e as formas de lipodistrofia no ano de 2018 (Belém, PA).

FORMA DE LIPODISTROFIA	ANEMIA		TOTAL
	NÃO	SIM	
Hipertrófica (n[%])	0 (0)	1 (100.0)	1 (100.0)
Lipoatrófica (n[%])	4 (80.0)	1 (20.0)	5(100.0)
Mista (n[%])	18 (81.8)	4 (18.2)	22 (100.0)
Total (n[%])	22 (78.6)	6 (21.4)	28 (100.0)

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Teste G ($p = 0,34$)

Tabela 5 – Relação entre dislipidemia e as formas de lipodistrofia no ano de 2018 (Belém, PA).

FORMA DE LIPODISTROFIA	DISLIPIDEMIA		TOTAL
	NÃO	SIM	
Hipertrófica (n[%])	0 (0)	1 (100.0)	1 (100.0)
Lipoatrófica (n[%])	0 (0)	5 (100.0)	5(100.0)
Mista (n[%])	6 (27.3)	16 (72.7)	22 (100.0)
Total (n[%])	6 (21.4)	22 (78.6)	28 (100.0)

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Teste G ($p = 0,33$)

Os resultados que relacionam idade, tempo de infecção e tempo de TARV com anemia não foram significantes ($p > 0,05$), mostrando que, no presente estudo, não foi encontrada relação entre essas variáveis. Assim como, quando relacionados com a dislipidemia. Estes dados estão mais bem elucidados na **Tabela 6**.

Tabela 6 - Relação entre idade, tempo de infecção e tempo de TARV com anemia nos pacientes do estudo no ano de 2018 (Belém, PA).

	Média	Desvio Padrão	P
Idade x Anemia			0.9165*
Sim (6)	55.3333	11.2190	
Não (22)	55.7273	7.1326	
Tempo de Infecção x Anemia			0.3606*
Sim (6)	11.3333	3.6697	
Não (22)	13.8636	6.3192	
Tempo de TARV x Anemia			0.3692*
Sim (6)	11.0000	4.2895	
Não (22)	13.5000	6.2697	
Idade x Dislipidemia			0.2564*
Sim (22)	56.5455	7.9506	
Não (6)	52.3333	7.5807	
Tempo de Infecção x Dislipidemia			0.1417*
Sim (22)	14.1818	6.0446	
Não (6)	10.1667	4.3089	
Tempo de TARV x Dislipidemia			0.1472*
Sim (22)	13.8182	4.7504	
Não (6)	9.8333	6.0130	

Fonte: Protocolo de pesquisa.

* = ANOVA

** = Kruskal-Wallis

Em relação aos índices hemantimétricos dos pacientes, foi confirmado os padrões para diagnóstico de anemia mostrando grandes significados entre a quantidade de

hemoglobina com anemia, o que torna os resultados mais fidedignos. A média de hemoglobina para pacientes com anemia foi de aproximadamente 11,91. Como o hematócrito é estimado sendo três vezes o valor de hemoglobina sanguínea, seus valores também são menores em pacientes anêmicos. Os dados de hemograma e sua relação com anemia estão representados na **Tabela 7**.

Tabela 7. Dados do hemograma e sua relação com anemia no ano de 2018 (Belém, PA).

	Média	Desvio Padrão	P
Hemácias x Anemia			0.2794*
Sim (6)	4.0417	0.5951	
Não (22)	4.3059	0.4996	
			P
Hemoglobina x Anemia			0.0000*
Sim (6)	11.9167	1.0763	
Não (22)	14.3136	0.7960	
			P
Hematócrito x Anemia			0.0003**
Sim (6)	35.6567	1.4876	
Não (22)	43.0855	3.8620	
			P
VCM x Anemia			0.0387*
Sim (6)	89.8500	13.3482	
Não (22)	100.3273	9.6310	
			P
HCM x Anemia			0.1011*
Sim (6)	30.0667	5.4265	
Não (22)	33.1318	3.4588	
			P
CHCM x Anemia			1.0000**
Sim (6)	33.1500	1.4990	
Não (22)	33.1318	0.7492	

Fonte: Protocolo de pesquisa.

* = ANOVA

**= Kruskal-Wallis

Os pacientes que possuem anemia apresentaram uma média altíssima de expressão gênica, apesar disso devido a não homogeneidade dos dados, os resultados não foram estatisticamente significativos. Em relação à dislipidemia a média de expressão dos pacientes foi maior naqueles que não apresentavam a manifestação, porém isoladamente os aumentos de colesterol e triglicerídeos no sangue não teve relação com a expressão do gene ACLY. Esses valores estão melhor representados na **tabela 8**.

Tabela 8 - Relação entre Expressão do gene ACLY com a anemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e perfil nutricional nos pacientes do estudo no ano de 2018 (Belém, PA).

	Média	Desvio Padrão	P
Expressão do gene ACLY x			0.9108**
Anemia			
Sim (6)	58294.5063	96709.7171	
Não (22)	522.0714	768.7334	
Expressão do gene ACLY x			0.6774*
Dislipidemia			
Sim (18)	10872.8602	48902.7839	
Não (10)	20341.6140	48717.7887	
Expressão do gene ACLY x			0.1165**
Dislipidemia Mista			
Sim (8)	29256.0639	81033.1518	
Não (14)	368.1723	789.8377	
Expressão do gene ACLY x			0.2746**
Hipercolesterolemia isolada			
Sim (7)	544.3976	1117.5010	
Não (15)	15692.8094	59232.2404	
Expressão do gene ACLY x			0.5970**
Hipertrigliceridemia isolada			

Sim (7)	191.9471	174.3274
Não (15)	15857.2863	59190.7959

Fonte: Protocolo de pesquisa.

* = ANOVA

**= Kruskaal-Wallis

Tabela 9 - Correlação entre Expressão do gene ACLY com os índices hemantimétricos, valores de colesterol total e triglicerídeo nos pacientes do estudo no ano de 2018 (Belém, PA).

	Coefficiente de spearman	T	P
Expressão do gene ACLY x Tempo de Infecção	0.1595	0.8238	0.4175
Expressão do gene ACLY x Tempo de tratamento	0.1858	0.9644	0.3437
Expressão do gene ACLY x Idade	-0.1496	-0.7717	0.4472
Expressão do gene ACLY x CD4	0.4056	1.4032	0.1908
Expressão do gene ACLY x Hemácias	0.1494	0.7706	0.4479
Expressão do gene ACLY x Hematócrito	0.0096	0.0489	0.9614
Expressão do gene ACLY x Hemoglobina	-0.0200	-0.1021	0.9195
Expressão do gene ACLY x VCM	-0.1354	-0.6966	0.4922
Expressão do gene ACLY x HCM	-0.1281	-0.6584	0.5161

Expressão do gene ACLY x CHCM	0.1365	0.7026	0.4885
Expressão do gene ACLY x Colesterol Total	-0.1623	-0.8387	0.4092
Expressão do gene ACLY x Triglicerídeos	0.1672	0.8649	0.3950

Fonte: Protocolo de pesquisa.

A **tabela 10** mostra a relação entre a expressão do gene ACLY e as classes de esquemas TARVs utilizadas pelos pacientes do estudo, entre elas estão os inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (INNTR), os inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (INTR), os inibidores de protease (IP) e os inibidores de integrase (II). Verificou-se que a média de expressão do gene ACLY nos pacientes que não utilizavam os inibidores de protease eram significativamente maiores em relação aos que utilizavam tal medicação. As demais classes não obtiveram relação estatística.

Tabela 10 - Relação entre Expressão do gene ACLY com esquema de TARV nos pacientes do estudo no ano de 2018 (Belém, PA).

	Média	Desvio Padrão	P
Expressão do gene ACLY x INNTR			0.1213**
Sim (19)	18918.8441	57912.8548	
Não (9)	199.3966	292.4050	
Expressão do gene ACLY x INTR			0.7909*
Sim (27)	13378.8586	48965.8104	
Não (1)	23.4254	0	
Expressão do gene ACLY x IP			0.0473**
Sim (8)	109.7580	122.7538	
Não (20)	18018.7272	56511.7861	
Expressão do gene ACLY x II			0.5925*
Sim (2)	157.7304	189.9361	
Não (26)	13882.1980	49864.2410	

Fonte: Protocolo de pesquisa.

* = ANOVA ** = Kruskal-Wallis

6. DISCUSSÃO:

A amostra dos pacientes do estudo contou com a presença de 28 pacientes, os quais apresentavam uma média de idade de $55,44 \pm 7,41$. (Tabela 1). Dados obtidos na literatura, de Dikshit et. al. (2009), Feitosa & Cabral (2011), Obirikorang & Yeboah (2009) e Daminelli et. al. (2010), encontraram médias de idade de $37,4 \pm 8,5$, $39,4 \pm 10,3$, $38,76 \pm 1,73$ e $38 \pm 7,8$, respectivamente. Divergindo do que foi encontrado.

Atualmente a proporção entre os gêneros de portadores do HIV é considerada semelhante, porém, os mesmos estudos supracitados mostram que a maioria das pessoas infectadas pelo vírus é do sexo masculino (67,5% em Dikshit et. al., 60,2% em Feitosa & Cabral, 72% em Obirikorang & Yeboah), em concordância com a população do presente estudo, onde 64,3% dos pacientes eram do gênero masculino (Gráfico 1).

Em relação às formas de lipodistrofia nosso estudo evidenciou uma maior prevalência da forma mista (78,6%) na população estudada (Gráfico 2). Cabrero et. al. (2010) estudaram a prevalência de alterações lipodistróficas em 965 pacientes, respectivamente, e encontraram que a forma lipoatrófica é a que mais prevalente neles (49,4%). Hendrickson et. al. (2009) e Viskovic (2009) também concordam que a forma lipoatrófica é a mais comum entre as apresentações divergindo do atual estudo.

É importante ratificar que estudos com metodologias semelhantes, os quais tenham pacientes caracterizados com as três formas da síndrome lipodistrófica, são escassos, bem como estudos que relacionam a doença com anemia.

Dos 6 pacientes com anemia analisados, a prevalência de anemia esta distribuída igualmente em relação ao gênero. Este dado discorda tanto do estudo de Gedefaw et. al., no qual 62% das pessoas com anemia são mulheres, quanto com o estudo de Feitosa & Cabral (2011) e Araújo (2014), no qual foram encontrados 60,2% e 65% de pacientes do gênero masculino apresentando anemia.

Os resultados expressos nos gráficos 9, 10 e 11 demonstram que a parte majoritária da população estudada apresenta algum distúrbio metabólico dislipidêmico. O que corrobora os resultados mostrados na literatura. Segundo Lo (2011), o distúrbio dislipidêmico é altamente prevalente entre os indivíduos portadores da infecção crônica do HIV. Estas anormalidades metabólicas são resultado tanto da infecção pelo HIV quanto pelo uso de TARV no tratamento destes pacientes.

Além disso, de acordo com Grunfeld e colaboradores (1992), a dislipidemia possui alta prevalência neste grupo de pacientes tanto com ou sem a terapia antirretroviral. Ratificando a isso, conforme Saves e colaboradores (2003), pacientes portadores de HIV têm risco aumentados para os fatores de risco tradicionais, incluindo entre eles a dislipidemia.

Corroborando a isso, segundo Lo (2011), mesmo na infância, crianças infectadas pelo HIV, que recebem terapia antirretroviral, apresentam níveis de colesterol total e triglicérides maior quando comparados com indivíduos controles da mesma faixa etária. Adicionando a isso, conforme Grunfeld e colaboradores (1992), indivíduos portadores de HIV no estágio de AIDS apresentam níveis elevados de triglicérides e ácidos graxos livres no plasma quando comparados com indivíduos portadores de HIV sem ter atingido o estágio de AIDS.

Ao relacionar a presença de dislipidemia com lipodistrofia em pacientes portadores de HIV, percebe-se que a maioria dos pacientes que apresenta lipodistrofia possui concomitantemente o distúrbio metabólico dislipidêmico. O que é ratificado pela literatura.

Segundo Loonam e Mullen (2012), o conjunto de alterações metabólicas e redistribuição anormal da gordura corporal nestes pacientes é chamado de lipodistrofia do HIV. Além disso, esta enfermidade é resultante da interação entre o uso TARV com a própria infecção e inflamação causadas pelo HIV. De acordo com Giralt, Domingo e Villarroya (2011), a lipodistrofia está associada a inúmeros distúrbios metabólicos, dentre eles a dislipidemia.

Segundo Hadigan e colaboradores (2001), os pacientes com redistribuição da gordura corporal associada ao HIV são mais propensos a desenvolver dislipidemia, devido ao excesso de acúmulo de tecido adiposo visceral e abdominal. Conforme Beraldo e colaboradores (2017), esta associação ocorre devido o adipócito, dependendo de sua localização, apresentar características metabólicas diferentes. Com isso, com a redistribuição da gordura corporal pela lipodistrofia, há o acúmulo de adipócitos principalmente no tecido adiposo visceral e abdominal, áreas em que o este tecido sintetiza e secreta mediadores químicos e citocinas que participam dos mecanismos que levam à dislipidemia.

Ao relacionar idade, tempo de infecção pelo HIV e tempo de uso de TARV com anemia, o presente estudo não encontrou relação entre estas variáveis da população estudada. O que se opõe ao aguardado pela revisão de literatura. Segundo Redig e Berliner (2013), a anemia é uma característica comum das enfermidades associadas ao HIV e tem sido reconhecida como um problema clínico nos pacientes com HIV. De acordo com Belperio e

Rhew (2004), o grau de anemia está correlacionado com a progressão da doença do HIV/SIDA.

Além disso, conforme Redig e Berliner (2013), existem vários fatores que contribuem para a fisiopatologia da anemia observada em pacientes infectados pelo HIV. Primeiro, muitas das infecções oportunistas ou malignidades às quais estes pacientes são susceptíveis podem levar ao quadro de anemia. Adicionando a isso, as deficiências nutricionais, que podem ocorrer nestes pacientes, desempenham papel importante para o desenvolvimento de anemia. Por fim, alguns dos medicamentos atuais utilizados na TARV também tem efeito na hematopoiese e, assim, contribuem para anemia destes pacientes.

Acrescentando a isso, segundo Calis e colaboradores (2010), a fisiopatologia da anemia no HIV inclui efeitos diretos do próprio vírus sobre as células progenitoras hematopoiéticas e responsividade destas à eritropoietina. Segundo Isgro e colaboradores (2008), a infecção pelo HIV pode ter um efeito supressivo direto sobre a complexa cascata de citocinas reguladoras responsáveis por manter a hematopoiese normal, o que leva a uma eritropoiese disfuncional.

Em complemento a isso, de acordo com Tsiakalos (2011), a infecção pelo HIV também pode contribuir para ativação imune aberrante que auxilia a exacerbar a anemia. Isto ocorre pois o mimetismo molecular entre a eritropoietina e a proteína p17 do HIV-1 pode levar à formação de auto-anticorpos contra a eritropoietina endógena em pacientes infectados pelo HIV, o que atenua a resposta fisiológica das citocinas à anemia.

Ademais, conforme Sundell (2010), a replicação viral do HIV diminuída, por conta do uso de TARV é acompanhada pela restauração da hematopoiese normal. De acordo com Constantini e colaboradores (2009), após o início da TARV os níveis de eritropoietina aumentam no soro dos pacientes.

Corroborando a isso, segundo Shet e colaboradores (2009), a TARV parece corrigir a anemia associada ao HIV de forma eficaz. O que pode em parte explicar os resultados deste estudo, já que a população estudada faz de TARV há bastante tempo.

Em relação à idade, segundo Vanasse e Berliner (2010), a anemia é uma característica comum do processo de envelhecimento normal, sendo um reflexo da estimulação das vias

pró-inflamatórias, subjacente às doenças crônicas relacionadas à idade, como as cardiovasculares e doença pulmonar obstrutiva crônica.

Ainda segundo Vanasse e Berliner (2010), este estado pró-inflamatório, com aumento de marcadores associados à inflamação, como IL-1, IL-6 e TNF-alfa, está associado ao envelhecimento da população, por vezes independentemente do estado de saúde do indivíduo, o que o predispõe a uma série de comorbidades, dentre elas a anemia.

Além disso, conforme Hubbard e colaboradores (2008), em idosos a resposta à eritropoietina nas células progenitoras hematopoiéticas se encontra prejudicada, sugerindo que há uma desregulação metabólica no nível molecular, o que favorece o desenvolvimento de anemia desta população.

Quando relacionado à presença de dislipidemia com o tempo de infecção por HIV e o uso de TARV, estudo não verificou relação entre as variáveis, o que vai em oposição ao revisado na literatura. Segundo Friis-Moller e colaboradores (2003), os indivíduos infectados pelo HIV, tratados ou não, têm maior prevalência de dislipidemia.

Conforme Boccara e colaboradores (2013), a infecção pelo HIV, por si só, induz este distúrbio metabólico por mecanismos como alteração do perfil de citocinas, diminuição do clearance lipídico e aumento da síntese hepática de VLDL. Segundo Kelesidis e Currier (2016), a viremia do HIV está associada também à elevação das concentrações plasmáticas de triglicerídeos, o que favorece a ocorrência de dislipidemia

Já em relação à TARV, Friis-Moller e colaboradores (2010) afirmam que há também uma significativa correlação entre o uso da TARV e dislipidemia, por conta de alteração do metabolismo lipídico. De acordo com Barbaro (2006), os regimes de TARV, principalmente aqueles que envolvem o uso de inibidores da protease, têm demonstrado causar significativas mudanças metabólicas nos pacientes infectados pelo HIV, sendo uma destas a dislipidemia.

Ainda segundo Barbaro (2006), o desenvolvimento de alterações metabólicas relacionado à TARV é complexo e inúmeros fatores está envolvidos, incluindo efeitos diretos da TARV no metabolismo lipídico, na função celular adipocitária e nas mitocôndrias. Conforme Carr e colaboradores (1998), os inibidores de protease inibem a síntese da CRABP-1 modificada, mediada pelo citocromo P450 e ativada pelo peroxissoma do tipo gama receptor. Esta inibição resulta no aumento da taxa de apoptose dos adipócitos e redução da

taxa de pré-adipócitos que se diferenciam em adipócitos, com o efeito final da diminuição do armazenamento de triglicerídeos e aumento da liberação lipídica.

Além disso, também segundo Carr e colaboradores (1998), um mecanismo adicional seria o prejuízo que os inibidores de protease ocasionariam a função hepática na captação de quilomícrons e clearance de triglicerídeos endoteliais, resultando em hiperlipidemia.

Ao relacionar a presença de dislipidemia com a idade da população estudada, este estudo verificou que também não há relação entre ambas as variáveis, o que se opõe ao que foi revisado na literatura. Segundo Ferrara e Barrett-Connor (1997), após os 20 anos de idade, as concentrações de colesterol LDL aumentam progressivamente em homens e mulheres. Em relação às mulheres, o período da menopausa inúmeras vezes implica um aumento adicional dos valores de colesterol LDL e um decréscimo nos valores do colesterol HDL.

Além disso, conforme Gobal e Mehta (2010), as concentrações de triglicerídeos crescem progressivamente em homens, atingindo valores de pico entre 40 e 50 anos de idade. Já nas mulheres, estas concentrações também aumentam ao longo da vida e são maiores naquelas que utilizam estrogênios.

Em complemento a isso, de acordo com Le Couteur e colaboradores (2007), um mecanismo que poderia explicar os problemas no metabolismo lipídico associados à idade é a pseudocapilarização da disfunção das células endoteliais hepáticas sinusoidais. Este fenômeno fisiológico tem sido descrito em seres humanos idosos. Este acontecimento ocasiona a redução da endocitose, aumento da adesão de leucócitos, diminuição da perfusão hepática e potencialmente afeta a passagem de quilomícrons remanescentes para os hepatócitos.

Ao relacionar os índices hematimétricos com a anemia, este estudo verificou uma relação significativa entre os valores da hemoglobina e do hematócrito com a presença da anemia. O que é corroborado pela literatura e justifica o porquê deste estudo ter usado os níveis de hemoglobina para definir a presença ou não de anemia.

A anemia é uma condição na qual o número de glóbulos vermelhos, conseqüentemente sua capacidade de transporte de oxigênio, é insuficiente para atender as necessidades fisiológicas do corpo. (World Health Organization, 2017)

Ratificando a isso, de acordo com o Ministério da Saúde (2014), a anemia é definida por valores de hemoglobina sanguínea abaixo do normal para idade e gênero. Estes valores

para a população feminina adulta seriam abaixo de 12 g/dL, já para a população masculina adulta seriam abaixo de 13 g/dL.

Ademais, apesar da anemia ser mais frequentemente avaliada em nível populacional por meio da dosagem dos valores de hemoglobina sanguínea. Esta enfermidade também pode ser diagnosticada, embora com menor frequência, com utilização do hematócrito, volume celular médio e contagem de reticulócitos no sangue. (World Health Organization, 2017).

Ao correlacionar a expressão gênica do ACLY com a idade do indivíduo, o tempo de infecção pelo HIV e tempo de uso de TARV no tratamento de tal enfermidade, este estudo não encontrou correlação estas variáveis.

No momento em que este estudo realizou pesquisa na literatura acerca deste tema, notou-se que há escassez de artigos o abordando, não tendo artigos que definam com clareza a correlação entre estas variáveis.

Reiterando a importância da realização de estudos posteriores para melhor avaliação desta correlação, na medida em que tanto a expressão gênica do ACLY quanto a idade, o tempo de infecção e tratamento do HIV são variáveis, como foi e será visto neste trabalho, que interferem na via metabólica dos lipídeos.

A partir do momento que esta correlação for melhor estudada, elucidará com maior clareza se a via do ACLY é um mecanismo adicional no qual tanto o processo de envelhecimento, quanto o HIV e o uso de TARV interferem no metabolismo lipídico e, conseqüentemente, na ocorrência de dislipidemia nestes indivíduos.

Além disso, ao correlacionar as principais classes de TARV presentes no estudo (INNTR, INTR, IP e II) com os valores da expressão gênica, este estudo evidenciou que os indivíduos que não usavam os IP no esquema de tratamento apresentavam média de expressão gênica significativamente maior do que os utilizavam os IP no seu esquema de tratamento. Já as demais classes não obtiveram relação significativa.

Neste momento, reitera-se novamente a escassez de artigos abordando tal tema, não possuindo artigos que elucidem com clarividência a correlação entre estas variáveis. O que ratifica a importância de estudos subsequentes para avaliação mais apurada da correlação entre estas variáveis. Com isso, será melhor esclarecido este aumento da expressão do ACLY em indivíduos não usuários de IP no esquema de TARV.

Porém com estes dados, sugere-se a hipótese que a via do ACLY não esteja entre os mecanismos que os IP ocasionam dislipidemia e lipodistrofia em seus usuários. Considerando esta mesma hipótese também para as demais classes de TARV utilizadas no estudo, na medida em que não houve relação entre o uso destas e os valores da expressão gênica do ACLY.

Ao correlacionar a expressão gênica do ACLY com os valores do número de hemácias, hematócrito, hemoglobina e índices hematimétricos (VCM, HCM e CHCM) da população estudada, este estudo não encontrou correlação entre estas variáveis.

Já ao correlacionar os valores da expressão gênica do ACLY com a presença de anemia em pacientes portadores de HIV, este estudo não encontrou uma correlação significativa entre estes, possivelmente por causa da não homogeneidade dos dados, porém evidenciou que os pacientes que possuem anemia apresentaram uma média altíssima de expressão gênica do ACLY, o que de certa forma vai de contra o esperado pela revisão de literatura.

Quando pesquisado na literatura, este estudo evidenciou que há escassez de artigos abordando este tema e nas poucas vezes que este assunto é abordado é relacionado à pacientes portadores de neoplasias. Ratificando a importância de serem feitos estudos subsequentes para avaliar melhor a correlação entre a expressão gênica do ACLY com a presença de anemia e com as outras variáveis supracitadas tanto em indivíduos sãos quanto diagnosticados com o vírus HIV.

Segundo Maia e colaboradores (2013), o aumento da expressão do ACLY está relacionado ao crescimento do número de eritrócitos, o que sugere que a expressão deste gene participa de alguma forma do processo de hematopoiese. Corroborando a isso, de acordo com Hatzivassiliou (2005), o aumento da expressão gênica do ACLY resulta no aumento e estabilização do número de hemácias. Em relação aos dados evidenciados no estudo, uma hipótese para a expressão gênica do ACLY estar muito elevada no pacientes com anemia seria uma tentativa de resposta do organismo destes indivíduos com o intuito de contrabalancear o processo de anemia.

Ao relacionar os valores da expressão gênica do ACLY com a presença de dislipidemia em pacientes portadores de HIV, este estudo encontrou uma relação não significativa. Pelo fato deste estudo ter achado uma relação não significativa, isto vai de

contra ao que foi revisado na literatura. Como será explanado abaixo nos tópicos referentes à relação da expressão gênica do ACLY com os níveis de colesterol e triglicérides destes pacientes.

No entanto, pelo fato de ter apresentado uma tendência do ACLY estar relacionado com a dislipidemia, reitera a importância de serem realizados estudos subsequentes sobre este tema, para elucidar com mais clareza a real relação entre a expressão gênica do ACLY com a presença de dislipidemia em pacientes portadores de HIV.

Ao correlacionar os valores da expressão gênica da ACLY com os de colesterol total dos indivíduos estudados, este estudo não encontrou correlação entre os valores supracitados. O que vai contra o esperado pelo revisado na literatura. Segundo Filippov, Pinkosky e Newton (2014), a ACLY é uma enzima extra-mitochondrial que atua catalisando a clivagem do citrato derivado da mitocôndria para acetil-CoA citosólico e oxaloacetato. Este acetil-CoA atuará como substrato para síntese de colesterol e ácidos graxos.

Ratificando isso, de acordo com Ameer e colaboradores (2014), a ACLY liga o metabolismo energético dos carboidratos à produção de ácidos graxos por meio da catalisação da síntese de acetil CoA, que é o substrato fundamental para biossíntese tanto dos ácidos graxos como do colesterol. Desta maneira, a ACLY possui função central na coordenação do metabolismo de glicose e lipídeos.

Segundo Kastelein (2003), no estado lipogênico, a expressão da ACLY se encontra elevada, devido a este papel de elo crítico entre a glicólise e a síntese de lipídeos. Adicionando a isso, segundo Pinkosky e colaboradores (2013), a inibição da ACLY resulta na inibição da síntese de ácidos graxos, triglicérides, ésteres de colesterol e secreção de VLDL.

Digno de nota que grande parte da população estudada utiliza hipolipemiantes, como as estatinas, há algum tempo, o que resulta na diminuição dos seus valores de colesterol total.

Ao correlacionar os valores da expressão gênica da ACLY com os de triglicérides da população estudada, este estudo não encontrou correlação entre os valores acima. O que vai contra o esperado pelo revisado na literatura. Segundo Chypre e colaboradores (2012), ACLY atua convertendo o citrato originado do ciclo de Krebs em acetil-CoA, que participa da primeira etapa da lipidogênese.

Em complemento a isso, Segundo Mercier e colaboradores (2013), a ACLY é a principal enzima responsável pela síntese de acetil-CoA no citosol, que então será substrato para formação de malonil-CoA, o qual é primeiro produto da biossíntese de ácidos graxos.

Além disso, segundo Pearce (1998), devido à acetil-CoA ser um precursor tanto para síntese dos esteróis quanto dos ácidos graxos, a inibição de ACLY resulta na diminuição dos níveis plasmáticos de colesterol e triglicerídeos. Em relação à redução dos níveis de triglicerídeos séricos, a razão para isso está relacionada à diminuição dos níveis de malonil-CoA, intermediário chave na via de síntese de ácidos graxos.

Digno de nota que a maioria dos indivíduos do estudo utiliza hipolipemiantes, da classe dos fibratos, há algum tempo, o que implica na redução dos seus valores de triglicerídeos.

7. CONCLUSÃO

Dos pacientes estudados, 21,4% apresentaram anemia, ao relacionar com a idade, tempo de infecção pelo HIV e tempo de uso de TARV, o presente estudo não encontrou relação dessas variáveis com a anemia na população estudada. Quando relacionado à presença de dislipidemia com o tempo de infecção pelo HIV e o uso de TARV, este estudo não verificou relação entre as variáveis, porém, indivíduos infectados pelo HIV e em tratamento tem maior prevalência de dislipidemia segundo a literatura. Ao correlacionar a expressão gênica do ACLY com, a idade do indivíduo, tempo de infecção, tempo de uso de TARV e de maneira geral o uso de alguns anti retrovirais, este estudo não encontrou correlação com essas variáveis, somado a isso existe uma escassez de artigos que definam com clareza a correlação dessas variáveis. A expressão gênica do ACLY com os valores dos índices hemantimétricos da população estudada, não foi encontrado nada significativo. Ao relacionar os valores do ACLY com a presença de dislipidemia nos pacientes portadores de HIV, este estudo não encontrou tendência estatística entre os resultados. Verificou-se que a média de expressão do gene ACLY nos pacientes que não utilizavam os inibidores de protease eram significativamente maiores em relação aos que utilizavam tal medicação. As demais classes não obtiveram relação estatística.

8. REFERÊNCIAS:

ADETIFA, I.M. *et al.* Haematological abnormalities associated with pediatric HIV/AIDS in Lagos. **Annals of Tropical Paediatrics**. 26(2), p. 121-5, 2006. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16709330>>.

AGHAZADEH, M. *et al.* Elevated dihydrotestosterone is associated with testosterone-induced erythrocytosis. **Journal of Urology**. Vol 194. N 1. P 160-165. 2015. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25596360>>.

ALVES, L. A. G. B. *et al.* Prevalência de alterações hematológicas em mulheres com HIV/AIDS assistidas em serviço especializado: relato de série de casos. **Revista da AMRIGS**. Vol 55. N 4. P 324-326. 2011. Disponível em <<http://tinyurl.com/zsudjdk>>.

AMBLER, K. L. S. *et al.* Clinical features, treatment, and outcome of HIV-associated immune thrombocytopenia in the HAART era. **Advances in hematology**. Vol 2012. 2012. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1155/2012/910954>>.

AMEER F, SCANDIUZZI L, HASNAIN S, et al. De novo lipogenesis in health and disease. **Metabolism**. 2014;63:895–902.

ARAÚJO, M. M.; COSTA, S. H. Alterações hematológicas em pacientes portadores de infecção pelo vírus HIV. **Estudos**. Vol 41. N 3. P 559-565, 2014. Disponível em <<http://seer.ucg.br/index.php/estudos/article/view/3603/2103>>.

BACHMAN, E. *et al.* Testosterone induces erythrocytosis via increased erythropoietin and suppressed hepcidin: evidence for a new erythropoietin/hemoglobina set point. **Journal of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences**. Vol 69. N 6. P 725-735. 2014. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24158761>>.

BACHOU, H. *et al.* Severe malnutrition with and without HIV-1 infection in hospitalized children in Kampala, Uganda: differences in clinical features, haematological findings and CD4+ cell counts. **Nutrition Journal**. Vol. 5. N. 27. 2006. Disponível em <<http://www.nutritionj.com/content/pdf/1475-2891-5-27.pdf>>.

BARBARO G. Metabolic and Cardiovascular Complications of Highly Active Antiretroviral Therapy for HIV Infection. **Current HIV Research**, vol 4, 2006.

BECKNER ME, FELLOWS-MAYLE W, ZHANG Z, AGOSTINO NR, KANT J A., DAY BW, et al. Identification of ATP citrate lyase as a positive regulator of glycolytic function in glioblastomas. *Int J Cancer*. 2010;126:2282–95.

BEGGS, L. A. *et al.* Testosterone alters iron metabolism and stimulates red blood cell production independently of dihydrotestosterone. **American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism**. Vol 307. N 5. P 456-461. 2014. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25074984>>.

BELPERIO PS, RHEW DC. Prevalence and outcomes of anemia in individuals with human immunodeficiency virus: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116 Suppl 7A:27S-43S.

BERALDO R.A.; SANTOS A.P; GUIMARÃES M.P. *et al.* Redistribuição de gordura corporal e alterações no metabolismo de lipídeos e glicose em pessoas vivendo com HIV/AIDS. *Rev Bras Epidemiol*. Jul-Set. p 526-536. 2017

BERNAL, F. *et al.* Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes que inician o cabian terapia anti-retroviral. **Revista Chilena de Infectologia**. Vol 30. N 5. P 507-512. 2013. Disponível em <<http://ref.scielo.org/p9kjcjg>>.

BHASIN S. Distúrbios testiculares. IN: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS,. **Williams: Tratado de Endocrinologia**. Elsevier, 11^a ed., 2010, 1560p.

BLOCH, M. *et al.* Efficacy, safety and pharmacokinetics of MPC-4326 (bevirimat dimeglumine) 200mg BID and 300mg BID monotherapy administered for 14 days in subjects with HIV-1 infection. 49th ICAAC 2009; San Francisco. Abstract H-1230.

BOCCARA F, LANG S, MEULEMAN C, et al. HIV and coronary heart disease: time for a better understanding. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(5):511–23. [PubMed: 23369416]

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Normas de pesquisa envolvendo seres humanos**. (Resolução 466/12 e outras). Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. **Guia de Prevenção das DST/AIDS e Cidadania para Homossexuais**. Brasília: MS. 2008. Disponível em <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manHSH01.pdf>>.

BRASIL. Portaria GM Nº 1271 de 06 de Junho de 2014. Define a lista nacional de notificação compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde públicos e privados em todo o território nacional. **Ministério da Saúde**. Brasília – DF. 06 jun 2014. Disponível em <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271_06_06_2014.html>.

BURKES RL, COHEN H, KRAILO M, SINOW RM, CARMEL R. Low seru cobalamin levels occur frequently in the acquired immunodeficiency syndrome and related disorders. **European Journal of Haematology**. 1987; 38(2):141-7.

BURTON A. Enfuvirtide approved for defusing HIV. **The Lancet Infectious Diseases**, 2003;3:260

BUTI, S.; SIKOKIS, A. Drug-induced megaloblastic anemia. **New England Journal of Medicine**. Vol 374. N 7. P 696-697. 2016. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26886541>>.

CABRERO, E. *et al.* Prevalence and impact of body physical changes in HIV patients treated with highly active antiretroviral therapy: results from a study on patient and physician perceptions. **AIDS PATIENT CARE and STDs**. Vol 24. N. 1. 2010. Disponível em <<http://online.liebertpub.com/doi/pdfplus/10.1089/apc.2009.0191>>.

CALIS JC, PHIRI KS, VET RJ, et al. Erythropoiesis in HIV-infected and uninfected Malawian children with severe anemia. *AIDS*.2010;24(18):2883-2887.

CARR A, SAMARAS K, BURTON S, LAW M, FREUND J, CHISHOLM DJ, COOPER DA. (1998). A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 12: F51-F58.

CARR A, SAMARAS K, CHISHOLM DJ, COOPER DA. (1998). Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 351: 1881-1883.

CARR, A. *et. al.* Na objective case definition of lipodystrophy in HIV- infected adults: a case-control study. **Lancet**. Vol 361. N 9539. P 726-35. 2003. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12620736>>.

CARVALHO, L. G. *et. al.* Evaluation of thyroid function and autoimmunity in HIV-infected women. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. Vol 57. N 6. P 450-456. 2013. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24030185>>.

CASTRO, L. R. **Estado nutricional em pacientes HIV positivos anêmicos atendidos no hospital de clínicas de Porto Alegre**. Porto Alegre. 2003. 53 f. Dissertação (Mestrado em ciências médicas) – Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. 2003.

CASTRO, L. R. Estado Nutricional em Pacientes HIV positivos anêmicos atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. 2003, 53f. Programa de pos-graduação em gastroenterologia e ciências aplicadas à gastroenterologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

CAVALVANTI, A. M. S. **Resistência secundária aos antirretrovirais em indivíduos com AIDS e prevalência de sub-tipos do HIV-1 no nordeste do Brasil: 2002 a 2004**. 2005. 75 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife. 2005.

CHYPRE , M. , N. ZAIDI , AND K. SMANS . 2012 . ATP-citrate lyase: a minireview. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **422** : 1 – 4 .

CHYPRE M, ZAIDI N, SMANS K. ATP-citrate lyase: A mini-review. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;422(1):1–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.04.144>

COSTANTINI A, GIULIODORO S, BUTINI L, SILVESTRI G, LEONI P, MONTRONI M. Abnormalities of erythropoiesis during HIV-1 disease: a longitudinal analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(1):70-74.

COUSSIRAT, C. *et. al.* Vitaminas B12, B6, B9 e homocisteína e sua relação com a massa óssea em idosos. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. Vol 15. N 3, p 577-585. 2012. Disponível em < <http://ref.scielo.org/nv8bw6>>.

CURTI, M. L. R.; ALMEIDA, L. B.; JAIME, P. C. Evolução dos parâmetros antropométricos em portadores do vírus da imunodeficiência humana ou com síndrome da imunodeficiência adquirida: um estudo prospectivo. **Revista de Nutrição Campinas**. Vol 23. N 1. P 57-64. 2010. Disponível em <<http://ref.scielo.org/222t7x>>.

DA SILVA, C. L. M. **Associação entre infecção pelo HIV e anemia – revisão de literatura**. Bahia, 2012. 30 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Faculdade de Medicina da Bahia. Universidade Federal da Bahia. Bahia, 2012.

DAMINELLI, E. N.; TRITINGER, A.; SPADA, C. Alterações hematológicas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana submetido à terapia antirretroviral com e sem inibidor de protease. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Vol 32. P 3-4. 2010. Disponível em <<http://ref.scielo.org/cg65zx>>.

DANGOUR, A. D. *et. al.* Effects of vitamin B12 supplementation on neurologic and cognitive function in older people: a randomized controlled trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**. Vol 102. P 639-47. 2015. Disponível em <<http://ajcn.nutrition.org/content/early/2015/07/01/ajcn.115.110775>>.

DIKSHIT, B.; WANCHU, A.; SACHDEVA, R.K.; SHAMA, A.; DAS, R. Profile of hematological abnormalities of indian HIV infected individuals. **BMC Blood Disorders**. Vol 9. N 5. Ago 2009. Disponível em <<http://www.biomedcentral.com/1471-2326/9/5>>.

DOURADO, I. *et. al.* Tendências da epidemia de AIDS no Brasil após a terapia antirretroviral. **Revista de Saúde Pública**. Vol 40 suppl. 2006. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102006000800003>.

EZEONWU, B. U. *et. al.* Prevalence of hematological abnormalities and malnutrition in HIV-infected under five children in Enugu. **Nigerian Journal of Clinical Practice**. Vol 17. N 3. P 303-308. 2014. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24714007>>.

FAILACE, Renato. Hemograma: manual de interpretação. Artmed, 2003.

FEITOSA, S. M. C.; CABRAL, P. C. Anemia em pacientes HIV-positivos atendidos em um hospital universitário de Pernambuco – Nordeste do Brasil. **DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**. Vol. 23. N 2. P 69-75. 2011. Disponível em <<http://pesquisa.bvs.br/brasil/resource/en/lil-611888>>.

FERRARA, A. AND BARRETT-CONNOR, S.J. (1997) Total LDL and HDL cholesterol decrease with age in older men and women. The Rancho Bernardo Study 1984_1994. *Circulation* 96: 37_43.

FERRAZ, T. L. B. **HIV/AIDS**: Evolução histórica, aspectos psicoemocionais da convivência com a doença e a participação do farmacêutico na adesão ao tratamento. In: 8ª Mostra Acadêmica UNIMEP. 2010. Universidade Metodista de Piracicaba, 2010.

FILIPPO S, PINKOSKY S L, NEWTON R S. LDL-cholesterol reduction in patients with hypercholesterolemia by modulation of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase. Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins, 2014.

FRIIS-MOLLER N, THIEBAUT R, REISS P, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010; 17(5):491–501. [PubMed: 20543702]

FRIIS-MOLLER N, WEBER R, REISS P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients– association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS.* 2003; 17(8):1179–93. [PubMed: 12819520]

GALLO, R. C.; MONTAGNIER, L. The Discovery of HIV as the cause of AIDS. **New England Journal of Medicine.** Vol 349. N 24. 2003. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14668451>>.

GARCIA, G. *et. al.* Homocisteína, folato e vitamina B12 em pacientes colombianos portadores de coronariopatia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** Vol 89. N 2. P 79-85. 2007. Disponível em <<http://ref.scielo.org/53z9d8>>.

GEDEFW, L. *et. al.* Anemia and risk factors in HAART naïve and HAART experienced HIV positive persons in South West Ethiopia: a comparative study. **PLoS One.** Vol 16. N 8. P 8. 2013. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23977253>>.

GIORGIO F, LAVIOLA L, ERIKSSON JW. Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from in vivo and in vitro studies. *Acta Physiol Scand* 2005; 183(1): 13-30. DOI: 10.1111/j.1365-201X.2004.01385.

GIRALT M, DOMINGO P, VILLARROYA F. Adipose tissue biology and HIV-infection. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(3): 487-99. DOI: 10.1016/j.beem.2010.12.001

GOBAL F A; MEHTA J L. Management of dyslipidemia in the elderly population. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 2010

GRIBBLE AD, IFE RJ, SHAW A, et al. ATP-citrate lyase as a target for hypolipidemic intervention. 2. Synthesis and evaluation of (3R,5S)-omega-substituted-3-carboxy-3, 5-dihydroxyalkanoic acids and their gamma-lactone prodrugs as inhibitors of the enzyme in vitro and in vivo. *J Med Chem*

GRINSPOON, S.; CARR, A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. **New England Journal of Medicine**. Vol 352. N 1. P 48-62. 2005. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15635112>>.

GROOT PHE, PEARCE NJ, GRIBBLE AD. ATP-citrate lyase: a potential target for hypolipidemic intervention. *Curr Med Chem Immunol Endocr Metab Agents*. 2003;3:211–7. Review of the role of ACL in lipogenesis.

GRUNFELD C, PANG M, DOERRLER W, et al. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 74:1045–1052. [PubMed: 1373735]

GUIMARÃES, M. M. M. *et. al.* Distribuição da gordura corporal e perfis lipídico e glicêmico de pacientes infectados pelo HIV. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. Vol 51. N 1. 2007. Disponível em <<http://ref.scielo.org/6ckv7z>>.

HADIGAN C, MEIGS J, CORCORAN C, et al. **HIV/AIDS MAJOR ARTICLE**: metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency

virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis*. 2001; 32:130–139.10.1086/317541 [PubMed: 11118392]

HATZIVASSILIOU G, ZHAO F, BAUER DE, ANDREADIS C, SHAW AN, DHANAK D, et al. ATP citrate lyase inhibition can suppress tumor cell growth. *Cancer Cell*. 2005;8(October):311–21

HENDRICKSON, S. L. *et al.* Mitochondrial DNA haplogroups influence lipodystrophy after highly active anti-retroviral therapy. **Journal of Acquired Deficiency Syndrome**. Vol 51. N. 2. P. 111-116. 2009. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339895>>.

HISTÓRIA da AIDS. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/pagina/historia-da-aids>>. Acesso em 9 de março de 2016.

HUBBARD RE, SINEAD O'MAHONY M, WOODHOUSE KW. Erythropoietin and anemia in aging and frailty. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(11):2164-2165.

ISGRO A, LETI W, DE SANTIS W, et al. Altered clonogenic capability and stromal cell function characterize bone marrow of HIV-infected subjects with low CD4₊ T cell counts despite viral suppression during HAART. *Clin Infect Dis*. 2008;46(12): 1902-1910.

JIMÉNEZ-EXPÓSITO, M. J. *et al.* Effect of malabsorption on nutritional status and resting energy expenditure in HIV-infected patients. **AIDS** 1998;12(15):1965-72.

KASTELEIN JJ. The future of lipid-lowering therapy: the big picture. *Neth J Med*

KELESIDIS T, CURRIER J S. Dyslipidemia and Cardiovascular Risk in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Author manuscript; 2016.

KILMAS, N.; KONERU, A. O.; FLETCHER, M. A. Overview of HIV. **Psychosomatic Medicine**. Vol 70. N 5. P 523-530. 2008. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18541903>>.

KOEPPEN, B. M. & STANTON, B. A. Berne & Levy: Fisiologia, 6ª ed., Ed. Elsevier, Rio de Janeiro, RJ. 2009.

LADEIRA, P. O. C.; SILVA, D. C. G. Estado nutricional e perfil alimentar de pacientes assistidos pelo programa de DST/AIDS e hepatites virais de um centro de saúde de Itaperuna-RJ. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**. Vol 24. N 1. P 1-3. 2012. Disponível em < <http://tinyurl.com/zz28fgx>>.

LE COUTEUR, D.G., COGGER, V.C., MCCUSKEY, R.S., DECABO, R., SMEDSROD, B. AND SORENSEN, K.K. (2007) Age-related changes in the liver sinusoidal endothelium: a mechanism for dyslipidemia. *Ann NY Acad Sci* 1114: 79_87.

LEITE, O. H. M. Alterações hematológicas associadas a infecção pelo HIV, ainda um problema? **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Vol 32. N 1. P 3-4. 2010. Disponível em <<http://ref.scielo.org/s7x5jr>>.

LICHTENSTEIN, K. A. Redefining lipodystrophy syndrome: risks and impact on clinical decision making. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome**. Vol 39. N 4. P 395-400. 2005. Disponível em < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16010159>>.

LIMA, D. G. L. *et. al.* Fatores determinantes para modificações da terapia antirretroviral inicial. **Revista da Associação Médica Brasileira**. Vol 58. N 2. P 222-228. 2012. Disponível em <<http://ref.scielo.org/zm8b7k>>.

LO J. Dyslipidemia and lipid management in HIV-infected patients. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011.

LOONAM CR, MULLEN A. Nutrition and the HIV-associated lipodystrophy syndrome. *Nutr Res Rev* 2012; 25(2): 267-87. DOI: 10.1017/S0954422411000138

LOPES, A. R *et. al.* Boas práticas de farmácia hospitalar no âmbito da infecção VIH/SIDA. Ministério da Saúde, 2008.

LUDER, E.; GODFREY, E.; GODBOLD, J.; SIMPSON, D. M. Assessment o nutritional, clinical, and immunologic status of HIV-infected, innercit patients with multiple risk factors. **The Journal of American Dietetic Association**. N 95. Vol. 6. P 655-60. 1995.

MAIA A.L.; RAMOS I.B.; SARMENTO C.S. *et al.* Expressão do gene ATP citrato liase (ACLY) como indicador de eritropoiese e resposta ao tratamento com mesilato de imatinibe em pacientes com leucemia mieloide crônica. 2013

MERCIER A B, RUDKOWSKA I, LEMIEUX S et al. Polymorphisms, de novo lipogenesis, and plasma

MIGITA T, NARITA T, NOMURA K, MIYAGI E, INAZUKA F, MATSUURA M, et al. ATP citrate lyase: Activation and therapeutic implications in non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2008;68:8547–54.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Anemia por deficiência de ferro. 2014.

O'BRIEN, K. *et. al.* Effectiveness of aerobic exercise in adults living with HIV/AIDS: systematic review. **Medicine & Science in Sports & Exercise.** Vol 36. N. 10. P 1659-66. 2004. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15595284>>.

OBIRIKORANG, C.; YEBOAH, F. A. Blood haemoglobin measurement as a predictive indicator for the progression of HIV/AIDS in resource-limited setting. **Journal of Biomedical Science.** 16:102. 2009. Disponível em <<http://www.jbiomedsci.com/content/16/1/102>>.

OLIVEIRA, O. C. A.; OLIVEIRA, R. A.; SOUZA, L. R. Impacto do tratamento antirretroviral na ocorrência de macrocitose em pacientes com HIV/AIDS do município de Maringá, estado do Paraná. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** Vol 44. N 1. P 35-39. 2010. Disponível em <<http://ref.scielo.org/5xs7y2>>.

OLIVEIRA, O. M. V. *et. al.* Perfil nutricional e fatores de risco para obesidade central de pessoas que vivem com HIV/AIDS. **Comunicação em Ciências da Saúde.** Vol 19. N 4. P 305-314. 2008. Disponível em <http://www.escs.edu.br/pesquisa/revista/2008Vol19_4art08perfil.pdf>.

PANIZ, C. *et. al.* Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.** Vol 41. N 5. P. 323-34. 2005. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v41n5/a07v41n5.pdf>>.

PEARCE N J, YATES J W, BERKHOUT T A et al. The role of ATP citrate-lyase in the metabolic regulation of plasma lipids: Hypolipidaemic effects of SB-204990, a lactone prodrug of the potent ATP citrate-lyase inhibitor SB-201076. *Biochem J,* 1998.

PINKOSKY SL, FILIPPOV S, SRIVASTAVA RA, et al. AMP-activated protein kinase and ATP-citrate lyase are two distinct molecular targets for ETC-1002, a novel small molecule regulator of lipid and carbohydrate metabolism. *J Lipid Res.* 2013;54:134–51

PONTE, C. M. M.; GURGEL, M. H. C.; MONTENEGRO JR, R. M. Disfunção do eixo gonadotrófico em homens com infecção pelo HIV/AIDS. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.** Vol 53. N 8. 2009. Disponível em <<http://ref.scielo.org/rmbhm5>>.

PRICE, J.; SHAARBAF, R.; WOOD, L. Sunitinib causes macrocytosis in patients with advanced renal cell carcinoma. **Current Oncology.** Vol 17. N 2. P 30-33. 2010. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404975>>.

REDIG A J, BERLINER N. Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia in 2013. HIV in hematology: what's new?. American Society of hematology

RIERA, N. E. *et al.* Ant leukocyte antibodies as a consequence o HIV infection in HIV+ individuals. **Immunology Letters.** Vol. 33. N 1. P:99-104. 1992.

RINI, B. I. *et al.* Sunitinib-induced macrocytosis in patients with metastatic renal cell carcinoma. **Cancer.** Vol 113. N 6. P 1309-1314. 2008. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18618496>>.

RIQUE, J.; SILVA, M. D. P. Estudo da subnotificação dos casos de AIDS em Alagoas (Brasil), 1999-2005. **Ciências & Saúde Coletiva.** Vol 16. N 2. P 599-693. 2011. <<http://ref.scielo.org/wx4bwh>>.

SAVES M, CHENE G, DUCIMETIERE P, et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis.* 2003; 37:292–298. [PubMed: 12856222]

SCHALLIER, D. *et al.* Tyrosine kinase inhibitor-induced macrocytosis. **Anticancer Research.** Vol 29. N 12. P 5225-5228. 2009. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20044640>>.

SEPKOWITZ, K. A. AIDS – the first 20 years. **New England Journal of Medicine**. Vol 344. N 23. P 1764-72. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11396444>>.

SHET A, MEHTA S, RAJAGOPALAN N, et al. Anemia and growth failure among HIV-infected children in India: a retrospective analysis. *BMC Pediatr*. 2009;9:37.

SILVA, M. C. A.; BURGOS, M. G. P. A.; SILVA, R. A. Alterações nutricionais e metabólicas em pacientes com AIDS em uso de terapia antirretroviral. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**. Vol 22. N 3. P 118-122. 2010. Disponível em <<http://www.dst.uff.br/revista22-3-2010/Alteracoes%20nutricionais%20e%20metabolicas.pdf>>.

SILVEIRA, M. R. *et. al.* Correlação entre obesidade, adipocinas e sistema imunológico. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**. Vol 11. N 4. P 466-472. 2009. Disponível em <<http://tinyurl.com/h9uclv5>>.

SMITH, C. J.; LEVY, I.; SABIN, C. A. *et. al.* Cardiovascular disease risk factors and antiretroviral therapy in an HIV-positive UK population. **HIV Medicine**. Vol. 5. P:88-92. 2004.

SOARES, F. M. G. *et. al.* Lipoatrofia facial associada ao HIV/AIDS: do advento aos conhecimentos atuais. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Vol 86. N 5. 2011. Disponível em <<http://ref.scielo.org/mjjdnj>>.

Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:271-275

SOSA, N. Avances en VIH/SIDA y complicaciones de la terapia antirretroviral. **Acta Medica Colombiana**. Vol 32. N 3. P 174-176. 2007. Disponível em <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482007000300016>.

SOUSA, L. M. O.; PINHEIRO, R. S. Óbitos e internações por tuberculose não notificados no município do Rio de Janeiro. **Revista de Saúde Pública**. Vol 45. N 1. P: 31-39. 2011. Disponível em <<http://ref.scielo.org/bb44ps>>.

SOUZA, J.; STORPIRTIS, S. Atividade anti-retroviral e propriedades farmacocinéticas da associação entre lamivudina e zidovudina. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. Vol 40. N 1. 2004. Disponível em <<http://ref.scielo.org/k4y3pz>>.

SUNDELL IB, HALDER R, ZHANG M, MARICIC I, KOKA PS, KUMAR V. Sulfatide administration leads to inhibition of HIV-1 replication and enhanced hematopoiesis. *J Stem Cells*. 2010;5(1):33-42.

SWITZERLAND. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). **Fast Track: Ending the AIDS epidemic by 2030**. Switzerland: UNAIDS. 2014. Disponível em <http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2686_WAD2014report_en.pdf>.

SWITZERLAND. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). **How AIDS changed everything: MDG 6: 15 years, 15 lessons of hope from the AIDS response**. Switzerland: UNAIDS. 2015. Disponível em <http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/MDG6Report_en.pdf>.

SWITZERLAND. World Health Organization (WHO). Who library cataloguing-in-publication data. **Accelerating progress in HIV, tuberculosis, malaria, hepatitis and neglected tropical diseases: A new agenda for 2016-2030**. Switzerland: WHO. 2015. Disponível em <<http://www.who.int/about/structure/organigram/htm/progress-hiv-tb-malaria-ntd/en/>>.

THIÉBAUT, R. *et al.* Lipodystrophy, metabolic disorders, and human Immunodeficiency virus infection. Aquitaine Cohort, France, 1999. Groupe d'Epidémiologie Clinique du Syndrome d'Immunodeficiência Acquisida em Aquitaine. **Clinical Infectious Diseases**. Vol 31. N 6. P 1482-7. 2000. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11096016>>.

triglyceride response following fish oil supplementation. *Journal of Lipid Research*. Volume 54, 2013

TSIAKALOS A, ROUTSIAS JG, KORDOSSIS T, MOUTSOPOULOS HM, TZIOUFAS AG, SIPSAS NV. Fine epitope specificity of antierythropoietin antibodies reveals molecular mimicry with HIV-1 p17 protein: a pathogenetic mechanism for HIV-1-related anemia. *J Infect Dis*. 2011;204(6):902-911.

VALENTE, A. M. M. *et al.* Alterações metabólicas da síndrome lipodistrófica do HIV. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. Vol. 49. N. 6. 2005. Disponível em <<http://ref.scielo.org/rtjp5v>>.

VAN DER LELIE J, LANGE JM, VOS JJ, VAN DALEN CM, DANNER SA, VO DEM BORNE AE. Autoimmunity against blood cells in human immunodeficiency virus (HIV) infection. **British Journal of Haematology**. Vol 6. N. 1. P:109-14. 1997.

VANASSE GJ, BERLINER N. Anemia in elderly patients: an emerging problem for the 21st century. *Hematology Am*

VERHOEF, P. *et. al.* Contribution of caffeine to the homocysteine-raising effect of coffee: a randomized controlled trial in humans. **The American Journal of Clinical Nutrition**. Vol 76. N 6. P 1244-1248, 2002. Disponível em <<http://tinyurl.com/q5veulz>>.

VISKOVIC, K. *et. al.* Assessment of ultrasound for use in detecting lipotrophy in HIV-infected patients taking combination antiretroviral therapy. **AIDS PATIENT CARE and STDS**. Vol 23. N 2. 2009. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2856566/pdf/apc.2008.0118.pdf>>.

VOLBERDING, P.A.; LEVINE, A. M.; DIETERICH, D.; MILDVAN, D.; MITSUYAS, R.; SAAG, M. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence base management strategies. **Clinical Infectious Diseases**. Vol 38. N 10. P: 1454-63. 2004. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15156485>>.

WASKIEWICS, A.; SYGNOWSKA, E.; BRODA, G. Dietary intake of vitamins B6, B12 and folate in relation to homocysteine serum concentration in adult Polish population – WOBASZ Project. **Kardiologia Polska**. Vol 68. P: 275-282. 2010. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20411451>>.

WONDIMENEH, Y.; MULUYE, D.; FEREDÉ, G. Prevalence and associated factors of thrombocytopenia among HAART naïve HIV positive patients at Gondar University Hospital, northwest Ethiopia. **BMC Research Notes**. Vol 7. N 5. 2014. Disponível em <<http://bmresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-0500-7-5>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global Health Observatory (GHO) data. HIV/AIDS. Disponível em <<http://www.who.int/gho/hiv/en/>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). HIV/AIDS Key Facts. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Nutritional Anaemias: Tools for effective prevention and control. Geneva. 2017

YASHIM, N. A. Altered leucocyte chemotaxis function in HIV subjects. **Journal of Blood Disorders and Transfusion**. Vol 4. N 5. 2013. Disponível em <<http://www.omicsonline.org/2155-9864/2155-9864-S1.003-001.pdf>>.

YU, P.C. *et al.* Hypolipidemic therap under special conditions: acquired immune deficienc syndrome. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Vol 85:(Suppl5). P:58-61. 2005. Disponível em <<http://ref.scielo.org/qjkksy>>.

ZAIDI N, SWINNEN J V., SMANS K. ATP-citrate lyase: A key player in cancer metabolism. *Cancer Res*. 2012;72:3709–14.

ZAMBRINI, H. Estudo de dados e laboratoriais de pacientes com aids e lipodistrofia atendidos no Programa de Lipodistrofia do Hospital Heliópolis. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2011. Disponível em <<http://biblioteca.versila.com/2372937>>.

ZAMBRINI, H.; DA SILVA, E. F. R.. **Síndrome Lipodistrófica em HIV**. Ministério da Saúde. 2011. Disponível em <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/50427/vers_o_final_63134.pdf>.

ANEXO A

PROTOCOLO DE PESQUISA

RELAÇÃO ENTRE A EXPRESSÃO GÊNICA DA ENZIMA ATP CITRATO LIASE (ACLY) COM A LIPODISTROFIA E ANEMIA DESENVOLVIDA EM PACIENTES PORTADORES DO HIV EM USO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.

1. IDENTIFICAÇÃO:

2. DATA:

Nome: _____ Matrícula: _____

Endereço: _____ Telefone: _____

Sexo: () Fem () Masc Data nascimento: _____ Idade: _____ anos

Profissão: _____ Grau de instrução: _____

Estado civil: _____ Procedência: _____

3- CONDIÇÕES SOCIO-ECONOMICAS

Renda Familiar: R\$ _____ Nº. de pessoas na família: _____

4. HISTÓRIA CLÍNICA:

- FATORES DE RISCO:

() Tabagismo

() Etilismo

() Atividade física Qual e tempo por semana: () Raça:

() Diagnóstico de HIV: _____ Tempo de tratamento: ()

Medicação utilizada: _____

() Antecedentes pessoais:

() Antecedentes familiares de Diabetes Mellitus: _____

() Antecedentes familiares de Hipertensão Arterial: _____

() Antecedentes familiares de Dislipidemia: _____

() Antecedentes familiares de eventos cardiovasculares: _____

() Antecedentes familiares de eventos cerebrovasculares: _____

() Uso de medicações que alteram os níveis lipídicos: _____

() Data última menstruação (sexo feminino): _____ Menopausa: não () ; sim () ()

Tempo de menopausa: _____

• MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:

() Lipoatrofia facial

() Lipoatrofia de membros

() Lipohipertrofia visceral abdominal

() Lipohipertrofia mamária

() Lipohipertrofia dorso-cervical

Classificação forma clínica: () Lipoatrófica

() Mista

() Lipohipertrófica

- Score facial lipodistrofia: <6 () leve; 6-10 () moderada; 10,1 -15 () grave; 15,1 – 20 () muito grave

ILA

PROFUNDIDADE (P)					
ESCORE	0	1	2	3	4
	Nenhum	Leve	Moderado	Grave	Muito grave

ÁREA ACOMETIDA (A)						
ESCORE	0	1	2	3	4	5
ÁREA	0	< 20%	21 < 50%	51 < 70%	71 < 90%	91 < 100%

REGIÃO	MALAR (M)	TEMPORAL (T)	PRÉ-AURICULAR (A)
I. PROFUNDIDADE			
II. ÁREA			
III. PROF X ÁREA			
IV. PROF X ÁREA X CORREÇÃO	() x 0,7 = ____	() x 0,2 = ____	() x 0,1 = ____
ILA = M + T + A = TOTAL: (____)			

5. EXAME FÍSICO:

- Inspeção geral:

Medidas antropométricas:

Altura: _____ cm

Peso atual: _____ kg

Peso Usual: _____ kg

Peso ideal: _____ kg

MPI: _____ % Em quanto tempo: _____

IMC: _____ kg/m²

Braço D: _____ cm

Braço E: _____ cm

Coxa E: _____ cm

Coxa D: _____ cm

Circ. Abdominal: _____ cm

C/Q: _____

Espessura da prega cutânea:

Tríceps: _____ mm _____

Bíceps: _____ mm _____

Suprailíaca: _____ mm _____

Subscapular: _____ mm _____

Soma das pregas: _____ mm; % gordura:

CMB: _____ cm

TMB: _____ Kcal

VET: _____ Kcal

6. BIOIMPEDÂNCIA:

Peso.....Altura.....IMC

Massa magra (kg):Massa magra %:

Massa gorda (kg).....Massa gorda %:

Metabolismo basal:..... Água corporal.....

7. RESULTADOS DE EXAMES:

1. Glicemia de jejum: _____ Em:

2. Urina de rotina: _____ Em:

3. Colesterol: _____ Em:

4. Triglicerídeos: _____ Em:

5. LDL: _____ Em:
_____/____/____

6. HDL: _____ Em:

7. Não - HDL: _____ Em: _

8. TGO: _____ Em:

9. TGP: _____ Em:
_____/____/____

10. Ácido úrico: _____ Em: ____/____/____

11. Uréia: _____ Em:

12. Creatinina: _____ Em: ____/____/____

13. Insulina basal _____ Em: ____/____/____
 14. Curva glicêmica (para não diabéticos): _____ Em: ____/____/____
 15. T4 livre: _____ Em: ____/____/____
 16. TSH: _____ Em: ____/____/____
 17. LH: _____ Em: ____/____/____
 18. FSH: _____ Em: _____

19. Prolactina: _____ Em: _____

20. Testosterona total: Livre: _____ Em: _____

21. Estrógeno: _____ Em: ____/____/____

22. Densitometria óssea _____ Em: ____/____/____
 Coluna: Fêmur:

23. Ultrassonografia abdominal (anual): _____ Em: ____/____/____

24. Tomografia Computadorizada de abdômen (anual): _____ Em: ____/____/____

Espessura: GV: SC: Retroperitoneal:

8. FREQUÊNCIA e HÁBITOS ALIMENTARES:

Grupos	Semana	Mês	Observações
Leite e derivados			
Carne bovina			
Peixe, frango			
Vísceras			
Mariscos			

Ovos			
Feijão			
Folhosos			
Legumes			
Massas			
Frutas			
Frituras			
Óleos, gorduras			
Guloseimas			

****Alergia alimentar:** _____

Alimentos que mais gosta: _____

Alimentos que menos gosta: _____

9. RECORDATÓRIO ALIMENTAR 24 HORAS

Desjejum: _____

Colação: _____

Almoço: _____

Lanche: _____

Jantar: _____

Ceia: _____

10. DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL: _____

11. DOCUMENTAÇÃO ICONOGRÁFICA (FOTO):

Foto 1 Data: ____/____/____

Foto 2 Data: ___/___/___

Foto 3 Data: ___/___/___

Foto 4 Data: ___/___/___

Data da avaliação: ___/___/___

Responsável: _____

Observações: _____

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Baseado na Resolução 466/12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde).

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ - UFPA

FUNDAÇÃO CENTRO DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA DO PARÁ

NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL

CENTRO HOSPITALAR JEAN BITAR

Prezado senhor(a):

Você está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa “**RELAÇÃO ENTRE A EXPRESSÃO GÊNICA DA ENZIMA ATP CITRATO LIASE (ACLY) COM A LIPODISTROFIA E ANEMIA DESENVOLVIDA EM PACIENTES PORTADORES DO HIV EM USO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.**” Esta pesquisa está sendo realizada pelos alunos Elton John Oliveira da Silva e Victor Aleixo Gomes do curso de Medicina da Universidade Federal do Pará e Andreza Lopes Maia, Biomédica (CRBM 2175), sob orientação e coordenação da Dra. Rosana Maria Feio Libonati (CRM 2994) e tem como objetivo analisar alterações no sangue e no colesterol secundárias ao tratamento antiretroviral nos pacientes portadores do vírus HIV com síndrome lipodistrófica, que é uma alteração da disposição de gorduras pelo corpo, visando educar, informar, incentivar hábitos saudáveis nesses pacientes. A pesquisa apenas terá início após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto da Saúde de Ciências da Universidade Federal do Pará (CEP-ICS/UFPA) - Complexo de Sala de Aula/ICS - Sala 13 - Campus Universitário, nº 01, Guamá. CEP: 66.075-110 - Belém-Pará. Tel: 3201-7735 E-mail: cepccs@ufpa.br.

As informações obtidas serão utilizadas somente para a presente pesquisa e serão analisadas em conjunto com as de outros pacientes, não sendo divulgada qualquer informação que possa levar a sua identificação. Os dados coletados em protocolos serão anexados aos respectivos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido e serão armazenados em pastas e guardados durante cinco anos. Após esse período, caso não haja qualquer intercorrência legal, serão incinerados.

É garantida aos sujeitos da pesquisa a liberdade de deixar de participar do estudo, sem que haja qualquer prejuízo ao seguimento de seu tratamento.

Em caso de dano pessoal, diretamente provocado pelos procedimentos propostos pelos pesquisadores, os participantes terão direito as indenizações legalmente estabelecidas.

Os pacientes têm direito de se manterem informados a respeito dos resultados parciais da pesquisa. Para isto, a qualquer momento do estudo, os sujeitos da pesquisa terão acesso aos pesquisadores responsáveis pela pesquisa, para esclarecimento de dúvidas.

Ao participante da pesquisa fica ciente:

I) Esta pesquisa será feita através de coleta de sangue para análise de exames laboratoriais: hemograma, colesterol total, triglicerídeos e para a expressão gênica da enzima ATP citrato liase (acly).

II) Os dados pessoais e exames laboratoriais serão coletados no Centro Hospitalar Jean Bitar e no Núcleo de Medicina Tropical, através protocolo de coleta de dado referentes ao diagnóstico do HIV. Todas as amostras biológicas serão coletadas por profissionais habilitados para este fim, sendo mínimos os riscos de reações adversas dessa coleta (irritação local).

III) Você não está obrigado (a) na aceitação e participação deste estudo;

IV) A participação neste projeto não tem objetivo de submeter você a um tratamento, bem como não causará a você nenhum custo financeiro;

V) Você terá a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação;

VI) A desistência não causará nenhum prejuízo a sua saúde ou bem estar físico e não será interrompido o tratamento em andamento;

VII) Não irá ter nenhuma remuneração e nenhum tipo de recompensa nesta pesquisa, sendo sua participação voluntária. Porém, caso haja necessidade, será prestada assistência adequada.

VIII) Os resultados obtidos durante esta pesquisa serão mantidos em sigilo, inclusive sua identificação pessoal;

IX) Você, participante da pesquisa, concorda que os resultados sejam divulgados em publicações científicas, desde que seus dados pessoais não sejam mencionados;

X) Caso você desejar poderá, pessoalmente ou por meio de telefone entrar em contato com o Pesquisador responsável para tomar conhecimento dos resultados parciais e finais desta pesquisa.

XI) Se assim permitido por você, os dados utilizados nesta pesquisa, tanto pessoais quanto laboratoriais, poderão fazer parte de outros estudos com características semelhantes em outro momento. Sendo de sua escolha ser consultado previamente para tal.

XII) Os principais riscos do projeto se resumem na manipulação e na técnica de coleta de sangue e na manutenção do sigilo dos dados coletados. A equipe de coleta do laboratório instituirá medidas de segurança para que os riscos e as complicações decorrentes dessa atividade sejam mínimos para os pacientes. Utilizando-se da padronização de condutas e de treinamentos frequentes dos funcionários envolvidos. Os possíveis riscos relacionados a quebra de sigilo envolvem: danos morais, levando a estigmas ou perda de autoestima; danos pessoais relacionados a constrangimentos por uso inapropriado das informações; e danos relativos à identificação dos sujeitos da pesquisa.

DECLARAÇÃO:

Declaro que li e entendi este formulário de consentimento e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas e que sou voluntário a tomar parte deste estudo.

Belém, ____ de _____ de _____.

Assinatura do sujeito da pesquisa

Declaro que assisti a explicação dos pesquisadores ao sujeito da pesquisa, que compreendeu e retirou suas dúvidas, assim como eu, a tudo o que será realizado na pesquisa.

Assinatura da testemunha

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido deste sujeito da pesquisa ou representante legal para participação no presente estudo.

Elton John Oliveira da Silva - Pesquisador

Victor Aleixo Gomes – Pesquisador

Prof^a. Dr^a. Rosana Maria Feio Libonati - Orientadora