

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

MARIELE CASTILHO PANSANI

Efeito da suplementação de cromo na resistência insulínica, na dislipidemia, na inflamação e no estresse oxidativo de pessoas HIV-positivo com lipodistrofia

RIBEIRÃO PRETO

2017

MARIELE CASTILHO PANSANI

Efeito da suplementação de cromo na resistência insulínica, na dislipidemia, na inflamação e no estresse oxidativo de pessoas HIV-positivo com lipodistrofia

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências Médicas.

Área de concentração: Investigação Biomédica

Orientador: Prof. Dr. Alceu Afonso Jordão Júnior

Ribeirão Preto

2017

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Pansani, Mariele Castilho

Efeito da suplementação de cromo na resistência insulínica, na dislipidemia, na inflamação e no estresse oxidativo de pessoas HIV-positivo com lipodistrofia. Ribeirão Preto, 2017.

92 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Clínica Médica.

Orientador: Jordão, Alceu Afonso.

1. HIV. 2. Lipodistrofia. 3. Cromo. 4. Resistência à insulina. 5. Dislipidemia. 6. Inflamação. 7. Estresse Oxidativo.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Pansani, M. C. **Efeito da suplementação de cromo na resistência insulínica, na dislipidemia, na inflamação e no estresse oxidativo de pessoas HIV-positivo com lipodistrofia.** Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências Médicas.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof.(a) Dr.(a): _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

Dedico esse trabalho as pessoas HIV-positivo que gentilmente aceitaram participar desse estudo.

E ao meu filho Davi Brito Pansani de Araujo e ao meu marido Davi Brito de Araujo.

AGRADECIMENTOS

AGRADEÇO:

À **Deus** por me guiar pelos meus caminhos escolhidos e tornar meus sonhos reais.

Ao Prof. Dr. Alceu Afonso Jordão Júnior, agradeço por me orientar e contribuir para o meu crescimento científico e pela oportunidade concedida em realizar este trabalho.

Ao Prof. Dr. Anderson Marliere Navarro pela oportunidade, contribuição intelectual e pelo carinho com que me acolheu e orientou ao longo desse trabalho.

Ao grupo de Nutrição da UETDI por me acolherem carinhosamente, por ajudarem na fase de coleta de dados e pelas sugestões valiosas.

À **equipe da UETDI** pelo apoio durante a fase de coleta de dados.

Aos voluntários do estudo por aceitarem gentilmente em participar dessa pesquisa.

Ao Programa de Pós-graduação da FMRP/USP pelo apoio e suporte.

À **Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP** pela oportunidade de realização deste doutorado.

À **Rachel Peruchi** (aprimorada) pela ajuda fundamental durante a fase de coleta de dados.

Ao Laboratório de Nutrição e Metabolismo da FMRP/USP, ao Laboratório de Imunologia e Epigenética da FCFRP/USP e ao Laboratório de Toxicologia e Essencialidade de Metais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP pelas análises das amostras desta pesquisa.

À **minha família** pelo amor, incentivo e devoção em todas as etapas da minha vida, inclusive nessa.

À **FAPESP** – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo respaldo científico e financeiro ao conceder a bolsa de doutorado (processo 2013/05890-4).

EPIGRAFE

Tudo parece difícil até que seja feito.

Nelson Mandela

RESUMO

RESUMO

PANSANI, M. C. **Efeito da suplementação de cromo na resistência insulínica, na dislipidemia, na inflamação e no estresse oxidativo de pessoas HIV-positivo com lipodistrofia.** 2017. 92 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Introdução: Os antirretrovirais (ARV) levam ao desenvolvimento de alterações metabólicas, composta por dislipidemias, intolerância à glicose, resistência insulínica, hipertensão e lipodistrofia, associadas ao aumento do risco de doenças cardiovasculares. O cromo é um mineral essencial envolvido no metabolismo dos carboidratos e lipídeos. Ele está relacionado com a melhora da sensibilidade insulínica, das anormalidades metabólicas e da composição corporal. **Objetivo:** Avaliar o efeito da suplementação com cromo em pessoas HIV-positivo com lipodistrofia em TARV em marcadores do metabolismo da glicose, do metabolismo dos lipídeos, de inflamação e de estresse oxidativo. **Materiais e Métodos:** Neste estudo de intervenção, duplo-cego, placebo foi avaliado 41 voluntários HIV-positivo com lipodistrofia em TARV. Os voluntários foram randomizados em 2 grupos, 19 no grupo placebo e 22 no grupo cromo. O grupo cromo recebeu 200µg/dia de cromo (Cr³⁺) quelato 10% por 3 meses. Antes e após intervenção, todos os voluntários foram submetidos às avaliações clínica, nutricional e bioquímica. As variáveis analisadas foram: resistência insulínica, perfil lipídico, composição corporal, marcadores de inflamação e de estresse oxidativo. **Resultados:** Os participantes tinham idade (média ± DP) de 47,09 ± 8,15 anos. A composição corporal e os marcadores de inflamação e estresse oxidativo não sofreram alterações após intervenção. Glicemia, insulina, triglicerídeos e o colesterol total e frações, também, não sofreram alterações significativas após 3 meses de suplementação com cromo. No entanto, os participantes que apresentam LDL colesterol alterado (≥ 130 mg/dL), a suplementação com cromo foi capaz de reduzir 31,2 mg/dL ($p = 0,049$, de 176,6 (43,2) mg/dL para 145,4 (32,10) mg/dL). Apesar de não significativo ($p = 0,27$, de 244,1 (47,1) mg/dL para 220,8 (32,5) mg/dL), a média do colesterol total reduziu 23,8 mg/dL no grupo cromo com colesterol alterado (CT > 200mg/dL). **Conclusão:** A suplementação de cromo por 3 meses reduziu os níveis de LDL colesterol nos voluntários com hiperlipidemia. Esses resultados sugerem que o tratamento com cromo pode beneficiar indivíduos HIV-positivo com lipodistrofia, sobretudo, aqueles com LDL colesterol aumentado.

Palavras-chave: HIV. Lipodistrofia. Cromo. Resistência à insulina. Dislipidemias. Inflamação. Estresse Oxidativo.

ABSTRACT

ABSTRACT

PANSANI, M. C. **Effect of chromium supplementation on insulin resistance, dyslipidemia, inflammation and oxidative stress of HIV-positive peoples with lipodystrophy.** 2017. 92 f. Thesis (Doctorate) – School of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Introduction: Antiretroviral therapy (HAART) leads to the development of metabolic changes, including dyslipidemia, glucose intolerance, insulin resistance, hypertension and lipodystrophy, associated with an increased risk of cardiovascular diseases. Chromium is an essential mineral involved in the metabolism of carbohydrates and lipids. The role of chromium is associated to the improvement of insulin sensitivity, metabolic abnormalities and body composition. **Objective:** Evaluate the effect of chromium supplementation in HIV-positive peoples with lipodystrophy on HAART in glucose metabolism, lipid metabolism, inflammation and oxidative stress markers. **Materials and Methods:** The current study is a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, with subjects receiving 200 µg / day of chromium (Cr³⁺) chelate 10% or placebo for 3 months. Forty-one (n = 41) HIV-positive 41 HIV-positive volunteers with lipodystrophy on HAART were randomized into 02 groups, placebo (n = 19) and Chromium (n = 22). Before and after intervention, all volunteers were submitted to clinical, nutritional and biochemical evaluations. Analyzed variables: insulin resistance, lipid profile, body composition, markers of inflammation and oxidative stress. **Results:** The volunteers' average age were 47.09 ± 8.15 (mean ± SD) years. Body composition, inflammatory and oxidative stress markers did not change by the intervention. In addition, glycemia, insulin, triglycerides and total cholesterol and fractions did not change after 3 months of chromium supplementation. Although, in subjects with altered LDL cholesterol (≥ 130 mg/dL), chromium supplementation were able to reduce 31.2 mg / dL (*P* = 0.049, from 176.6 (43.2) mg/dL to 145, 4 (32.10) mg/dL). Even if not significant, mean total cholesterol (*p* = 0.27, from 244.1 (47.1) mg/dL to 220.8 (32.5) mg/dL) decreased 23.8 mg/dL Chromium group with altered cholesterol (TC > 200 mg/dL). **Conclusion:** Chromium supplementation for 3 months reduced LDL cholesterol levels in subjects with hyperlipidemia. These results suggest that chromium treatment may benefit HIV-positive individuals with lipodystrophy, especially those with increased LDL cholesterol.

Keywords: HIV. Lipodystrophy. Chromium. Insulin Resistance. Dyslipidemias. Inflammation. Oxidative Stress.

LISTAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Características iniciais dos voluntários de acordo com os grupos de estudo.	40
Figura 2.	Delineamento experimental.	41
Figura 3.	Procedimentos para coleta dos dados.	42
Figura 4.	Equação de Kotler.	44
Figura 5.	Boxplot da Insulina e do HOMA ilustrando o antes e depois da intervenção com Placebo e com Cromo	57
Figura 6.	Boxplot do LDL-colesterol e do colesterol total, categorizados para dislipidemias, ilustrando o antes e depois da intervenção com Placebo e com Cromo.	57
Figura 7.	Boxplot dos biomarcadores inflamatórios ilustrando o antes e depois da intervenção com Placebo e com Cromo.	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características iniciais dos voluntários de acordo com os grupos de estudo.	52
Tabela 2.	Características antropométricas e de composição corporal dos grupos Placebo e Cromo.	53
Tabela 3.	Mudanças metabólicas dos grupos Placebo e Cromo.	56
Tabela 4.	Mudanças clínicas dos grupos Placebo e Cromo.	58
Tabela 5.	Perfil dos marcadores inflamatórios e do estresse oxidativo dos grupos Placebo e Cromo.	59
Tabela 6.	Análise da composição nutricional da alimentação dos grupos Placebo e Cromo.	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGL – Ácidos Graxos Livres

AIDS – Síndrome da imunodeficiência adquirida

ARV - Antirretroviras

AZT - Zidovudina

CAT – Capacidade Antioxidante Total

CD4+ - linfócitos T auxiliares

Cr³⁺ - Cromo trivalente

CT – Colesterol total

DCV – Doença cardiovascular

DNA – Código genético

EROs – Espécies Reativas de Oxigênio

GLUT4 – Transportador de glicose tipo 4

GSH – Glutathiona

HDL – lipoproteína de alta densidade

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

HOMA-IR - Homeostatic Model Assessment - Insulin Resistance

IDV – Idinavir

IF – Inibidores de Fusão

II – Inibidores de Integrase

IL-6 – Interleucina 6

IL-8 – Interleucina 8

INNTR - Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa

INTR – Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa

IP – Inibidores de Protease

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

LMWCr – Biomolécula de baixo peso molecular de ligação do cromo (cromodulina)

MCP-1 - Monocyte Chemoattractant Protein 1

MDA - Malondialdeído

OMS – Organização Mundial da Saúde

PVH – Pessoas vivendo com HIV

PVHA – Pessoas vivendo com HIV/AIDS

SUS – Sistema Único de Saúde

T CD4⁺ – Linfócitos T CD4

TARV – Terapia antirretroviral

TAS – Tecido Adiposo Subcutâneo

TAV – Tecido Adiposo Visceral

TG - Triglicerídeos

TNF – Fator de necrose tumoral

SUMÁRIO

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	23
1.1. HIV e TARV	23
1.2. Lipodistrofia e alterações metabólicas	25
1.3. Inflamação e estresse oxidativo	27
1.4. Terapia Nutricional	30
1.5. Cromo	31
1.6. Justificativa	34
1.7. Hipótese	35
2. OBJETIVO	37
2.1. Objetivo geral	37
2.2. Objetivos específicos	37
3. MATERIAIS E MÉTODOS	39
3.1. Aspectos éticos	39
3.2. Casuística e recrutamento dos participantes	39
3.3. Delineamento experimental	41
3.4. Protocolo de pesquisa	43
3.5. Análise estatística	50
4. RESULTADOS	52
4.1. Características dos participantes	52
4.2. Dados antropométricos, composição corporal e concentração sérica e urinária de cromo	53
4.3. Mudanças metabólicas e clínicas	54
4.4. Marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo	59
4.5. Avaliação da ingestão alimentar	61
5. DISCUSSÃO	63
5.1. Mudanças metabólicas e clínicas	63
5.2. Marcadores inflamatórios e estresse oxidativo	67
5.3. Dados antropométricos e de composição corporal	72
5.4. Avaliação da ingestão alimentar	72
5.5. Limitações do estudo	73
6. CONCLUSÃO	75
REFERÊNCIAS	77
Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	89

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. HIV e TARV

O HIV, sigla em inglês, representa o vírus da imunodeficiência humana. Se não for tratado, o HIV pode levar à síndrome da imunodeficiência adquirida (UNITED STATES, 2016).

O HIV ataca o sistema imunológico, especificamente as células linfócitos T CD4⁺, que ajudam o sistema imunológico a combater infecções. E é alterando o DNA dessas células que o HIV faz cópias de si mesmo. Depois de se multiplicar, rompe os linfócitos em busca de outros para continuar a infecção. Se não for tratado, o HIV reduz o número de células CD4⁺, tornando as pessoas mais propensas a contrair infecções ou cânceres relacionados à infecção. Ao longo do tempo, o HIV pode destruir tantas dessas células que o corpo não pode combater infecções e doenças. Essas infecções oportunistas ou cânceres se beneficiam de um sistema imunológico muito fraco e dá sinais da AIDS, o último estágio da infecção pelo HIV. Quando o número de células CD4⁺ é menor que 200 células/mm³ e/ou começar a desenvolver uma ou mais infecções oportunistas pode ser diagnosticado com AIDS (UNITED STATES, 2016).

Atualmente não existe uma cura efetiva para o HIV, mas com tratamento adequado, o HIV pode ser controlado. O medicamento usado para tratar o HIV é chamado terapia antirretroviral (TARV) (UNITED STATES, 2016).

Os medicamentos antirretrovirais (ARV) surgiram na década de 1980, para impedir a multiplicação do vírus no organismo. Segundo dados de 2015, 455 mil pessoas estavam em uso dos medicamentos para tratar a doença. Atualmente, existem 22 medicamentos divididos em cinco tipos:

1-Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INTR): atuam na enzima transcriptase reversa, incorporando-se à cadeia de DNA que o vírus cria. Tornam essa cadeia defeituosa, impedindo que o vírus se reproduza.

2-Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INNTR): bloqueiam diretamente a ação da enzima e a multiplicação do vírus.

3-Inibidores de Protease (IP): atuam na enzima protease, bloqueando sua ação e impedindo a produção de novas cópias de células infectadas com HIV.

4-Inibidores de Fusão (IF): impedem a entrada do vírus na célula e, por isso, ele não pode se reproduzir.

5-Inibidores da Integrase (II): bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA humano. Assim, inibe a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células (UNITED STATES, 2016).

A terapia inicial inclui combinações de três ARV, sendo dois INTR associados a um INNTR. Em situações em que o uso de INNTR esteja impossibilitado, deve-se proceder a sua substituição por um IP. Observa-se que pessoas com reconstituição imune, em uso de TARV, que mantem contagens de CD4⁺ acima de 500 células/mm³ e carga viral indetectável, atingem expectativa de vida semelhante a da população geral (BRASIL, 2013).

No final de 2015 havia aproximadamente 36,7 milhões de pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) no mundo inteiro. Destas, 1,8 milhões eram crianças (< 15 anos). Estima-se que 2,1 milhões de pessoas em todo o mundo se infectaram com HIV em 2015. Isso inclui 150 mil crianças (< 15 anos). A maioria destas crianças vive na África subsaariana e foi infectada por suas mães HIV-positivo durante a gravidez, parto ou amamentação. A estimativa no Brasil em 2015 foi de 830.000 (610.000 – 1.100.000) de pessoas vivendo com HIV (PVH) (UNAIDS, 2016).

Em junho de 2016, no mundo, 18,2 milhões de PVH tinham acesso a TARV. O Brasil foi um dos primeiros países, dentre os de baixa e média renda a fornecer tratamento gratuito para pessoas que viviam com AIDS – em 1996 pelo Serviço Único de Saúde (SUS). E em 2013 passou a oferecer tratamento a todas as pessoas PVH, independentemente de seu estado imunológico (contagem de CD4⁺) como tentativa para frear a epidemia de AIDS (UNAIDS, 2016).

A introdução bem sucedida em 1995 da TARV, com uma combinação de potentes agentes ARV, diminuiu substancialmente a mortalidade entre as PVH (FRIIS-MØLLER et al., 2003a; WALENSKY et al., 2006). Prevê-se que a sobrevida global para a maioria dos pacientes atualmente diagnosticados e iniciando TARV seja cerca de 10 anos menor que a da população geral (ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION., 2008).

Entretanto, as taxas de mortalidade em PVH ainda são mais altas do que na população geral e a proporção de mortes por causas não relacionadas ao HIV, incluindo doenças cardiovasculares, está aumentando (LOHSE et al., 2007; SACKOFF et al., 2006). A doença cardiovascular (DCV) é um problema de saúde crescente que afeta as PVH (LO et al., 2010; TRIANT et al., 2007). Foi relatado um aumento de aproximadamente 26% do risco de infarto do miocárdio em PVH em TARV (FRIIS-MØLLER et al., 2003a).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera que o HIV/AIDS e DCV estarão entre as três principais causas de mortalidade no mundo no ano de 2030 (MATHERS; LONCAR, 2006).

Uma porcentagem importante (40% - 50%) de PVH sob TARV apresentam alterações na distribuição de tecido adiposo (lipodistrofia) em associação com complicações metabólicas sistêmicas (VILLARROYA; DOMINGO; GIRALT, 2010).

1.2. Lipodistrofia e alterações metabólicas

Antes de 1996, a mortalidade associada à infecção pelo HIV era superior a 20% ao ano. Nos países em que há ampla disponibilização de tratamento efetivo com ARV, essa taxa caiu para menos de 2% ao ano no intervalo recorde de dez anos. Entretanto, esse aumento de sobrevida decorrente do uso dos medicamentos ARV expôs PVHA aos efeitos degenerativos da doença em outros âmbitos de sua saúde (BRASIL, 2013).

A TARV mudou o perfil da doença por HIV, da doença terminal para as doenças crônicas. Os ARV levam ao desenvolvimento de alterações metabólicas, composta por dislipidemias, intolerância à glicose, resistência insulínica, hipertensão e alteração na distribuição de gordura corporal (lipodistrofia), associadas ao aumento do risco de doenças cardiovasculares (AGHDASSI et al., 2006; CARR et al., 1998a, 1998b, 1999; JASIK et al., 2014; LO et al., 1998; MILLER et al., 1998; ROBERTS et al., 1999; SAFRIN; GRUNFELD, 1999; STEIN et al., 2013).

Em pessoas HIV-positivo houve aumento do risco relativo de infarto agudo do miocárdio de 1,75 vezes em comparação com indivíduos soronegativos. O aumento dos níveis séricos de colesterol total (CT) e de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos (TG) foi observado em cerca de 70% dos PVH com lipodistrofia (CARR, 2003). A prevalência de hipertensão em PVH tem sido estimada em cerca de 20-25% antes da introdução de TARV (AOUN; RAMOS, 2000; BARBARO, 2006).

A prevalência de resistência à insulina entre PVH é alta, com estimativas de até 46% e com 13% classificados como diabéticos com base em um teste oral de tolerância à glicose (DEJAM et al., 1999). No estudo Multicenter AIDS Cohort, Brown et al. (1999) encontraram a prevalência de diabetes mellitus como sendo 14%, representando uma elevação quádrupla em homens HIV-positivos, em comparação com homens soronegativos (BROWN et al., 2005).

Na população em geral, o aumento da gordura central associada a complicações metabólicas, dislipidemia, tolerância à glicose alterada, resistência à insulina e hipertensão é definida como a síndrome metabólica. Os pacientes com lipodistrofia têm alterações metabólicas semelhantes às da síndrome metabólica e apresentam maior risco de diabetes (DE WIT et al., 2008; SAMARAS et al., 2007).

Diferentes grupos de drogas ARV, especialmente os IPs e os INTRs, mas também o próprio HIV é responsável pelo desenvolvimento da lipodistrofia (BARBARO; IACOBELLIS, 2009; BOCIAGA-JASIK et al., 2013). Eles causam alterações na função endócrina do tecido adiposo, alteram a produção de citocinas por macrófagos nos adipócitos infiltrados, aumentam a lipólise e ativam a liberação de ácidos graxos livres (AGL) na circulação (BARBARO, 2007; COELHO; OLIVEIRA; FERNANDES, 2013).

A lipodistrofia em PVH geralmente ocorre após, aproximadamente, 2 a 4 anos de TARV e está associada à terapia incluindo IPs ou INTRs. Caracteriza-se pela perda de gordura subcutânea das extremidades superior e inferior e da face (lipoatrofia), com acúmulo de gordura aumentado no pescoço, anterior e posterior, e no tronco superior e na região intra-abdominal (lipohipertrofia) (CHEN; MISRA; GARG, 2002; GRINSPOON; CARR, 2005). Cerca de 50% dos pacientes apresentam formas mistas, com perda de gordura dos membros e acentuada expansão do tecido adiposo visceral (TAV) (MILLER et al., 2003).

Os INTRs são os principais responsáveis pela lipoatrofia periférica e os IPs pela lipohipertrofia e complicações metabólicas (Quadro 1). Por outro lado, a infecção prolongada pelo HIV, provavelmente, também causa alterações nos depósitos de gordura. A lipoatrofia periférica e a lipohipertrofia central resultam dos mesmos insultos (vírus e drogas ARV), mas, provavelmente, estão relacionadas a diferentes respostas fisiológicas do tecido adiposo. A lipoatrofia está ligada à disfunção mitocondrial grave, estresse oxidativo e inflamação. Em contraste, a lipohipertrofia pode estar relacionada à disfunção mitocondrial leve e à ativação do cortisol promovida pela inflamação (CARON-DEBARLE et al., 2010).

Quadro 1- Medicamentos antirretrovirais e seus efeitos no tecido adiposo e no metabolismo

Classe	Lipoatrofia	Lipohipertrofia	Dislipidemia	Resistência Insulínica
INTR	+++	++	++	++
INNTR	+/-	+/-	+	+
IP	+/-	+++	+++	+++
IF	?	?	0	0
II	?	?	0	0

Fonte: Adaptado de Caron-Debarle et al. (2010)

(+, ++, +++) gravidade; (0) sem efeito; (+/-) indefinido; (?) sem evidências

As alterações metabólicas associadas à lipodistrofia são responsáveis, não somente pelo aumento dos riscos cardiovasculares e hepáticos, mas também podem participar do envelhecimento precoce (CARON-DEBARLE et al., 2010).

A ocorrência de lipoatrofia grave juntamente com lipohipertrofia e anormalidades metabólicas constituem uma complicação importante em PVH. Embora a lipoatrofia seja agora menos prevalente, as alterações metabólicas da lipohipertrofia e as doenças cardiovasculares ou hepáticas precoces continuam a serem as principais preocupações de saúde (CARON-DEBARLE et al., 2010).

1.3. Inflamação e estresse oxidativo

As alterações metabólicas em PVH estão relacionadas com os efeitos colaterais da TARV, mas também podem estar ligadas à natureza lipogênica e pró-inflamatória ou imunoestimuladora da infecção pelo HIV (BARBARO; IACOBELLIS, 2009; BOCIAGA-JASIK et al., 2010; PARFIENIUK-KOWERDA et al., 2013; VOLBERDING; DEEKS, 2010).

A inflamação sistêmica associada à infecção pelo HIV pode promover a migração de monócitos através do endotélio vascular, levando a um aumento do número de macrófagos ativados no tecido adiposo (CROWE et al., 2010). Embora os monócitos sejam relativamente resistentes à infecção por HIV, os macrófagos diferenciados são altamente susceptíveis (NAIF et al., 1998; RICH et al., 1992; SONZA et al., 1996). Esses macrófagos infectados por HIV no tecido adiposo, por si só, pode resultar em inflamação de baixo grau e levar à liberação de

proteínas virais que afetam adipócitos vizinhos e diminuir a diferenciação desses adipócitos (CARON-DEBARLE et al., 2010). Além disso, liberam citocinas pró-inflamatórias, especialmente, a interleucina 6 (IL-6). A IL-6 diminui a atividade da lipoproteína lipase (necessária para o metabolismo dos triglicerídeos circulantes) e aumenta a captação de lipídeos por macrófagos, isso faz com que a IL-6 seja um dos principais marcadores inflamatórios associados à aterosclerose (THAKORE et al., 2007; YUDKIN et al., 2000). A inflamação no TAV pode ser uma consequência direta da infecção pelo HIV (inflamação e proteínas virais) e da TARV e/ou uma resposta à lipotoxicidade provocada pelo excesso de ácidos graxos livres provenientes do tecido adiposo subcutâneo (TAS) inflamado (VILLARROYA; DOMINGO; GIRALT, 2010). A infecção pelo HIV associado à TARV prejudica a diferenciação dos pré-adipócitos, aumenta a lipólise, altera a liberação de citocinas e adipocinas, recruta macrófagos e leva apoptose de adipócitos, resultando na lipoatrofia do TAS. Os resultados desse evento são aumento de ácidos graxos livres, das citocinas pró-inflamatórias e redução das adipocinas. Os ácidos graxos livres somados à gordura proveniente da alimentação acumulam-se no TAV, conduzindo assim à obesidade visceral e aos desequilíbrios metabólicos associados (CARON-DEBARLE et al., 2010).

Os níveis plasmáticos de várias citocinas pró-inflamatórias estão aumentados em PVH e persistem durante a infecção, mesmo em pessoas com baixa viremia residual (carga viral ≤ 20 cópias/mL) (KEDZIERSKA; CROWE, 2001; LAFEUILLADE et al., 1991; OSTROWSKI et al., 2008; WEISS et al., 1989). Essa inflamação persistente em PVH os predispõe ao desenvolvimento de alterações metabólicas. O HIV afeta o metabolismo lipídico induzindo a lipotoxicidade. A inflamação persistente e a lipotoxicidade, podem promover o desenvolvimento de resistência à insulina, visto que, o aumento de ácidos graxos dentro dos tecidos (fígado, músculo esquelético e coração), diminui a capacidade oxidativa mitocondrial e ativam as cinases de estresse (toxicidade mitocondrial), alterando a sensibilidade insulínica (VILLARROYA; DOMINGO; GIRALT, 2010). A incapacidade das mitocôndrias para funcionar adequadamente provoca estresse oxidativo (GARDNER et al., 2014).

Assim, o efeito aditivo das alterações na gordura corporal observadas durante TARV, com aumento da secreção de citocinas pelos adipócitos viscerais e produção elevada de citocinas por infecção pode levar a alterações suficientes na sensibilidade à insulina para produzir sintomas clínicos (MYNARCIK et al., 2000). Considerando que o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e outras citocinas como a IL-6 ativam a lipólise em adipócitos, assim ocorre um ciclo patogênico vicioso envolvendo lipotoxicidade e ativação pró-inflamatória (CROWE et al., 2010).

Além da inflamação persistente, o estresse oxidativo tem sido amplamente documentado em PVH; uma vez que as infecções virais promovem a ativação prolongada do sistema imunológico, o que contribuiu para o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) (STEPHENSEN et al., 2005; ZHAO et al., 2000). O estresse oxidativo que ocorre na doença por HIV foi demonstrado por uma diminuição das principais moléculas antioxidantes, a glutatona (GSH). Por outro lado, um aumento na concentração plasmática do subproduto da peroxidação lipídica (malondialdeído - MDA) também foi detectado em PVH (GIL et al., 2003). Esse aumento é consistente com o achado de outros estudos que mostraram estresse oxidativo em PVH, evidenciado pela concentração de MDA (JAWOROWSKI; CROWE, 1999; MULLER et al., 1996).

Pesquisas demonstram que as PVH e PVH em TARV alteram gravemente as fontes de EROs e as vias de regulação, criando um ambiente de estresse oxidativo (PORTER; SUTLIFF, 2012). Vários estudos ligaram o uso da TARV como um contribuinte potencial para aumentar as EROs (DEEKS, 2009). Além disso, o uso de TARV tem sido associado a efeitos adversos que estão relacionados a importantes alterações metabólicas. Estudos *in vitro* que examinam IPs demonstram aumentos significativos no estresse oxidativo em células endoteliais, adipócitos e macrófagos (BEN-ROMANO et al., 2006; CHEN et al., 2005; LAGATHU et al., 2007; SHANKAR et al., 2005; VINCENT et al., 2004). Outros estudos demonstram a geração de EROs mitocondrial-específica em resposta a INTRs. Uma vez que as mitocôndrias servem como o principal sítio intracelular de redução de oxigênio, têm o maior potencial para a formação de EROs e são altamente susceptíveis à toxicidade por elas (PORTER; SUTLIFF, 2012).

Além dos efeitos independentes dos INTRs e dos IPs sobre os níveis de EROs, vários estudos examinaram os efeitos combinados dos INTRs e IPs na regulação de EROs celular. A exposição à combinação de medicamentos na TARV, tal como, de zidovudina (AZT = INTR) e de indinavir (IDV = IP), aumentou a produção de EROS em células endoteliais microvasculares do cérebro humano, reduziu níveis intracelulares endoteliais de GSH e aumentou de MDA (metabolito da peroxidação lipídica) (MANDA et al., 2011).

Há evidências crescentes de que o desequilíbrio oxidativo leva ao aumento do estresse nas estruturas celulares e provoca mudanças nas vias moleculares que sustentam a patogênese de várias doenças humanas importantes, incluindo doenças cardíacas, doenças neurológicas, câncer e envelhecimento (DEEKS, 2009; PORTER; SUTLIFF, 2012). O desequilíbrio antioxidante, que é avaliado através da concentração plasmática de malondialdeído (MDA) e da capacidade antioxidante total (CAT) do plasma, é uma condição que pode contribuir para o

aumento da destruição das células CD4⁺ e mesmo para a progressão da doença se o equilíbrio for favorável à geração de pro-oxidantes (radicais livres) em PVH (HALLIWELL; CROSS, 1991; HILEMAN et al., 2016).

O estresse oxidativo desempenha um papel significativo no desenvolvimento da aterosclerose e a infecção pelo HIV tem sido associada ao aumento do risco de doença cardiovascular. Fatores tradicionais de risco cardiovascular, TARV, inflamação crônica, e ativação imunológica, especificamente ativação de monócitos, contribuem para este risco aumentado (LI et al., 2014). Além disso, o estresse oxidativo tem sido implicado no desenvolvimento de lesões ateroscleróticas precoces e os marcadores de estresse oxidativo são fatores de risco independentes para eventos de DCV na população em geral (LI et al., 2014; MASÍÁ et al., 2017).

O estresse oxidativo foi associado a um risco maior de eventos graves não associados à AIDS, incluindo mortes não relacionadas à AIDS. Este efeito é independente e aditivo aos biomarcadores de inflamação, ativação de monócitos e coagulação. Por outro lado, o equilíbrio na atividade das defesas antioxidantes, originadas ou não da dieta e enzimas antioxidantes, protegem contra o estresse oxidativo e podem atrasar a progressão da doença pelo HIV (STEPHENSEN et al., 2005, 2007).

Alguns micronutrientes desempenham papéis essenciais na manutenção da função imunológica normal e podem proteger as células imunes do estresse oxidativo. Para todas as PVH é particularmente importante identificar alterações metabólicas e deficiências e determinar se a suplementação de nutrientes irá melhorar o resultado clínico (GIL et al., 2003).

1.4. Terapia Nutricional

A estratégia de prevenção às doenças cardiovasculares em PVHA é semelhante àquela recomendada pela IV Diretriz Brasileira de Prevenção de Aterosclerose. Deve-se estimular a adoção de um estilo de vida saudável, incluindo alimentação equilibrada, prática de atividade física e redução do tabagismo (SPOSITO et al., 2007).

1.5. Cromo

A suplementação de cromo melhorou a sensibilidade insulínica em PVH. O nível de melhora da sensibilidade insulínica foi comparável com o que tem sido observado em pessoas HIV-positivo tratadas com metformina (FEINER et al., 2008). Além desse efeito, a potencialização da ação da insulina estimula a absorção de glicose e aminoácidos, o que pode ter resultado no efeito anabólico e, conseqüentemente, aumento de massa magra e diminuição de massa gorda (MARANGON; FERNANDES, 2005).

O cromo é um elemento traço essencial (necessidade diária menor que 100 mg) e é um mineral essencial envolvido no metabolismo dos carboidratos e lipídeos. Ele está relacionado com a melhora da sensibilidade insulínica, das anormalidades metabólicas (redução nos níveis de triglicérides e insulina) e da composição corporal (redução da gordura corporal) (AGHDASSI et al., 2010; ANDERSON, 1998; ANDERSON et al., 1997; ANDERSON; BRYDEN; POLANSKY, 1997; FEINER et al., 2008).

A deficiência de alguns minerais traços, tal como zinco, selênio, ferro, cobre e cromo foi relacionada com a promoção de aterosclerose e cromo, zinco e selênio com o aumento da incidência de diabetes (WADA, 2004).

O cromo trivalente (Cr^{3+}), forma estável e biologicamente ativa, é considerado importante para a função normal da insulina (cofator da insulina) e da ligação da insulina aos receptores na célula (INSTITUTE OF MEDICINE, 2001). Estudos têm indicado que o Cr^{3+} tem um papel importante na manutenção do nível normal de glicose no sangue, redução do colesterol do plasma e dos triglicérides, inibição do estresse oxidativo e modulação das citocinas inflamatórias (JAIN; RAINS; CROAD, 2007).

O mecanismo exato pelo qual Cr^{3+} participa nas funções da insulina não está claramente elucidado, mas as teorias vão desde a interação direta de Cr^{3+} com a insulina até um papel de Cr^{3+} no aumento do número de receptores de insulina, bem como o aumento da atividade da tirosina quinase (CHEN et al., 2006; VINCENT, 1999).

Um dos mecanismos para explicar os efeitos do Cr^{3+} sobre a homeostase da glicose no sangue é pela maior ativação dos receptores de insulina através da ligação do Cr^{3+} com a biomolécula de baixo peso molecular de ligação do cromo (LMWCr), também chama de cromodulina. A LMWCr é um oligopeptídeo composto por cisteína, glutamato, aspartato e glicina. Quando o cromo é absorvido no intestino, é transportado pela transferrina, que transfere o cromo para o apo-LMWCr. E quando há excesso de cromo, este é transportado pela albumina. À medida que os níveis de insulina diminuem e a atividade do receptor

diminui, a LMWCr é transportada da célula para o sangue e excretada na urina (LAMSON; PLAZA, 2002).

Outro mecanismo para explicar a ação do cromo no metabolismo da glicose e dos lipídeos deve-se a sua capacidade de amplificar o sistema de sinalização intracelular, promovendo um aumento na sensibilidade a insulina, através de reações de fosforilação-desfosforilação (CARR et al., 1998b; LO et al., 1998). Nos músculos e no tecido adiposo, a insulina estimula a remoção da glicose da circulação regulando o tráfico celular do transportador de glicose GLUT4 (FÜLÖP et al., 1987). O estímulo à ação da insulina é dependente do conteúdo de cromo (4 íons de cromo) na cromodulina intracelular. A cromodulina favorece a sensibilidade à insulina por estimular a atividade tirosina quinase do receptor insulínico na membrana plasmática. E a tirosina quinase, por sua vez, está envolvida na translocação da GLUT4 para a membrana plasmática, que conseqüentemente aumenta a captação de glicose para dentro da célula (HUMMEL; STANDL; SCHNELL, 2007; YAMAMOTO; WADA; MANABE, 1989).

Algumas drogas ARV como os inibidores de proteases podem bloquear a capacidade de transporte da GLUT4 e também aumentar a excreção de cromo urinário. A inibição da GLUT4 ou deficiência de cromo por TARV pode contribuir para resistência insulínica e resultar em alterações metabólicas, como aumento dos triglicerídeos e colesterol total, referidas por PVH em TARV (AGHDASSI et al., 2006; CARR et al., 1999; ROBERTS et al., 1999). No estudo de Aghdassi et al. (2006), em que foram avaliados PVH com lipodistrofia em TARV, foi observada maior excreção de cromo na urina de 24 horas. Além disso, PVH com e sem TARV, apresentaram menores valores de cromo plasmáticos quando comparados com indivíduos saudáveis.

Além da interação farmacológica, é comum em PVH a deficiência de micronutrientes causada por má alimentação, má absorção, estado metabólico alterado e perda de fluidos por diarreia e vômitos (FORRESTER; SZTAM, 2011; INSTITUTE OF MEDICINE, 2001). Somado aos fatores citados no parágrafo anterior, determinar precisamente a ingestão de cromo na dieta é difícil porque a sua quantidade nos alimentos é muito pequena e pode ser alterada durante o processamento de alimentos (INSTITUTE OF MEDICINE, 2001).

Em 2001, a Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos estabeleceu uma ingestão adequada (AI) de Cr, com base em estimativa de médias de ingestão, de 35 µg/dia para os homens e 25 µg/dia para mulheres (INSTITUTE OF MEDICINE, 2001).

Em estudos anteriores, a duração da suplementação avaliada (variou de 1 dia a 8 meses) e a dose utilizada (variou de 100 a 3.000 µg por dia) variaram muito (CEFALU; HU, 2004).

Embora dose de 1000µg de cromo na forma de picolinato de cromo tem sido escolhida, é possível que uma concentração menor de cromo, porém, mais biodisponível, seja efetiva na melhora da sensibilidade insulínica (CZECH; CORVERA, 1999; FEINER et al., 2008).

O cromo ingerido é absorvido no jejuno e íleo superior, transportado pela transferrina e armazenado nos ossos, baço, fígado, músculos esqueléticos e tecido adiposo. É eliminado rapidamente (1-2 dias) do sangue e mais lentamente dos tecidos (2 semanas - músculos esqueléticos e tecido adiposo) (AGHDASSI et al., 2006).

A absorção do cromo depende da forma química, solubilidade, estabilidade, dose, duração do tratamento, interação entre minerais e vitaminas, proteínas, drogas e outros fatores nutricionais (KRÓL; KREJPCIO, 2011; MARANGON; FERNANDES, 2005). Existe disponível uma variedade de suplementos de cromo, por exemplo, na forma de sal de picolinato ou de cloreto (formas inorgânicas) e na forma de complexo com ácido nicotínico e aminoácidos (forma orgânica) (HUMMEL; STANDL; SCHNELL, 2007).

Os complexos de cromo orgânico proporcionam melhores resultados do que o cromo inorgânico, e as doses mais elevadas de Cr proporcionam resultados mais rápidos e melhores nos níveis de glicose e lipídios. Em relação à biodisponibilidade, está documentado que o cloridrato de Cr (CrCl_3), nicotinato de Cr (CrNic) ou picolinato de Cr (CrPic), são absorvidos em apenas 0,5-2,0% (LAMSON; PLAZA, 2002).

Os aminoácidos aumentam a absorção de cromo a partir do intestino. Verificou-se que uma mistura de 20 aminoácidos quase duplicou a velocidade de absorção. Os aminoácidos como histidina e ácido glutâmico que formam complexos com cromo também mostraram aumentar a absorção (LAMSON; PLAZA, 2002).

A absorção humana do cromo proveniente dos alimentos é estimada em cerca de 2-3% e 5-10% na levedura de cerveja. A absorção de Cr^{3+} inorgânico é aumentada pela presença de amido ou de ácido ascórbico. Em seres humanos, a absorção de Cr^{3+} na dieta está inversamente relacionada com a ingestão dietética, variando de 0,5 a 2% (LAMSON; PLAZA, 2002).

A faixa de normalidade do cromo no sangue é de 0,12 a 0,67 µg/L (ANDERSON et al., 1996). Acredita-se que se a concentração de cromo no soro for menor que o valor normal de 0,14-0,15 µg/L, pode ser indicativo de deficiência grave de cromo. No entanto, os estoques teciduais de cromo não refletem verdadeiramente o cromo do sangue; assim, a concentração sérica de cromo não é um bom indicador do estado desse mineral (LAMSON; PLAZA, 2002).

O cromo é excretado principalmente na urina (80%) e fezes e em pequenas quantidades no cabelo, suor e bile. As concentrações de cromo na urina, no cabelo e nos fluidos corporais também não refletem o verdadeiro estado de cromo do corpo (AGHDASSI et al., 2006).

Não há evidências de toxicidade de cromo por ingestão excessiva ou suplementação, tanto em roedores como em peixes e gatos. Até mesmo a suplementação intravenosa de cromo, (250µg/dia) em crianças desnutridas, não mostrou toxicidade (GIBSON, 2005). O Cr^{3+} , forma encontrada nos alimentos e suplementos, é considerado um dos nutrientes menos tóxicos (KRÓL; KREJPCIO, 2010). No estudo piloto conduzido por Feiner et al. (2008), com suplementação de 1000µg de picolinato de cromo em PVH, nenhum participante apresentou efeitos colaterais (alterações da função hepática e renal; na carga viral e linfócitos CD4^+), ou dificuldades na ingestão das doses de picolinato de cromo.

Apesar de mais de 50 anos de intensos estudos em animais e mais de 40 anos nos seres humanos, ainda não foi completamente elucidado o papel do cromo no metabolismo da glicose e dos lipídeos e tem sido um assunto de considerável debate. Uma extensa discussão sobre o papel do cromo no metabolismo da glicose e lipídeos tem sido objeto de publicações (CEFALU; HU, 2004; DI BONA et al., 2011; KRÓL; KREJPCIO, 2010; RHODES et al., 2010; STANIEK; KREJPCIO, 2009).

1.6. Justificativa

Embora o mecanismo pelo qual o Cr^{3+} exerce os seus efeitos benéficos permaneça pouco claro, numerosos estudos *in vitro* e *in vivo* indicaram que o Cr^{3+} desempenha um papel importante na manutenção do nível normal de glicose no sangue, na redução do colesterol e triglicerídeos no plasma, na inibição do estresse oxidativo e na secreção de citocinas inflamatórias (JAIN; RAINS; CROAD, 2007).

Os parâmetros anormais da glicose e dos lipídios, bem como a lipodistrofia, foram relatados com a TARV (AGHDASSI et al., 2006; CARR et al., 1998b; MILLER et al., 1998; NOLAN; JOHN; MALLAL, 2001). Essas anormalidades são semelhantes às relatadas em pacientes com diabetes tipo 2 e deficiência de cromo que tiveram resistência à insulina no âmbito da síndrome metabólica (AGHDASSI et al., 2006).

Devido a esta associação decidimos investigar a suplementação de cromo em PVH com lipodistrofia em TARV.

1.7. Hipótese

A suplementação com cromo em pacientes soropositivos para HIV com lipodistrofia em TARV é capaz de atenuar a resistência insulínica e o estresse oxidativo, melhorar perfil lipídico e reduzir citocinas pró-inflamatórias.

OBJETIVO

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo geral

Avaliar o efeito da suplementação com cromo em pessoas HIV-positivo com lipodistrofia em TARV em marcadores do metabolismo da glicose, do metabolismo dos lipídeos, de inflamação e de estresse oxidativo.

2.2. Objetivos específicos

- 1) Verificar se suplementação com cromo tem a capacidade de modificar:
 - ✓ Sensibilidade insulínica: HOMA-IR
 - ✓ Perfil lipídico: colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicerídeos
 - ✓ Biomarcadores inflamatórios: TNF α , IL-6, IL-8 e MCP-1
 - ✓ Biomarcadores de estresse oxidativo: MDA e GSH
 - ✓ Composição corporal
- 2) Avaliar a ingestão alimentar: ingestão calórica, macronutrientes e cromo.
- 3) Quantificar a concentração de cromo sanguíneo e urinário.

MATERIAIS E MÉTODOS

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Aspectos éticos

Em conformidade com os aspectos éticos, previamente ao seu início, o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP/USP) (Processo HCRP nº 694.967/2014). Todos os voluntários foram informados detalhadamente acerca dos objetivos e procedimentos do estudo e só participaram da pesquisa após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

3.2. Casuística e recrutamento dos participantes

Um total de 70 voluntários foi convidado a participar do presente estudo, dos quais 10 não iniciaram o protocolo, isto é, concordaram em participar, porém não compareceram no primeiro dia da coleta, 19 desistiram durante o estudo e 41 voluntários completaram o protocolo (Figura 1).

O levantamento dos voluntários portadores do vírus HIV com lipodistrofia foi concretizado por meio de acompanhamento semanal no Ambulatório de Nutrição em Doenças Infecciosas (ANDI) na Unidade Especial de Tratamento para Doenças Infecciosas (UETDI) do HCFMRP/USP, além de pesquisa eletrônica por meio do levantamento dos prontuários para identificação dos pacientes portadores desta doença.

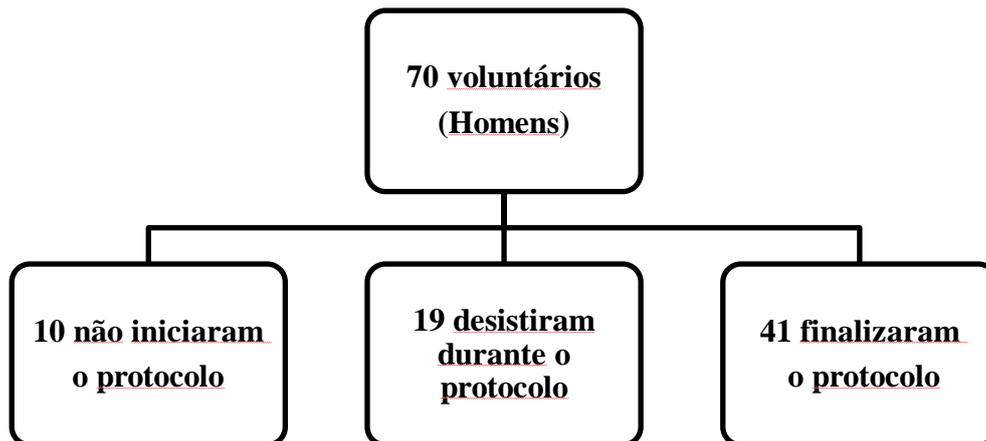


Figura 1- Seleção dos voluntários HIV-positivos com lipodistrofia em TARV.

A seleção dos voluntários ocorreu no período de outubro de 2014 a março de 2016 e os critérios de inclusão e não inclusão estão descritos no Quadro 2.

Quadro 2- Critérios de inclusão e não inclusão para o recrutamento dos pacientes

Critérios de Inclusão	Critérios de Não Inclusão
a) Adultos soropositivo para HIV, em uso de TARV no mínimo de 6 meses, com lipodistrofia, células T CD4 > 200 células/mm ³ . b) Ser do sexo masculino	a) Participantes com história de tireoidectomia prévia ou disfunção tireoidiana, b) Em uso de glicocorticóides no último ano, c) Com sinais ou sintomas de infecções oportunistas, d) Disfunção hepática e/ou renal, e) Em uso de insulina ou hipoglicemiante f) Em uso de suplemento vitamínico e/ou mineral

3.3. Delineamento experimental

Trata-se de um estudo de intervenção, prospectivo, randomizado, duplo cego e com placebo realizado na UETDI do HCFMRP/USP. O protocolo de pesquisa foi realizado durante um período de 3 meses. Antes e após a intervenção, todos os participantes foram submetidos às avaliações: clínica, nutricional e bioquímica.

A coleta de dados foi realizada no período de março de 2015 a março de 2016. Para estimativa do tamanho da amostra, estudos prévios foram revisados e também foi utilizada a fórmula padrão sugerida para estudos clínicos que inclui o erro tipo I (α) de 0,05 e o tipo II (β) de 0,20 (poder 80%). Os voluntários foram randomizados entre os dois grupos: os suplementados com placebo e os suplementados com cromo. A randomização (distribuição aleatória) dos participantes foi realizada usando números aleatórios gerados pelo computador. Para os voluntários do grupo placebo, foram fornecidas 90 cápsulas contendo talco branco neutro (Fagron®) e para o grupo cromo, foram fornecidas 90 cápsulas com 200 μ g de cromo (Cr^{3+}) quelato 10% (Cr^{3+} quelado com glicina vegetal - Pharmanostra®). As cápsulas foram manipuladas pela farmácia de manipulação Avena (Ribeirão Preto, São Paulo – Brasil), indistinguíveis em cor, forma, tamanho e embalagem quando compradas entre ambos os grupos. Os voluntários foram orientados a tomar 1 cápsula por dia durante 3 meses (Figura 2).

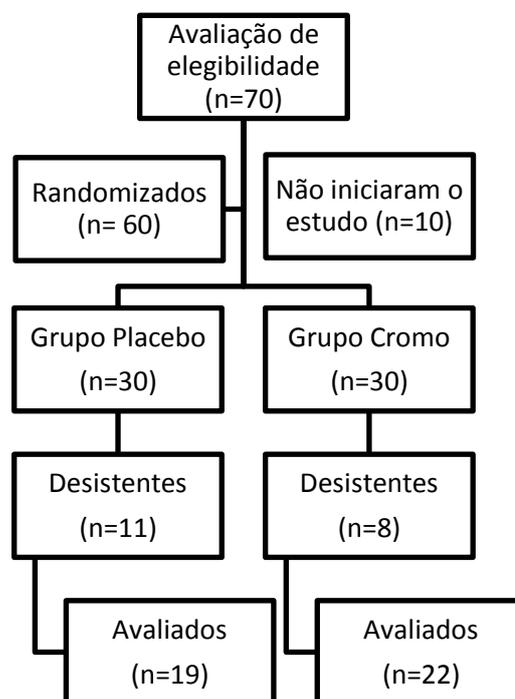


Figura 2- Delineamento experimental

No momento em que o voluntário aceitava participar do estudo, recebia as orientações, os frascos para coleta de urina de 24 horas, o R3d para preenchimento em casa e o TCLE. Após esses procedimentos era agendado um dia no período matutino para coleta dos dados e materiais.

Antes da intervenção, em período matutino, o voluntário chegava ao hospital, em jejum de 12 horas, para as aferições de peso, estatura e circunferência abdominal, avaliação da composição corporal por bioimpedância elétrica, coleta de sangue, aferição de pressão arterial, entrega da amostra de urina de 24h e recebimento dos frascos contendo suplemento de cromo ou placebo para 3 meses.

Passado os 3 meses de intervenção, o participante retornava em jejum de 12 horas, em um dia agendado, no período matutino, para refazer o protocolo de coleta: aferições de peso, estatura e circunferência abdominal, avaliação da composição corporal por bioimpedância elétrica, coleta de sangue, aferição de pressão arterial, entrega da amostra de urina de 24h e do R3d preenchido (Figura 3).

A cada 15 dias era feito contato com os participantes para saber sobre o andamento do estudo e presença de intercorrências.

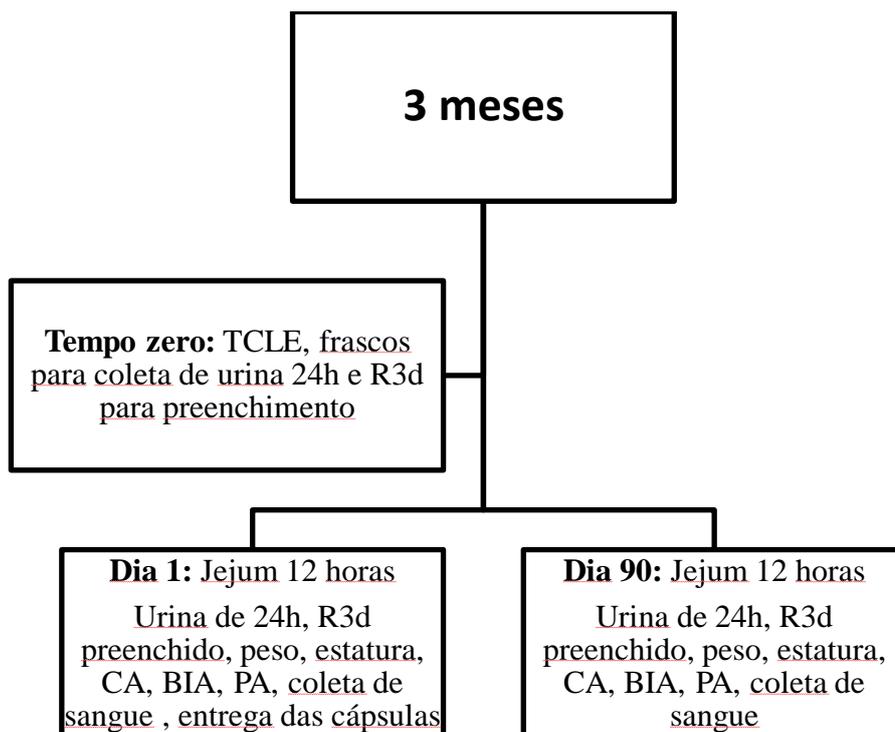


Figura 3- Procedimentos para coleta dos dados

3.4. Protocolo de pesquisa

3.4.1. Dados pessoais

Os seguintes dados pessoais foram coletados, conforme Protocolo de Pesquisa e aplicado no tempo zero: nome, data de nascimento, idade, profissão, escolaridade, contatos telefônicos, tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas, descrição de atividade física (AF), uso de suplementos vitamínicos e/ou minerais, apetite, disfagia, náuseas/vômitos, evento cardiovascular prévio, ingestão hídrica e número de evacuações por dia.

As informações sobre medicamentos em uso, diagnósticos clínicos, tempo de infecção e dados específicos da TARV foram confirmadas por meio de leitura de prontuários médicos assistida por médicos da equipe da UETDI do HCFMRP/USP.

3.4.2. Lipodistrofia, medidas antropométricas, avaliação da composição corporal e aferição da pressão arterial

O diagnóstico da lipodistrofia, foi realizado, no tempo zero, por uma avaliação subjetiva a partir da concordância entre a inspeção visual do pesquisador e do paciente, utilizando o questionário de Sutinen e Yki-Jarvinen (2007). O peso e estatura foram aferidos em jejum, após esvaziamento da bexiga, com o voluntário utilizando vestuário leve, descalço e seguindo as recomendações de Gordon, Chumlea e Roche (1988). O peso foi aferido em balança com capacidade máxima de 300kg e com a aproximação de 100g (Filizola®, do tipo plataforma). O IMC foi obtido pela relação peso (kg)/estatura² (m²), e classificado empregando os pontos de corte da Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 1995). A circunferência da cintura (CC) foi aferida com fita métrica flexível e inelástica com precisão de 0,1 cm. A medida foi realizada com os voluntários em pé, com abdômen relaxado, braços estendidos e peso igualmente distribuído entre as pernas, com os pés próximos e paralelos. A região da cintura era desprovida de roupa. A medida foi realizada ao final da expiração tomando-se o cuidado para não comprimir a pele, no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. O ponto de corte utilizado foi de 94 cm, considerado risco aumentado para desenvolver doenças relacionadas à obesidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2008).

A composição corporal foi avaliada por meio de análise de bioimpedância elétrica com uso do aparelho tetrapolar de única frequência (50 kHz) da marca Biodynamics®, modelo 450 (Biodynamics Corp., Shoreline, Washington, Estados Unidos), com o voluntário na posição reclinada, de acordo com as recomendações de Kyle et al. (2004). A estimativa de quantidade de massa magra e da massa gorda foi obtida por meio da seguinte equação preditiva desenvolvida por Kotler et al. (1996):

Equação de Kotler:

$$\text{Massa Magra (kg)} = 0,5 \left[\frac{A^{1,48}}{Z^{0,55}} \times \frac{1}{1,21} \right] + 0,42P + 0,49$$

$$\text{Massa Gorda (kg)} = P - \text{MM}$$

Sendo Z a impedância calculada por $Z^2 = R^2 + Xc^2$ em que R = resistência e Xc = reactância. P= peso corporal; MM= massa muscular (kg)

Figura 4. Equação de Kotler

A aferição da pressão arterial foi feita por um equipamento semiautomático digital de braço, modelo BP3ABOH da marca G-Tech e devidamente calibrado. Os voluntários ficavam na posição sentada, com as pernas descruzadas, pés apoiados no chão, dorso recostado na cadeira e relaxado, braço na altura do coração, livre de roupas, apoiado, com a palma da mão voltada para cima e em repouso por pelo menos 5 minutos, conforme as recomendações da 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (MALACHIAS et al., 2016). As medidas com valores iguais ou superiores a 140/90 mmHg foram consideradas altas.

3.4.3. Avaliação bioquímica

A coleta de amostras de sangue foi realizada na Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) do HC/FMRP/USP após jejum de 12 horas antes e após a intervenção. A separação do sangue total para obtenção do soro foi realizada na centrífuga Universal 320R Hettich® por 10 minutos, à 4°C e a 3500 rotações/minuto (rpm), logo após a coleta (30 minutos), no Laboratório de Nutrição e Metabolismo da FMRP/USP. A quantificação da glicemia de jejum foi realizada logo após a coleta. O restante das amostras foi armazenado em freezer a -80°C até o momento das análises.

A urina 24 horas foi coletada em frascos coletores com capacidade de 2 litros. Os voluntários foram orientados sobre os procedimentos de coleta e conservação adequada do material. As amostras de urina foram armazenadas em freezer a -80°C até a realização das análises.

3.4.3.1. Hemograma, linfócitos T CD4 e carga viral.

As informações sobre o hemograma (hemoglobina e hematócrito), linfócitos T CD4 e carga viral foram obtidas nos prontuários eletrônicos dos participantes. Considerou-se o exame mais próximo da data (máximo de 3 meses) do protocolo de coleta dos dados.

3.4.3.2. Proteínas totais e albumina e creatinina urinária.

Proteínas totais e albumina foram quantificadas em amostras de soro, no Laboratório de Nutrição e Metabolismo da FMRP/USP, pelo método colorimétrico pelos Kits Proteínas Totais e Albumina, respectivamente, da marca Labtest® (Labtest Diagnóstico S.A., Lagoa Santa – Minas Gerais, Brasil) seguindo as recomendações do fabricante.

A quantificação da creatinina urinária foi feita em amostra de urina 24 horas, degelada, pelo método colorimétrico pelo Kit Creatinina da marca Labtest® seguindo as recomendações do fabricante.

O equipamento utilizado para essas leituras foi espectrofotômetro de microplacas Epoch com capacidade de absorvância entre 200-999nm (Bioteck Instruments, Inc. Winooski, VT, USA).

3.4.3.3. Perfil glicêmico e lipídico.

A glicemia de jejum foi quantificada em amostras de soro no Laboratório de Nutrição e Metabolismo da FMRP/USP, no mesmo dia da coleta de sangue, pelo método enzimático-colorimétrico com o kit de análise Glicose Liquiform da marca Labtest®, seguindo as recomendações do fabricante, e o equipamento utilizado para leitura foi espectrofotômetro de microplacas Epoch com capacidade de absorvância entre 200-999nm (Bioteck®).

As amostras de soro foram mantidas em freezer -80° e degeladas para quantificação da insulina, utilizando a plataforma Magpix (Luminex Corporation, Austin, TX, USA), seguindo as recomendações do fabricante. A leitura das amostras foi feita no equipamento Magpix System® (Luminex Corporation) e a análise dos resultados foi realizada utilizando o software Milliplex Analyst®. Essas dosagens foram realizadas no Laboratório de Imunologia e Epigenética da FCFRP/USP.

A resistência insulínica foi determinada por HOMA-IR (Homestatic Model Assessment - Insulin Resistance), em que $HOMA-IR = [glicemia \text{ de jejum (mmol/L)} \times insulinemia \text{ de jejum } (\mu U/mL)] \div 22,5$, de acordo com Matthews et al. (1985) e o ponto de corte utilizado foi igual ou superior a 2,5.

Para avaliar o perfil lipídico foram quantificados: colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos (TG) no Laboratório de Nutrição e Metabolismo da FMRP/USP. O colesterol total e os triglicerídeos foram analisados em amostras de soro por sistema enzimático-colorimétrico pelos Kits Colesterol Liquiform e Triglicérides Liquiform, respectivamente, da marca Labtest® e o HDL-colesterol por sistema de precipitação seletiva-colorimétrico pelo Kit Colesterol HDL da marca Labtest®, seguindo as recomendações do fabricante. O equipamento utilizado para essas leituras foi o espectrofotômetro de microplacas Epoch com capacidade de absorvância entre 200-999nm (Bioteck®). A determinação do LDL-colesterol foi feita pela equação de Friedewald (1972), em que $LDL-C = CT - HDL-C - TG/5$.

3.4.3.4. Função hepática e renal

Essas dosagens foram feitas em amostras de soro no Laboratório de Nutrição e Metabolismo da FMRP/USP e foram seguidas as recomendações do fabricante.

Foram quantificadas, pelo método cinético de ponto fixo-colorimétrico, as enzimas hepáticas TGO/AST e TGP/ALT para avaliação da função hepática, para essas quantificações foram utilizados os Kits Transaminase Oxalacética e Transaminase Pirúvica da marca Labtest®.

Para avaliar a função renal foram quantificadas uréia e creatinina sanguíneas pelo método enzimático-colorimétrico e colorimétrico pelos Kits Uréia CE e Creatinina, respectivamente, da marca Labtest®.

O equipamento utilizado para essas leituras foi espectrofotômetro de microplacas Epoch com capacidade de absorvância entre 200-999nm (Bioteck®).

3.4.3.5. Marcadores inflamatórios (TNF α , IL-6, IL-8, MCP-1) e marcadores de estresse oxidativo (MDA e GSH)

As amostras de soro foram mantidas em freezer -80° e degeladas para quantificação das citocinas TNF α , IL-6, IL-8, MCP-1 utilizando Kit multiplex, baseado em beads magnéticas, na plataforma Magpix (Luminex Corporation, Austin, TX, USA), seguindo as recomendações do fabricante. A leitura das amostras foi feita no equipamento Magpix System® (Luminex Corporation) e a análise dos resultados foi realizada utilizando o software Milliplex Analyst®. Essas dosagens foram realizadas no Laboratório de Imunologia e Epigenética da FCFRP/USP.

A quantificação dos marcadores de estresse oxidativo em amostras de soro foi realizada no Laboratório de Nutrição e Metabolismo da FMRP/USP. Para dosagem de malondialdeído (MDA) foi seguido o método proposto por Gérard-Monnier et al. (1998), com algumas adaptações. Para a dosagem de MDA no soro foram utilizados 100 μ l de amostra. A este foram adicionado 300 μ l de solução de 10mM de 1-metil-fenilindol em acetonitrila e metanol (2:1, v/v) e 75 μ l de HCL puro (37%). Logo após, os eppendorfs foram agitados em vortex e incubados em banho-maria a 45°C por 40 minutos. Após o banho, foi feito o resfriamento das amostras em gelo e em seguida os eppendorfs foram centrifugados a 4000rpm por 10 minutos. Do sobrenadante foram feitas a leitura de absorvância com comprimento de onda de 586nm. A concentração de MDA foi calculada comparando-a a uma curva de 1,1,3,3-tetrametoxipropano (TMP) hidrolisado.

Para dosagem da glutathiona reduzida (GSH) a metodologia foi feita através do método de Costa, Santos e Lima (2006). Para isso, foi colocado na placa 25 μ L de soro com 1mL de Tris-EDTA (0.25mol/L Tris base, 0,20mol/L EDTA, pH 8.2). Depois adicionado 25 μ L de DTNB (10mmol/L em metanol absoluto). Agitou por 15 minutos em temperatura ambiente e procedeu a leitura. A concentração dos grupos sulfidrilica foi calculada utilizando uma curva padrão de Glutathiona reduzida.

3.4.3.6. Avaliação do cromo (cromo plasmático e urinário)

A determinação da concentração do mineral cromo plasmático e urinário e foi realizada no soro com um Espectrômetro de massa com plasma indutivamente acoplado, equipado com uma célula de reação dinâmica (DRC-ICP-MS; ELAN DRCII, Perkin Elmer, Sciex, Norwalk, CT, EUA), operando com argônio de alta pureza (99,999%, Praxair, Brasil) que está instalado em sala limpa classe 1000 no Laboratório de Toxicologia e Essencialidade de Metais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP.

Quadro 3- Resumo dos métodos e Kits das análises bioquímicas utilizadas

Parâmetros Bioquímicos	Método	Kits
Linfócitos T CD4 (células/mm ³)	-	-
Carga viral (cópias/mL)	-	-
Proteínas Totais (g/dL)	Colorimétrico	Labtest®
Albumina (g/dL)	Colorimétrico	Labtest®
Creatinina urinária (mg/dL)	Colorimétrico	Labtest®
Glicemia (mg/dL)	Enzimático - colorimétrico	Labtest®
Insulina	Luminex	Milliplex®
Triglicerídeos (mg/dL)	Enzimático - colorimétrico	Labtest®
Colesterol Total (mg/dL)	Enzimático-colorimétrico	Labtest®
HDL-colesterol (mg/dL)	Precipitação seletiva - colorimétrico	Labtest®
AST/GOT e ALT/GPT (U/L)	Cinético - colorimétrico	Labtest®
Uréia sérica (mg/dL)	Enzimático - colorimétrico	Labtest®
Creatinina sérica (mg/dL)	Enzimático - colorimétrico	Labtest®
Citocinas	Luminex	Milliplex®
Estresse oxidativo	Colorimétrico	
Cromo	DRC-ICP-MS	

3.4.4. Avaliação do consumo alimentar

A avaliação do consumo alimentar foi realizada por meio do registro de 3 dias (R3d). Foram aplicados 2 R3d, antes de iniciar a intervenção e 3 dias antes do seu término. Os participantes foram orientados a registrar todo tipo de alimentos e bebidas e suas, respectivas, quantidades em medidas caseiras, durante 2 dias da semana, não consecutivos, e 1 dia do final de semana. Essas informações foram conferidas presencialmente para melhorar a qualidade da informação.

Para o cálculo nutricional da ingestão de energia e dos macronutrientes, foi utilizado o software Nutrilife® versão 9, atualizado com dados da Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos – TACO (NEPA - NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM ALIMENTAÇÃO, 2011) e os alimentos ausentes foram completados com a Tabela Americana da United States Department of Agriculture (USDA) (UNITED STATES, 1998).

3.5. Análise estatística

As variáveis foram descritas por meio de médias e desvio-padrão, e porcentagem. Para a descrição e comparação das características iniciais dos dois grupos foi utilizado o teste t de Student para as variáveis contínuas e o teste Chi-quadrado para as variáveis categóricas.

Na análise dos dados foi utilizado o método da Análise de Variância (ANOVA) de Mediadas Repetidas Modelo Misto. Para as variáveis que apresentaram alta variabilidade (o critério foi Coeficiente de variação (CV), definido por $DP/Média * 100$, superior a 60%) aplicamos a transformação logarítmica (Lg10).

Quando havia interação significativa, foi feita uma análise separada para cada grupo. Os dados com distribuição normal foram apresentados em média e desvio padrão e comparados pelo teste t para amostras pareadas. As correlações foram avaliadas pelo teste de Spearman. O nível de significância fixado para os testes foi de 0,05. Todas as análises foram conduzidas com o auxílio do software SPSS, versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Características dos participantes

Nesse estudo foram avaliados 41 voluntários, sendo 19 do grupo placebo e 22 do grupo cromo, com idade variando entre 26 a 56 anos ($47,09 \pm 8,15$) no grupo placebo e 29 a 61 anos ($46,10 \pm 9,5$) no grupo cromo.

As características dos voluntários de ambos os grupos, com relação à idade, contagem de linfócitos T CD4, tempo de infecção pelo vírus HIV, carga viral, presença de tabagismo e TARV durante o estudo estão detalhadas na Tabela 1. Ambos os grupos apresentaram características semelhantes nas seguintes variáveis: idade, contagem de células T CD4 > 200 células/mm³, carga viral indetectável (<40 cópias/mL) e esquema terapêutico (combinação de três ARV).

Tabela 1- Características iniciais dos voluntários de acordo com os grupos de estudo¹

Características	Placebo (n = 19) ²	Cromo (n = 22) ²	p-valor ³
Idade (anos)	47,09 (8,2)	46,10 (9,5)	0,72
CD4 (células/mm ³)	498,05 (200,3)	546,0 (260,1)	0,51
Tempo de infecção HIV (anos)	9,86 (7,7)	14,32 (7,7)	0,07
Carga viral (cópias/mL)	<40	<40	-
Fumantes (%)	4/19 (21,0)	10/22 (45,5)	0,19
2INTR + 1INNTR (%)	6/17 (35,3)	8/18 (44,4)	0,84
2INTR + 1PI (%)	11/17 (64,7)	10/18 (55,6)	0,84

¹No início do estudo (antes da intervenção). INTR = Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa. INNTR = Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa. IP = Inibidor de Protease. Primeira linha de tratamento (2 INTR + 1INNTR) ou Segunda linha de tratamento (2 INTR + 1 IP).

²Valores são expressos como média (desvio-padrão) e porcentagem (%)

³Teste t de Student e teste Chi-quadrado foram utilizados para comparar os dois grupos no início do estudo.

4.2. Dados antropométricos, composição corporal e concentração sérica e urinária de cromo

As características antropométricas, de composição corporal e concentração sérica e urinária de cromo dos grupos, antes e após 3 meses de intervenção, estão dispostas na Tabela 2. Em relação às características antropométricas e de composição corporal, não foram observadas diferenças significativas entre as médias do grupo Cromo e do grupo Placebo, após 3 meses de intervenção, isto é, os resultados finais foram semelhantes aos resultados iniciais.

Em relação às dosagens de cromo houve diferença significativa, apenas na concentração de cromo urinário entre os tempos e essa diferença é significativa para ambos os grupos. No grupo placebo o cromo reduziu 0,33 µg e no grupo cromo aumentou 0,39 µg.

Tabela 2- Características antropométricas, composição corporal e concentração sérica e urinária de cromo dos grupos Placebo (n= 19) e Cromo (n= 22)¹

Características	Início ²	Após 3m ²	p-valor ³	p-valor ⁴
Peso (kg)				
Placebo	76,14 (13,3)	76,22 (15,4)	0,83	
Cromo	76,13 (15,2)	76,42 (15,3)		
IMC (kg/m²)				
Placebo	26,20 (6,1)	26,24 (6,8)	0,87	
Cromo	25,40 (4,1)	25,50 (4,0)		
CC (cm)				
Placebo	93,87 (13,6)	93,37 (14,1)	0,51	
Cromo	93,70 (11,7)	93,80 (11,4)		
Massa Magra (%)				
Placebo	79,9 (5,3)	79,9 (4,8)	0,77	
Cromo	79,7 (5,8)	79,9 (5,1)		
Massa Gorda (%)				
Placebo	20,1 (5,8)	20,1 (5,3)	0,77	
Cromo	20,1 (5,1)	20,3 (4,8)		
Cromo sérico (µg/L)				
Placebo (n= 17)	0,217 (0,040)	0,209 (0,023)	0,49	
Cromo (n= 17)	0,207 (0,017)	0,207 (0,022)		
Cromo urinário (µg/g creatinina)				
Placebo (n= 17)	0,250 (0,105)	0,217 (0,074)	0,049	0,17
Cromo (n= 17)	0,216 (0,089)	0,255 (0,105)		0,15

¹No início do estudo (antes da intervenção) e no final do estudo (3 meses após intervenção). IMC= Índice de Massa Corporal. CC= circunferência da Cintura.

²Valores expressos como média (desvio-padrão).

³Teste ANOVA de Medidas Repetidas Modelo Misto para testar a eficácia da intervenção.

⁴Teste t pareado para determinar em qual grupo a intervenção teve efeito.

4.3. Mudanças metabólicas e clínicas

A Tabela 3 mostra as mudanças metabólicas dos grupos, antes e após 3 meses de intervenção.

Tanto no grupo Cromo, como no grupo Placebo a glicemia, os triglicerídeos e o colesterol total e frações (LDL-colesterol e HDL-colesterol) não sofreram alterações significativas após 3 meses de intervenção. Apesar da redução do colesterol total ($p = 0,40$, de 225,4 (51,0) mg/dL para 212,1 (35,1) mg/dL) e do LDL-colesterol ($p = 0,29$, de 148,6 (48,5) mg/dL para 130,9 (41,3) mg/dL) no grupo Cromo não terem sido significativas, elas foram importantes, pois houve uma redução de 13,3 mg/dL do colesterol total e 17,7 mg/dL do LDL-colesterol. Por outro lado, a insulina e o HOMA-IR sofreram uma redução de 2 $\mu\text{U/mL}$ ($p = 0,007$, de 11,6 (15,2) $\mu\text{U/mL}$ para 9,6 (15,1) $\mu\text{U/mL}$) e 0,3 $\mu\text{U/mL}$ ($p = 0,01$, de 2,6 (3,7) $\mu\text{U/mL}$ para 2,3 (4,3) $\mu\text{U/mL}$), respectivamente, no grupo Placebo. Já no grupo Cromo não foi observado mudanças no metabolismo glicêmico. No entanto, os valores das médias de HOMA-IR antes da intervenção, já eram considerados normais (HOMA-IR < 4,65), em ambos os grupos. Apenas, seis participantes do grupo Placebo e cinco do grupo Cromo apresentaram resistência insulínica (HOMA-IR $\geq 2,5$) no início do estudo. A figura 5 apresenta o boxplot da insulina e do HOMA-IR ilustrando o antes (T0) e depois da intervenção (T1) com o grupo Placebo e o grupo Cromo.

Quando os grupos foram categorizados para dislipidemias, isto é, CT ≥ 200 mg/dL, LDL-colesterol ≥ 130 mg/dL, HDL-colesterol < 40 mg/dL e TG ≥ 150 mg/dL, no grupo Cromo houve redução significativa na média do LDL-colesterol de 31,2 mg/dL ($p = 0,049$, de 176,6 (43,2) mg/dL para 145,4 (32,10) mg/dL). Apesar de não significativo ($p = 0,27$, de 244,1 (47,1) mg/dL para 220,8 (32,5) mg/dL), a média do colesterol total reduziu 23,8 mg/dL. Já o grupo Placebo não sofreu alterações. A figura 6 apresenta o boxplot do LDL-colesterol e do colesterol total, categorizados para dislipidemias, ilustrando o antes (T0) e o depois da intervenção (T1) no grupo Placebo e no grupo Cromo.

A Tabela 4 mostra a contagem de células CD4, carga viral, o hemograma (hemoglobina e hematócrito), proteínas totais e frações e a função hepática (TGO e TGP) e renal (uréia e creatinina séricas) e pressão arterial de ambos os grupos. Tanto no grupo Placebo, quanto no grupo Cromo houve aumento significativo das médias da contagem de células CD4. A média da albumina aumentou significativamente ($p = 0,006$; de 4,33 (0,40) g/dL para 4,77 (0,60) g/dL) e a creatinina sérica que diminuiu significativamente ($p = 0,04$; de 1,00 (0,20) mg/dL

para 0,95 (0,21) mg/dL, no grupo Cromo, quando comparadas ao longo do tempo. Não houve diferenças significativas entre as médias das demais características, antes e após a intervenção, em ambos os grupos. Todos os participantes mantiveram a função hepática e renal normais até o final da intervenção.

Já em relação a pressão arterial, houve aumento da média da pressão arterial sistólica (aumento de 10,6 mmHg, de 119,8 (13,0) para 130,4 (17,9), $p = 0,003$) e diastólica (aumento de 6,2 mmHg, de 78,2 (8,8) para 84,4 (14,8), $p = 0,02$) no grupo Placebo.

Tabela 3- Mudanças metabólicas dos grupos Placebo (n= 19) e Cromo (n= 22)¹

Características	Início ²	Após 3m ²	p-valor ³	p-valor ⁴
Glicemia (mg/dL)				
Placebo	82,5 (10,5)	84,8 (10,4)	0,86	
Cromo	84,0 (10,8)	87,1 (12,2)		
Insulina (µU/mL)*				
Placebo (n= 18)	11,6 (15,2) [0,81 (0,53)]	9,6 (15,1) [0,62 (0,69)]	0,12	0,007
Cromo (n= 18)	9,0 (5,9) [0,81 (0,42)]	8,4 (7,3) [0,74 (0,46)]		0,15
HOMA-IR*				
Placebo (n= 18)	2,6 (3,7) [0,13 (0,54)]	2,3 (4,3) [-0,04 (0,68)]	0,14	0,01
Cromo (n= 18)	1,9 (1,3) [0,13 (0,44)]	1,8 (1,6) [0,07 (0,47)]		0,23
Triglicédeos (mg/dL)*				
Placebo	233,2 (222,9) [2,26 (0,28)]	241,8 (246,3) [2,28 (0,26)]	0,87	
Cromo	198,0 (136,8) [2,22 (0,24)]	226,9 (173,2) [2,25 (0,29)]		
CT (mg/dL)				
Placebo	237,1 (61,2)	236,5 (49,8)	0,40	
Cromo	225,4 (51,0)	212,1 (35,1)		
LDL-colesterol (mg/dL)				
Placebo	152,6 (45,6)	151,2 (49,6)	0,29	
Cromo	148,6 (48,5)	130,9 (41,3)		
HDL-colesterol (mg/dL)				
Placebo	37,9 (6,3)	36,9 (7,6)	0,85	
Cromo	37,3 (12,4)	35,8 (11,4)		
CT > 200mg/dL				
Placebo (n= 15)	254,6 (56,8)	251,8 (43,6)	0,27	
Cromo (n=16)	244,1 (47,1)	220,8 (32,5)		
LDL-colesterol ≥ 130mg/dL				
Placebo (n= 15)	168,7 (36,9)	163,7 (44,8)	0,17	0,71
Cromo (n= 13)	176,6 (43,2)	145,4 (32,10)		0,049
HDL-colesterol < 40mg/dL				
Placebo (n= 14)	34,3 (4,6)	34,5 (6,8)	0,88	
Cromo (n= 15)	29,9 (6,6)	29,7 (7,6)		
Triglicédeos ≥ 150mg/dL*				
Placebo (n= 10)	322,3 (260,9) [2,44 (0,25)]	315,5 (303,4) [2,41 (0,28)]	0,46	
Cromo (n= 12)	262,6 (145,5) [2,24 (0,17)]	311,0 (181,4) [2,44 (0,24)]		

¹No início do estudo (antes da intervenção) e no final do estudo (3 meses após intervenção). HOMA-IR = Homestatic Model Assessment - Insulin Resistance. CT = colesterol Total.

²Valores são expressos como média (desvio-padrão).

³Teste ANOVA de Medidas Repetidas Modelo Misto para testar a eficácia da intervenção.

⁴Teste t pareado para determinar em qual grupo a intervenção teve efeito.

*Valores apresentados em média (desvio-padrão) e logaritmo decimal [Lg10 (desvio padrão)], sendo o valor de *p* referente ao Log10.

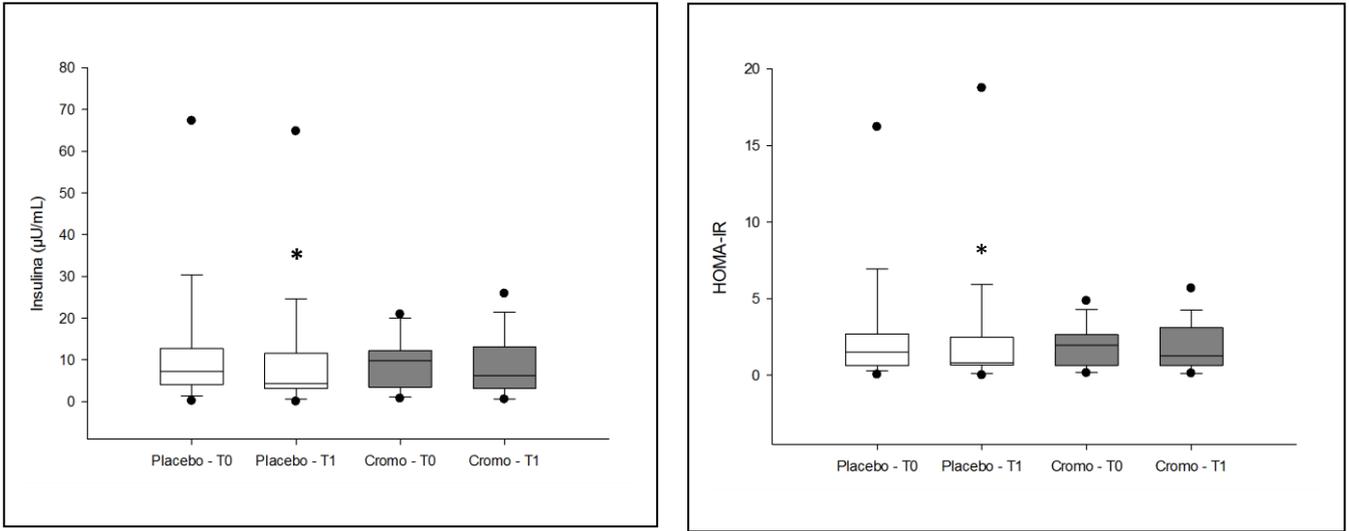


Figura 5- Boxplot da Insulina e do HOMA ilustrando o antes (T0) e depois da intervenção (T1) com Placebo (n = 18) e com Cromo (n = 18). *p ≤ 0,05.

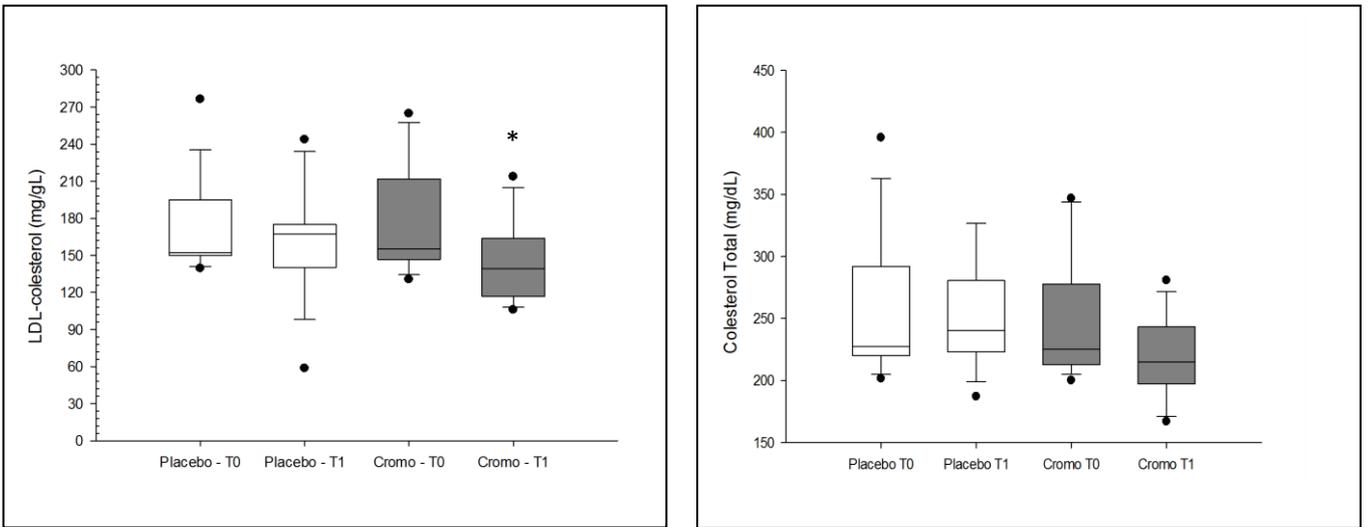


Figura 6- Boxplot do LDL-colesterol e do colesterol total, categorizados para dislipidemias, ilustrando o antes (T0) e depois da intervenção (T1) com Placebo (n = 15) e com Cromo (n = 13). *p ≤ 0,05.

Tabela 4- Mudanças clínicas dos grupos Placebo (n= 19) e Cromo (n= 22)¹

Características	Início ²	Após 3m ²	p-valor ³	p-valor ⁴
CD4 (células/mm³)				
Placebo	546,0 (260,1)	629,6 (294,04)	<0,001	0,02
Cromo	519,2 (178,3)	605,3 (270,5)		0,01
Carga viral (cópias/mL)				
Placebo	< 40	< 40	NA	NA
Cromo	< 40	< 40		
Hemoglobina (g/dL)				
Placebo	14,8 (1,46)	14,9 (1,58)	0,37	
Cromo	15,2 (1,16)	15,0 (0,94)		
Hematócrito (%)				
Placebo	43,6 (4,03)	43,8 (4,35)	0,65	
Cromo	44,3 (3,97)	44,2 (3,20)		
Proteínas Totais (g/dL)				
Placebo	7,15 (1,44)	7,53 (1,35)	0,10	0,43
Cromo	7,04 (0,92)	7,61 (0,89)		0,09
Albumina (g/dL)				
Placebo	4,43 (0,35)	4,67 (0,59)	0,002	0,13
Cromo	4,33 (0,40)	4,77 (0,60)		0,006
TGO (UI/L)				
Placebo	27,0 (6,0)	27,8 (9,6)	0,33	
Cromo	33,7 (20,4)	31, 8 (22,5)		
TGP (UI/L)				
Placebo	34,02 (22,1)	36,02 (24,0)	0,17	0,38
Cromo	34,05 (14,4)	31,10 (18,6)		0,29
Uréia sérica (mg/dL)				
Placebo	33,8 (8,9)	31,8 (7,9)	0,20	0,29
Cromo	30,8 (9,3)	31,7 (7,8)		0,51
Creatinina sérica (mg/dL)				
Placebo	1,12 (0,27)	1,14 (0,32)	0,03	0,35
Cromo	1,00 (0,20)	0,95 (0,21)		0,04
Creatinina urinária (g/24h)				
Placebo (n= 18)	1,51 (0,37)	1,43 (0,35)	0,61	
Cromo (n= 20)	1,47 (0,37)	1,46 (0,51)		
PAS (mmHg)				
Placebo	119,8 (13,0)	130,4 (17,9)	0,15	0,003
Cromo	118,4 (11,3)	122,5 (16,1)		0,19
PAD (mmHg)				
Placebo	78,2 (8,8)	84,4 (14,8)	0,07	0,02
Cromo	81,4 (9,4)	81,8 (10,1)		0,84

¹No início do estudo (antes da intervenção) e no final do estudo (3 meses após intervenção). TGO = Transaminase Glutâmica Oxalacética. TGP = Transaminase Glutâmica Pirúvica. PAS= Pressão Arterial Sistólica. PAD= Pressão Arterial Diastólica. NA = não se aplica.

²Valores são expressos como média (desvio-padrão).

³Teste ANOVA de Medidas Repetidas Modelo Misto para testar se eficácia da intervenção.

⁴Teste t pareado para determinar em qual grupo a intervenção teve efeito.

4.4. Marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo

Quanto aos marcadores inflamatórios (Tabela 5), observou-se, apenas, diferença entre as médias da citocina IL-8 antes e depois da intervenção no grupo placebo, com redução de 0,33 pg/mL (1,44 (0,61) para 1,11 (0,72), ($p = 0,004$)). Já as outras citocinas não apresentaram alterações significativas. No grupo Cromo todos os marcadores não sofreram mudanças ao longo do tempo.

A figura 7 apresenta o boxplot dos marcadores inflamatórios ilustrando o antes (T0) e depois da intervenção (T1) no grupo Placebo e no grupo Cromo.

Em relação aos marcadores de estresse oxidativo avaliados, houve redução do MDA ($p = 0,01$) em ambos os grupos, porém essa redução aconteceu nos dois grupos ($p=0,96$). Já a GSH apresentou aumento tanto no grupo placebo (0,79 μM) quanto no grupo cromo (0,36 μM), porém somente no grupo placebo a redução foi significativa ($p = 0,007$).

Tabela 5- Perfil dos marcadores inflamatórios e do estresse oxidativo dos grupos Placebo (n=18) e Cromo (n=18)¹

Marcadores	Início ²	Após 3m ²	p-valor ³	p-valor ⁴
TNFα (pg/mL)				
Placebo	2,34 (1,39)	2,11 (1,23)	0,96	
Cromo	3,11 (1,45)	2,86 (1,22)		
IL-6 (pg/mL)*				
Placebo	0,98 (0,68) [-0,09 (0,27)]	1,46 (2,25) [-0,04 (-0,04)]	0,98	
Cromo	1,67 (1,88) [0,10 (0,31)]	2,60 (4,0) [0,15 (0,43)]		
IL-8 (pg/mL)*				
Placebo	1,44 (0,61) [0,120 (0,19)]	1,11 (0,72) [-0,005 (0,20)]	0,02	0,004
Cromo	2,88 (3,62) [0,226 (0,44)]	3,30 (4,70) [0,245 (0,46)]		0,70
MCP-1 (pg/mL)				
Placebo	294,4 (143,4)	284,8 (123,7)	0,54	
Cromo	311,7 (160,6)	319,1 (179,3)		
MDA (μM)				
Placebo	6,38 (2,86)	5,03 (2,08)	0,96	
Cromo	6,86 (2,49)	5,56 (1,88)		
GSH (μM)				
Placebo	6,74 (0,94)	7,53 (1,20)	0,01	0,007
Cromo	6,16 (1,60)	6,52 (0,76)		0,29

¹No início do estudo (antes da intervenção) e no final do estudo (3 meses após intervenção). TNF alfa = fator de necrose tumoral alfa. IL-6 = inteleucina 6. IL-8 = interleucina 8. MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1.

²Valores são expressos como média (desvio-padrão).

³Teste ANOVA de Medidas Repetidas Modelo Misto para testar se a eficácia da intervenção.

⁴Teste t pareado para determinar em qual grupo a intervenção teve efeito.

*Valores apresentados em média (desvio-padrão) e logaritmo decimal [Lg10 (desvio padrão)], sendo o valor de p referente ao Log10.

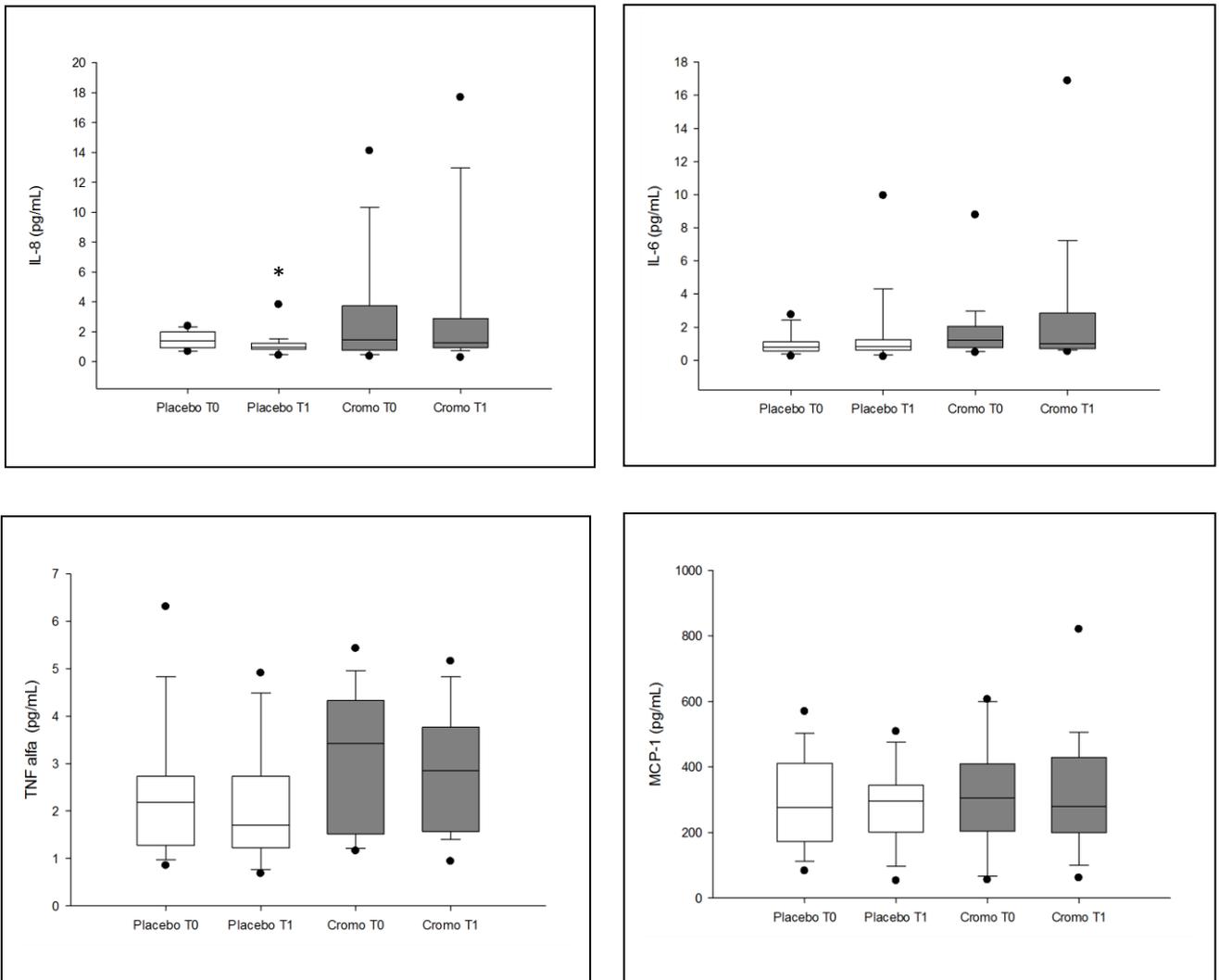


Figura 7- Boxplot dos biomarcadores inflamatórios ilustrando o antes (T0) e depois da intervenção (T1) com Placebo (n = 18) e com Cromo (n = 18). IL-8 = interleucina 8. IL-6 = interleucina 6. TNF alfa = fator de necrose tumoral. MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1. * $p \leq 0,05$.

4.5. Avaliação da ingestão alimentar

A avaliação da ingestão alimentar, estimada pelo registro alimentar de 3 dias, não mostrou diferença estatística da ingestão calórica e da distribuição do VCT entre os macronutrientes, quando se comparou antes e após a intervenção ao longo dos 3 meses, em ambos os grupos (Tabela 6).

Em relação à ingestão de cromo não foi observada diferença entre os grupos Placebo e Cromo. Interessante observar que o cálculo da quantidade de cromo ingerida pelos pacientes foi dificultado devido à escassez de alimentos que apresentam a quantificação de cromo nas tabelas de composição de alimentos.

Tabela 6- Análise da composição nutricional da alimentação dos grupos Placebo (n= 13) e Cromo (n= 16)¹

Características	Início ²	Após 3m ²	p-valor ³	p-valor ⁴
Energia (kcal/dia)				
Placebo	2173,1 (500,8)	2061,4 (503,6)	0,66	
Cromo	2083,3 (450,0)	2065,8 (466,7)		
Carboidratos (g/dia)				
Placebo	296,9 (86,3)	262,9 (63,2)	0,23	
Cromo	284,7 (70,5)	285,3 (56,7)		
Carboidratos (%VCT)				
Placebo	53,2 (7,4)	52,3 (8,1)	0,93	
Cromo	54,9 (4,3)	54,3 (5,6)		
Proteínas (g/dia)				
Placebo	127,5 (43,2)	113,0 (41,3)	0,12	0,18
Cromo	93,5 (17,1)	97,6 (29,4)		
Proteínas (%VCT)				
Placebo	22,6 (5,8)	21,5 (4,5)	0,43	
Cromo	18,6 (3,1)	19,1 (5,1)		
Lipídeo (g/dia)				
Placebo	59,7 (16,8)	60,2 (21,3)	0,86	
Cromo	62,2 (17,7)	64,3 (23,5)		
Lipídeo (% VCT)				
Placebo	25,0 (5,6)	26,2 (5,4)	0,92	
Cromo	26,5 (3,6)	27,4 (6,4)		
Cromo (µg)*				
Placebo	68,4 (47,0) [1,75 (0,34)]	80,1 (73,2) [1,67 (0,52)]	0,26	
Cromo	72,5 (44,4) [1,75 (0,47)]	86,2 (53,2) [1,84 (0,43)]		

¹No início do estudo (antes da intervenção) e no final do estudo (depois de 3 meses de intervenção). VCT = Valor calórico Total

²Valores são expressos como média (desvio-padrão). $p \leq 0,05$.

³Teste ANOVA de Medidas Repetidas Modelo Misto para testar se a intervenção teve efeito.

⁴Teste t pareado para determinar em qual grupo a intervenção teve efeito.

*Valores apresentados em média (desvio-padrão) e logaritmo decimal [Lg10 (desvio padrão)], sendo o valor de p referente ao Log10.

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

O presente trabalho avaliou o efeito da suplementação de cromo em pessoas soropositivas para o HIV em uso de TARV com lipodistrofia em marcadores do metabolismo da glicose, dos lipídeos e inflamatório.

A melhoria da sensibilidade à insulina em resposta à suplementação de cromo em indivíduos com resistência insulínica associada ao diabetes, envelhecimento e outras condições tem sido relatada por vários estudos (ANDERSON, 1998, 2003; ANDERSON et al., 1997), mas a sua utilização em uma população infectada pelo HIV ainda é pouco estudada (FEINER et al., 2008).

A própria infecção pelo HIV tem um efeito significativo na inflamação expressa por níveis elevados de TNF- α e IL-6. Observa-se que inflamação persistente em PVH predispõe ao desenvolvimento de alterações metabólicas (CARON-DEBARLE et al., 2010; JASIK et al., 2014). O aumento dos níveis sanguíneos das citocinas pró-inflamatórias principalmente, interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) e MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) aumentam a resistência à insulina e o risco de doença cardiovascular (HUBER et al., 1999; MÜLLER et al., 2002; ROTTER; NAGAEV; SMITH, 2003).

5.1. Mudanças metabólicas e clínicas

A capacidade do cromo de melhorar a sensibilidade à insulina, com poucos efeitos colaterais aparentes, sugeriu um possível papel para a suplementação de cromo em indivíduos com resistência à insulina associada à infecção por HIV (STEIN et al., 2013).

Porém, no presente estudo, a suplementação de 5,7 vezes a recomendação de ingestão de cromo (200 $\mu\text{g}/\text{d}$) por 3 meses apesar de bem tolerada, não foi suficiente para promover um efeito significativo na resistência insulínica em indivíduos infectados por HIV com lipodistrofia. Não houve mudanças, no período de 3 meses, nas variáveis que quantificaram o metabolismo glicêmico como: glicemia de jejum, insulina de jejum e HOMA-IR no grupo suplementado com cromo.

Esses resultados se assemelham aos de Stein et al. (2013), que não encontraram efeito significativo na resistência insulínica em indivíduos adultos, HIV positivos e com glicemia de jejum normal, após suplementação com 1000 $\mu\text{g}/\text{dia}$ de picolinato de cromo por 2 meses.

Gunton et al. (2005) também não encontraram alterações na tolerância à glicose, glicemia e insulina de jejum e HOMA-IR em um ensaio controlado randomizado por 3 meses com 800 µg/dia de picolinato de cromo em 40 pacientes com intolerância à glicose. No estudo de Guimarães, Martins Silva Carvalho e Silva (2013), no qual foi realizada a suplementação de 50 e 200 µg/dia de cromo, na forma de nicotinato de cromo por 3 meses, também não houve alteração no controle glicêmico ou aumento da sensibilidade à insulina.

Por outro lado, o estudo de Aghdassi et al. (2010) verificou uma redução significativa na insulina de jejum e na resistência insulínica após suplementação com 400µg/dia de nicotinato de cromo por 4 meses. Nesse estudo foram avaliados indivíduos adultos HIV positivos e que apresentavam pelo menos uma anormalidade metabólica.

Essa diferença na resposta à suplementação de cromo pode ser justificada devido às diversas dosagens e formulações utilizadas nos estudos, tempo de suplementação, duração da doença e o estado de saúde dos indivíduos avaliados. O estudo de Anderson et al. (2001), corrobora com essa hipótese sugerindo que a discrepância em resposta a suplementação de cromo pode ser dependente da formulação, além da duração do diabetes e estado de saúde dos indivíduos.

Outra possibilidade para a ausência de alterações no metabolismo glicêmico se deve à normalidade glicêmica e insulínica dos participantes, pois os indivíduos avaliados não apresentaram resistência insulínica no início do estudo, visto que, na coleta de sangue inicial, em média, todos os participantes apresentavam normalidade na glicemia (84,0 mg/dL) e insulina de jejum (9,0 µUI/mL).

Um estudo que corrobora com essa afirmativa foi o de Wilson e Gondy (1995) no qual em um grupo de indivíduos jovens (média de 35 anos), não obesos e saudáveis, não foram observadas diferença nas concentrações de glicose, insulina e lipídeos em jejum após 3 meses de suplementação com 220 µg/dia nicotinato de cromo, exceto, por uma pequena diminuição nos níveis de insulina de jejum em um subgrupo de indivíduos do grupo cromo que já apresentavam níveis elevados de insulina de jejum iniciais.

Interessante observar que em indivíduos saudáveis, sem diabetes a suplementação de cromo apresentou efeito limitado ou até contraditório sobre o metabolismo da glicose e da insulina (AMATO; MORALES; YEN, 2000; CEFALU; HU, 2004).

Os dados da revisão sistemática de Althuis et al. (2002) não mostram nenhuma relação entre a suplementação de cromo e as concentrações de glicose ou insulina em indivíduos não diabéticos, independente, da formulação ou da dose.

Em outra revisão sistemática de Balk et al. (2007) também não mostrou efeito significativo do cromo no metabolismo lipídico e glicêmico em indivíduos sem diabetes. A suplementação de cromo melhorou significativamente, somente, a glicemia entre os pacientes com diabetes.

A suplementação de cromo melhorou a tolerância à glicose em crianças desnutridas e indivíduos de meia-idade com intolerância moderada à glicose. Também demonstrou melhorar a tolerância à glicose prejudicada em pacientes com deficiência de cromo associada à nutrição parenteral total e em pacientes com deficiência de cromo induzida pela dieta. Estes estudos indicam que indivíduos com tolerância à glicose diminuída podem ser beneficiados com suplementação de cromo, mas aqueles com tolerância normal à glicose não (WILSON; GONDY, 1995).

Muitos dos estudos que avaliaram o efeito da suplementação de cromo no metabolismo da glicose e da insulina também avaliaram os efeitos desse tratamento nos lipídeos séricos (CEFALU; HU, 2004).

No presente estudo também foi avaliado o efeito da suplementação de cromo no metabolismo lipídico, que foi quantificado pelo colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicerídeos. Foi possível observar que o cromo quelato foi capaz de melhorar o LDL colesterol, apenas, nos voluntários com LDL colesterol acima do desejável ($LDL \geq 130\text{mg/dL}$, redução de 17,7%) e também houve melhora clínica, porém, não significativa, do colesterol total nos indivíduos com CT elevado ($CT \geq 200\text{g/dL}$ (redução de 9,5%)).

No estudo de Press et al. (1990) também foi encontrada uma redução significativa do colesterol total (redução de 7%) e LDL colesterol (redução de 10%) com a suplementação de 200 μg de picolinato de cromo por 42 dias, em indivíduos com colesterol aumentado (220-320 mg/dL).

Já no estudo de Racek et al. (2006) os lípidos séricos de jejum (total, colesterol LDL e HDL, triglicéridos e apolipoproteínas A-1 e B) permaneceram inalterados após 3 meses de suplementação com 400 μg /dia de cromo na forma de levedura enriquecida, sem diferenças significativas, quando se comparou o grupo cromo com o grupo placebo.

A redução nos níveis de colesterol total de 8,5% foi associada a uma diminuição de 19% na incidência de doença arterial coronariana (PRESS; GELLER; EVANS, 1990). As recomendações atuais do Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol para pessoas infectadas pelo HIV enfocam os níveis de LDL colesterol, como o principal alvo da terapia de redução de lipídios (PALIOS; KADOGLOU; LAMPROPOULOS, 2012). Segundo NCEP ATP III Guidelines (2002), o LDL colesterol acima de 100 mg/dL já pode ser aterogênico.

Ensaio clínico recente com estatinas indicam que uma diminuição de 1% no LDL colesterol reduz o risco de doença cardiovascular em cerca de 1%.

Os hipolipemiantes mais usados no tratamento da dislipidemia, como as estatinas, as resinas e os fibratos, são capazes de reduzir o LDL colesterol em 18-55%, 15-30% e 5-20%, respectivamente. Em alguns estudos com pacientes HIV tratados com hipolipemiantes foi observado redução 19% do CT (pravastatina), 17% do CT e 19% do LDL (dieta e pravastatina), 14% do CT (fenofibrato) e 37% do LDL (atorvastatina). Assim, a redução de 17,7% do LDL colesterol, observada no presente estudo, sugeriu um possível papel para a suplementação de cromo em indivíduos com LDL colesterol elevada associada à infecção por HIV (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2001).

A associação de dislipidemia com os antirretrovirais e especialmente os inibidores de protease (IPs) foi bem estabelecida (FRIIS-MØLLER et al., 2003b). Os potenciais mecanismos para a dislipidemia associada aos IPs incluem: a inibição da ativação da proteína 1 de ligação do elemento de regulação do esterol (SREBP-1) no fígado e/ou adipócitos juntamente com a degradação mediada pela protease da apolipoproteína B (LIANG et al., 2001); aumento direto na formação de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDLs) (PURNELL et al., 2000) e a redução da atividade da lipoproteína lipase; e mudanças na mobilização dos estoques de lipídeos (RANGANATHAN; KERN, 2002). No entanto, os distúrbios lipídicos também podem ocorrer durante terapias que não incluem os IP (DUBE et al., 2003; VAN LETH et al., 2004).

Os resultados de Jasik et al. (2014) confirmaram a observação de que a própria infecção por HIV induz alterações no metabolismo lipídico, especialmente associados ao turnover de ácidos graxos, como aumento de ácidos graxos livres e triglicerídeos (ativa a lipólise ou evita deposição de ácidos graxos livres (AGL) no tecido adiposo). Uma concentração aumentada de AGL no soro está relacionada à resistência insulínica, uma vez que os AGL foram propostos para induzir a resistência à insulina do músculo esquelético (VOLBERDING; DEEKS, 2010).

O mecanismo pelo qual o cromo diminui o colesterol ainda não está claro. Uma hipótese é que pode ocorrer por meios semelhantes aos da metformina (medicamento antidiabético), por ativação da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (5-AMPK). Essa proteína atua na estimulação de vias metabólicas que produzem ATP (adenosina trifosfato), como a oxidação de ácidos graxos, captação de glicose e glicólise (OAKHILL; SCOTT; KEMP, 2009). A ativação da AMPK tem sido relacionada à supressão da expressão da SREBP-, que pertence a uma família fatores de transcrição lipogênicos

envolvidos na expressão de mais de 30 genes dedicados à síntese e absorção de colesterol, ácidos graxos, triglicerídeos e fosfolípidios (BROWN; GOLDSTEIN, 1997).

A inibição dos níveis circulantes de fatores inflamatórios (TNF e IL-6), devido à ingestão de cromo, pode ser outro motivo para os efeitos decrescentes nos níveis dos lipídeos sanguíneos (JAIN; RAINS; CROAD, 2007). Visto que a inflamação persistente em pacientes infectados pelo HIV predispõe ao desenvolvimento de alterações metabólicas, como já foi citado.

Nesse estudo a suplementação de cromo não reduziu função imunológica e nem provocou efeito adverso na carga viral, hemograma e função hepática e renal dos pacientes HIV positivos com lipodistrofia, resultados semelhante ao estudo de Aghdassi et al. (2010).

No entanto, a pressão arterial, tanto sistólica quanto diastólica apresentou aumento importante (10,6 mmHg e 6,2 mmHg, respectivamente) no grupo placebo, mas ainda se manteve dentro na normalidade (menor que 140/90 mmHg); já no grupo cromo se manteve ao longo da intervenção.

Há muitos estudos que avaliaram os efeitos de várias formas de suplementação de cromo. Esses estudos utilizaram uma variedade de formulações de cromo, doses variadas e pacientes com tolerância normal à glicose, diabetes ou diabetes gestacional. Alguns estudos não mostraram benefícios, e outros estudos mostraram melhorias inconsistentes na glicose, resistência à insulina e/ou lipídeos (GUNTON et al., 2005).

A resistência à insulina e a intolerância à glicose, assim como a dislipidemia, parecem ter uma patogênese complexa e está relacionada ao próprio HIV, a TARV, bem como predisposição genética. Por outro lado, essas alterações metabólicas e sua intensidade também dependem da duração da terapia (JASIK et al., 2014).

5.2. Marcadores inflamatórios e estresse oxidativo

A inflamação sistêmica e a ativação imunológica são características da infecção pelo HIV e, mesmo após o tratamento com antirretroviral, ainda persiste algum grau baixo de inflamação. Esta inflamação de baixo grau pode contribuir para o aumento da incidência de eventos cardiovasculares e tromboembólicos em pacientes HIV em tratamento (RÖNSHOLT et al., 2013).

As citocinas, particularmente TNF- α e IL-6, são frequentemente elevados em pacientes HIV (MYNARCIK et al., 2000). Além disso, comorbidades associadas ao HIV, tais como

infecção por hepatite C também contribuem de forma independente para níveis elevados de TNF α (HRUZ, 2006).

Jasik et al. (2014) observaram que pacientes HIV em TARV apresentavam níveis mais elevados de IL-6 quando comparados com os controles, o que indica indução persistente de inflamação apesar da TARV eficaz. Por outro lado, esses mesmos pacientes mostraram uma diminuição contínua dos níveis séricos de TNF- α e IL-6 de acordo com a duração da terapia, os pacientes tratados com TARV há mais de 2 anos tiveram concentrações mais baixas de ambas as citocinas.

Num modelo de cultura de células, o nicotinato de cromo foi capaz de diminuir a secreção de IL-6, IL-8 e MCP-1 por monócitos (JAIN; RAINS; CROAD, 2007). Jain et al. (2012) num estudo posterior, randomizado, duplo-cego, placebo com pacientes com diabetes tipo 2 observaram redução dos níveis de TNF α (5,9 para 4,7 pg/mL, $p < 0,01$) após suplementação de 400 μ g de cromo, na forma de dinicocisteinato de cromo, por 3 meses. Porém, o dinicocisteinato de cromo é um complexo formado por L-cisteína e dicotinato de cromo. Os derivados de L-cisteína são conhecidos por eliminarem radicais de oxigênio, sendo que o estresse oxidativo desempenha um papel fundamental na regulação da ativação de monócitos, assim, o efeito sobre a inibição do TNF α pode ter sido mediado em parte pela redução nas vias de estresse oxidativo devido à presença de L-cisteína.

No entanto, no presente estudo foram quantificados marcadores inflamatórios como IL-6, IL-8, TNF α e MCP-1 e não foram observadas mudanças significativas nos níveis das citocinas pró-inflamatórias IL-6, TNF e MCP-1 no final da intervenção em ambos os grupos, com exceção da redução significativa da IL-8 (1,44 para 1,11 pg/mL – redução de 22,9%) no grupo Placebo.

A IL-8 desempenha um papel importante na imigração de monócitos para o espaço subendotelial, que é um processo crucial nos estágios iniciais da aterosclerose. No estudo caso-controle para risco de doença arterial coronariana (DAC) de Boekholdt et al. (2004), por exemplo, o valor médio da IL-8 dos participantes homens do grupo caso foi maior ($p = 0,001$, caso = 3,5 e controle = 3,1 pg/mL) que no grupo controle.

No estudo de Berrahmoune et al. (2006) foi determinado valores de referência para algumas citocinas em amostras de sangue de indivíduos saudáveis, dentre elas, IL-8 e MCP-1, os valores encontrados para homens foram de 0,78 a 3,22 e 68,2 a 134,2 pg/mL, respectivamente. Valores acima destes devem ser investigados, pois mesmo valores dentro da faixa de normalidade já podem representar inflamação subclínica.

O quadro 4 apresenta alguns estudos, inclusive o presente, que avaliaram valores plasmáticos das citocinas como TNF α , IL-6, IL-8 e MCP-1 em populações diferentes.

Lihn et al. (2003) estudaram a expressão de algumas citocinas em pacientes HIV em TARV com e sem lipodistrofia e em indivíduos saudáveis (controles) e não observaram diferenças significativas nas concentrações plasmáticas nas citocinas TNF α , IL-6 e IL-8 entres os grupos.

Já no estudo de Jasik et al. (2014) os valores de TNF- α e IL-6 em pacientes HIV em TARV foram maiores quando comparados com os valores do grupo controle (saudáveis). Quando compararam pacientes HIV em TARV com e sem lipodistrofia não observaram diferenças nos valores dessas citocinas entre os 2 grupos.

Rönsholt et al. (2013) encontraram valores elevados (5 a 25 pg/mL) de IL-8 em pacientes HIV em TARV.

Dentre as citocinas avaliadas no presente estudo, a MCP-1 é a que mais chama atenção, devido seus valores estarem muito acima quando comparados com os dos outros estudos (Quadro 4). A sua importância se deve, pois essa citocina tem sido relacionada como marcador precoce em potencial para a aterogênese (WU; WU, 2006). No atual estudo, a suplementação com cromo por 3 meses não teve efeito nos marcadores inflamatórios dos pacientes HIV com lipodistrofia em TARV. No entanto, observamos uma correlação positiva com MCP-1 e LDL \geq 130mg/dL ($r = 0,47$, $p = 0,012$). Níveis aumentados de MCP-1 têm sido encontrados em pacientes hiperlipidêmicos e suas concentrações também foram correlacionadas com o LDL-colesterol ($p < 0,05$). O aumento da sua expressão tem sido encontrado em pacientes com doença arterial coronariana e seus níveis encontram-se elevados em pacientes admitidos por infarto do miocárdio (FRANCISCO; HERNÁNDEZ; SIMÓ, 2006).

Quadro 4. Comparação de alguns estudos que avaliaram valores plasmáticos das citocinas TNF α , IL-6, IL-8 e MCP-1 em populações diferentes

Autor	Ano	População	Grupos	Desfechos			
				TNF α pg/mL	IL-6 pg/mL	IL-8 pg/mL	MCP-1 pg/mL
Pansani et al.	2017	HIV/TARV /Lipodistrofia Suplementação com Cr	Grupo Placebo	2,34	0,98	1,44	294,4
			Grupo Cromo	3,11	1,67	2,88	311,7
Boekholdt et al.	2004	DAC	Controle	NA	NA	3,1	
			Caso			3,5	
Berrahmoune et al.	2006	Indivíduos saudáveis	Homens adultos	NA	NA	0,78 a 3,22	68,2 a 134,2
Jain et al.	2012	Diabéticos Suplementação com Cr	Placebo	6,2	7,2	2,3	
			Picolinato Cr	6,7	8,1	2,9	
			Dinicocisteinato Cr	5,9	6,9	2,9	
Lihn et al.	2003	HIV/TARV	Com lipodistrofia	3,2	4,2	1,0	
			Sem lipodistrofia	2,6	3,7	0,7	
Bociaga-Jasik et al.	2014	HIV/TARV	Com lipodistrofia	1,56	1,7	NA	
			Sem lipodistrofia	1,41	1,13	NA	
			Controles	1,4	1,15	NA	
Rönsholt et al.	2013	HIV/TARV	HIV/TARV			5 a 25	
			Controles			4 a 9	
Volp et al.	2008	Revisão			1,35 a 3,22	0,56 a 7,52	43,4 a 156,4

Em relação ao estresse oxidativo foi verificada uma redução significativa do MDA em ambos os grupos ($p = 0,001$), mas foi semelhante entre os dois grupos ($p = 0,96$). O GSH aumentou no grupo placebo ($p = 0,007$).

No presente estudo as concentrações de MDA e GSH foram semelhantes indicando um equilíbrio entre os agentes oxidativos (MDA) e antioxidantes (GSH), diferentemente do observado no estudo de Watanabe et al. (2016), no qual foi verificado que nos grupos HIV positivos, o estresse oxidativo foi indicado por menores concentrações de GSH e maiores concentrações de MDA quando comparado com indivíduos HIV negativos (WATANABE et

al., 2015). Esses resultados podem ser explicados pelo maior tempo de exposição ao HIV no presente estudo e conseqüentemente um maior tempo de uso da TARV que permite uma estabilidade maior ao indivíduo infectado tornando a doença controlável e crônica (MAARTENS; CELUM; LEWIN, 2014) e permitindo uma resposta adaptativa ao estresse oxidativo (STEPHENSEN et al., 2007).

O GSH é um antioxidante que tem se mostrado significativamente alterado em pacientes HIV positivos. Estudos demonstram que as formas de GSH, total e reduzida, no fluido de revestimento epitelial de indivíduos soropositivos sem sintomas, foram 60% menores do que em indivíduos saudáveis. Os níveis de GSH também se encontram reduzidos no sangue de pacientes. O plasma desses pacientes exhibe uma redução de 30% na glutatona em comparação a controles saudáveis (PORTER; SUTLIFF, 2012).

Porém, apesar da deficiência do GSH em indivíduos HIV positivos ser comum, alguns estudos demonstram que não é universal, como por exemplo, no estudo de Stephensen et al. (2007), que não encontrou diferenças de GSH em indivíduos HIV positivos e negativos de ambos os sexos, corroborando com os achados do presente estudo.

O mecanismo envolvido na patogênese da doença HIV e suas complicações é um estado pró-oxidativo associado com a infecção e com TARV. O HIV induz a geração de EROs através das proteínas virais (proteína reguladora Tat e da glicoproteína de envelope gp 120). Também macrófagos ativados pelo HIV através da liberação de TNF- α , e leucócitos polimorfonucleares ativados, também contribuem para a geração e acumulação de EROs. Sendo assim, as concentrações elevadas de MDA verificadas no presente estudo podem estar intimamente associadas à infecção pelo HIV (ROBINSON, 2009; SURESH et al., 2009).

Porém, não só a infecção pelo HIV, mas também a presença de lipodistrofia e hipertrigliceridemia nos pacientes do presente estudo podem contribuir para essa elevação. Em dois estudos transversais anteriores foram constatados que os biomarcadores de estresse oxidativo estavam aumentados em pacientes com lipodistrofia e hiperlactatemia sintomática e que estavam associados a fatores de risco cardiovasculares tradicionais e não tradicionais (MCCOMSEY; MORROW, 2003; MASIÁ et al., 2007; VASSIMON et al., 2010). A hipertrigliceridemia também pode estar relacionada com o estresse oxidativo por meio da lipólise de lipoproteínas ricas em triglicerídeos que liberam ácidos graxos livres, lisolecitinas e lipídeos oxidados (WANG et al., 2009). Além disso, muitos destes lipídeos reduzem a atividade endotelial da óxido nítrico sintetase e aumenta a produção de EROs (DU et al., 2006).

Por fim, o estresse oxidativo tem sido envolvido na patogênese da doença pelo HIV, e tem sido considerado desempenhar um papel importante na progressão da fase assintomática para o desenvolvimento da AIDS (MASIÁ et al., 2007). Foi considerado um preditor adicional de mortalidade, independente dos preditores associados ao HIV estabelecidos, como contagem de células CD4 e carga viral do HIV, e também de inflamação (SHARMA, 2014).

5.3. Dados antropométricos e de composição corporal

Em relação às características antropométricas e de composição corporal, a suplementação de cromo por 3 meses não provocou mudança no peso corporal, no IMC, na CC, na porcentagem de massa magra e de massa gorda. Também não foi observada nenhuma mudança no grupo placebo. Esses resultados foram semelhantes aos de Stein et al. (2013) que também não encontraram nenhuma mudança na composição corporal, avaliada por DEXA, com a suplementação de cromo em pacientes HIV em TARV. Já Aghdassi et al. (2010) observaram melhora na gordura corporal e do tronco em pacientes HIV suplementados com cromo e relatou que provavelmente esses resultados estariam relacionados à melhora da sensibilidade à insulina e do perfil lipídico também observados no estudo.

5.4. Avaliação da ingestão alimentar

Em relação à distribuição de macronutrientes da alimentação, ambos os grupos apresentaram porcentagens de ingestão dentro das recomendações atuais (INSTITUTE OF MEDICINE, 2005): 45 a 65 % do VCT para carboidratos, 10 a 35% do VCT para proteína, e 20 a 35% do VCT para lipídeo. Não houve diferença tanto no grupo cromo quanto no placebo em relação à ingestão de calorias, macronutrientes e cromo ou composição alimentar dos grupos alimentares após 3 meses de intervenção. A avaliação da ingestão de cromo pode não ter sido real, já que nem todos os alimentos das tabelas de composição de alimentos apresentam conteúdo disponível de cromo.

Quantidades moderadas de cromo estão presentes em uma escala larga de alimentos, como gema de ovo, grãos integrais, café, castanhas, feijões verdes, brócolis, carne, levedura de cerveja, e algumas marcas de vinho e de cerveja. No entanto, a determinação do conteúdo exato de cromo nos alimentos tem se mostrado difícil, em parte, devido à falta de métodos analíticos padronizados. Consequentemente, as ingestões dietéticas de cromo não podem ser

determinadas com exatidão a partir de qualquer base de dados atuais (HUMMEL; STANDL; SCHNELL, 2007).

De uma forma geral, a intervenção dietética tem o objetivo de prevenir as alterações metabólicas da síndrome da lipodistrofia no paciente HIV, que deve ser iniciada assim que os pacientes começam o tratamento com TARV (LAZZARETTI et al., 2012). As condutas dietoterápicas para as pessoas com SL-HIV são as mesmas da população geral com dislipidemia. A distribuição dos macronutrientes recomendada é de 50 a 60% de carboidrato, aproximadamente 15% de proteína e 25 a 35% de gordura e as calorias são ajustadas ao peso desejável (SPOSITO et al., 2007).

5.5. Limitações do estudo

Diferentes desenhos de estudo e diferentes dosagens administradas de cromo juntamente com as características dos pacientes dos estudos podem fornecer algumas razões para a discrepância nos achados (JAMILIAN; ASEMI, 2015).

Porém, nosso trabalho apresenta algumas limitações como: tamanho amostral pequeno devido à desistência de, aproximadamente, 30% dos voluntários, o que resultou em um número de participantes por grupo menor que 30 indivíduos. Por outro lado, os trabalhos com protocolos de estudo semelhantes ao nosso, apresentaram tamanho amostral semelhante. Outra observação importante foi que os participantes não apresentavam hiperglicemia e/ou hiperinsulinemia de jejum, isto é, a glicemia e a insulina de jejum antes da intervenção eram normais para ambos os grupos, o que pode justificar o não efeito da suplementação de cromo no metabolismo glicêmico.

Além disso, alguns pacientes não retornaram, exatamente, na data agendada para a segunda avaliação, o que pode ter comprometido as dosagens para quantificação do mineral cromo, já que esse mineral é excretado rapidamente na urina. Somado a isso, a coleta de urina de 24 horas em ambiente doméstico pode ter sido outra limitação do estudo, pois podemos observar que alguns participantes não fizeram o procedimento de forma correta.

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

A suplementação de 200 µg de cromo quelato por 3 meses foi bem tolerada, porém não foi suficiente para provocar efeito significativo na resistência insulínica em pacientes HIV com lipodistrofia em TARV. Também não foi possível observar mudanças significativas na composição corporal, nos marcadores inflamatórios (IL-6, IL-8, TNF α e MCP-1) e de estresse oxidativo e em outros parâmetros metabólicos como triglicerídeos, colesterol total e HDL-colesterol. Foi possível observar redução significativa nos níveis de LDL-colesterol nos participantes com hiperlipidemia. Esses resultados sugerem que o tratamento com cromo pode beneficiar indivíduos HIV positivo com lipodistrofia, sobretudo, aqueles com LDL colesterol aumentado.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- AGHDASSI, E. et al. Is chromium an important element in HIV-positive patients with metabolic abnormalities? An hypothesis generating pilot study. **The Journal of the American College of Nutrition**, v. 25, n. 1, p. 56–63, 2006.
- AGHDASSI, E. et al. In Patients with HIV-Infection , Chromium Supplementation Improves Insulin Resistance and Other Metabolic Abnormalities: A Randomized , Double-Blind , Placebo Controlled Trial. **Current HIV Research**, v. 8, n. 2, p. 113–20, 2010.
- UNITED STATES. Department of Health and Human Services. **What is HIV/AIDS?** 2016. Disponível em: <<https://www.aids.gov/hiv-aids-basics/hiv-aids-101/what-is-hiv-aids/>>. Acesso em: 26 jan. 2017.
- ALTHUIS, M. D. et al. Glucose and insulin responses to dietary chromium supplements: A meta-analysis. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 76, n. 1, p. 148–155, 2002.
- AMATO, P.; MORALES, A. J.; YEN, S. S. C. Effects of Chromium Picolinate Supplementation on Insulin Sensitivity, Serum Lipids, and Body Composition in Healthy, Nonobese, Older Men and Women. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 55, n. 5, p. M260–M263, 2000.
- ANDERSON, R. A. et al. Dietary chromium effects on tissue chromium concentrations and chromium absorption in rats. **Journal of Trace Elements in Experimental Medicine**, v. 9, p. 12–25, 1996.
- ANDERSON, R. A. et al. Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 46, p. 1786–91, 1997.
- ANDERSON, R. A. Chromium, glucose intolerance and diabetes. **The Journal of the American College of Nutrition**, v. 17, p. 548–55, 1998.
- ANDERSON, R. A. et al. Potential Antioxidant Effects of Zinc and Chromium Supplementation in People with Type 2 Diabetes Mellitus. **The Journal of the American College of Nutrition**, v. 20, p. 212–18, 2001.
- ANDERSON, R. A. Chromium and insulin resistance. **Nutrition Research Reviews**, v. 16, n. 2, p. 267–75, 2003.
- ANDERSON, R. A.; BRYDEN, N. A.; POLANSKY, M. M. Lack of toxicity of chromium chloride and chromium picolinate in rats. **The Journal of the American College of Nutrition**, v. 16, p. 273–79, 1997.
- ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. **The Lancet**, v. 372, p. 293–299, 2008.
- AOUN, S.; RAMOS, E. Hypertension in the HIV-infected patient. **Current Hypertension Reports**, v. 2, p. 478–81, 2000.

BALK, E. et al. Effect of Chromium Supplementation on Glucose Metabolism and Lipids. **Diabetes Care**, v. 30, n. 8, p. 2154–63, 2007.

BARBARO, G. Metabolic and Cardiovascular Complications of Highly Active Antiretroviral Therapy for HIV Infection. **Current HIV Research**, v. 4, p. 79–85, 2006.

BARBARO, G. Visceral fat as target of highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome. **Current Pharmaceutical Design**, v. 13, p. 2208–13, 2007.

BARBARO, G.; IACOBELLIS, G. Metabolic syndrome associated with HIV and highly active antiretroviral therapy. **Current Diabetes Reports**, v. 9, n. 1, p. 37–42, 2009.

BEN-ROMANO, R. et al. Nelfinavir induces adipocyte insulin resistance through the induction of oxidative stress: Differential protective effect of antioxidant agents. **Antiviral Therapy**, v. 11, p. 1051–60, 2006.

BERRAHMOUNE, H. et al. Biological determinants of and reference values for plasma interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-I, epidermal growth factor, and vascular endothelial growth factor: Results from the STANISLAS cohort. **Clinical Chemistry**, v. 52, n. 3, p. 504–510, 2006.

BOCIAGA-JASIK, M. et al. Lipodystrophy and metabolic disturbances as complications of antiretroviral therapy. **Przegląd Lekarski**, v. 67, n. 12, p. 1332–4, 2010.

BOCIAGA-JASIK, M. et al. Mitochondrial function and apoptosis of peripheral mononuclear cells (PBMCs) in the HIV infected patients. **Current HIV Research**, v. 11, n. 4, p. 263–70, jun. 2013.

BOEKHOLDT, S. M. et al. IL-8 plasma concentrations and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: The EPIC-Norfolk prospective population study. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 24, n. 8, p. 1503–1508, 2004.

BROWN, M. S.; GOLDSTEIN, J. L. The SREBP pathway: Regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. **Cell**, v. 89, p. 331–40, 1997.

BROWN, T. T. et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. **Archives Internal Medicine**, v. 165, n. 10, p. 1179–1184, 2005.

CARON-DEBARLE, M. et al. HIV-associated lipodystrophy: from fat injury to premature aging. **Trends in Molecular Medicine**, v. 16, n. 5, p. 218–229, 2010.

CARR, A. et al. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. **The Lancet**, v. 351, p. 1881–83, 1998a.

CARR, A. et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. **AIDS**, v. 12, p. F51–58, 1998b.

CARR, A. et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: A cohort study. **The Lancet**, v. 353, p. 2093–99, 1999.

CARR, A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. **AIDS**, v. 17, n. S1, p. S141-48, 2003.

CEFALU, W. T.; HU, F. B. Role of chromium in human health and in diabetes. **Diabetes Care**, v. 27, n. 11, p. 2741–2751, 2004.

CHEN, C. et al. HIV protease inhibitor ritonavir increases endothelial monolayer permeability. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 335, p. 874–882, 2005.

CHEN, D.; MISRA, A.; GARG, A. Clinical review 153: Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 87, n. 11, p. 4845–56, 2002.

CHEN, G. et al. Chromium Activates Glucose Transporter 4 Trafficking and Enhances Insulin-Stimulated Glucose Transport in 3T3-L1 Adipocytes via a Cholesterol-Dependent Mechanism. **Molecular Endocrinology**, v. 20, n. 4, p. 857–870, 2006.

COELHO, M.; OLIVEIRA, T.; FERNANDES, R. Biochemistry of adipose tissue: An endocrine organ. **Archives of Medical Science**, v. 9, p. 191–200, 2013.

COSTA, C. M. DA; SANTOS, R. C. C. DOS; LIMA, E. S. A simple automated procedure for thiol measurement in human serum samples. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 2006.

CROWE, S. M. et al. The macrophage: the intersection between HIV infection and atherosclerosis. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 87, n. April, p. 589–598, 2010.

CZECH, M. P.; CORVERA, S. Signaling mechanisms that regulate glucose transport. **Journal of Biological Chemistry**, v. 274, p. 1865–68, 1999.

DE WIT, S. et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. **Diabetes Care**, v. 31, p. 1224–29, 2008.

DEEKS, S. G. Immune dysfunction, inflammation, and accelerated aging in patients on antiretroviral therapy. **Topics in HIV Medicine**, v. 17, p. 118–23, 2009.

DEJAM, A. et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. **AIDS**, v. 13, p. F63-70, 1999.

DI BONA, K. R. et al. Chromium is not an essential trace element for mammals: effects of a "low-chromium" diet. **Journal of biological inorganic chemistry : JBIC : a publication of the Society of Biological Inorganic Chemistry**, v. 16, p. 381–390, 2011.

DU, X. et al. Insulin resistance reduces arterial prostacyclin synthase and eNOS activities by increasing endothelial fatty acid oxidation. **Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 4, p. 1071–80, 2006.

DUBE, M. P. et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV medicine association of the infectious disease Society of America and the Adult AIDS clinical trials group. **Clinical Infectious Diseases**, v. 37, n. 5, p. 613-627, 2003.

FEINER, J. J. et al. Chromium picolinate for insulin resistance in subjects with HIV disease: A pilot study. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 10, n. 2, p. 151–158, 2008.

FORRESTER, J. E.; SZTAM, K. A. Micronutrients in HIV/AIDS: Is there evidence to change the WHO 2003 recommendations? **The American Journal Clinical Nutrition**, v. 94, p. 1683S–9S, 2011.

FRANCISCO, G.; HERNÁNDEZ, C.; SIMÓ, R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. **Clinica Chimica Acta**, v. 369, n. 1, p. 1–16, 2006.

FRIIS-MØLLER, N. et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. **The New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 21, p. 1993–2003, 2003a.

FRIIS-MØLLER, N. et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. **AIDS**, v. 17, n. 8, p. 1179–1193, 2003b.

FÜLÖP, T. et al. Glucose intolerance and insulin resistance with aging - studies on insulin receptors and post-receptor events. **Archive of Gerontology and Geriatrics**, v. 6, p. 107–115, 1987.

GARDNER, K. et al. HIV treatment and associated mitochondrial pathology: review of 25 years of in vitro, animal, and human studies. **Toxicologic Pathology**, v. 42, n. 5, p. 811–22, 2014.

GÉRARD-MONNIER, D. et al. Reactions of 1-methyl-2-phenylindole with malondialdehyde and 4-hydroxyalkenals. Analytical applications to a colorimetric assay of lipid peroxidation. **Chemical research in toxicology**, 1998.

GIBSON, R. S. Assessment of chromium, copper and zinc status. In: **Principles of nutritional assessment**. [s.l: s.n.]. p. 683–748.

GIL, L. et al. Contribution to characterization of oxidative stress in HIV/AIDS patients. **Pharmacological Research**, v. 47, n. 3, p. 217–224, 2003.

GORDON, C. C.; CHUMLEA, W. C.; ROCHE, A. F. Stature, recumbent length, and weight. In: LOHMAN, T.; ROCHE, A. F.; MARTONELL, R.. **Antropometric standratization reference manual**. Champaing: Human Kinetcs Books, 1988. cap 1, p. 3-8.

GRINSPOON, S.; CARR, A. Cardiovascular risk and body fat abnormalities in HIV-infected

adults. **The New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 1, p. 48–62, 2005.

GUIMARÃES, M. M.; MARTINS SILVA CARVALHO, A. C.; SILVA, M. S. Chromium Nicotinate Has No Effect on Insulin Sensitivity, Glycemic Control, and Lipid Profile in Subjects with Type 2 Diabetes. **The Journal of the American College of Nutrition**, v. 32, n. 4, p. 243–50, 2013.

GUNTON, J. et al. Chromium supplementation does not improve glucose tolerance, insulin sensitivity, or lipid profile: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial of supplementation in subjects with impaired glucose tolerance. **Diabetes Care**, v. 28, n. 3, p. 712–13, 2005.

HALLIWELL, B.; CROSS, C. Reactive oxygen species, antioxidants, and acquired immunodeficiency syndrome. Sense or speculation? **JAMA Internal Medicine**, v. 151, n. 1, p. 29–31, 1991.

HILEMAN, C. O. et al. Changes in oxidized lipids drive the improvement in monocyte activation and vascular disease after statin therapy in HIV. **AIDS**, v. 30, n. 1, p. 65–73, 2016.

HRUZ, P. W. Molecular Mechanisms for Altered Glucose Homeostasis in HIV Infection. **American Journal of Infectious Diseases**, v. 2, n. 3, p. 187–192, 2006.

HUBER, S. A et al. Interleukin-6 Exacerbates Early Atherosclerosis in Mice. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, v. 19, p. 2364–67, 1999.

HUMMEL, M.; STANDL, E.; SCHNELL, O. Chromium in metabolic and cardiovascular disease. **Hormone and Metabolic Research**, v. 39, n. 10, p. 743–751, 2007.

INSTITUTE OF MEDICINE. Chromium. In: **Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc**. Washington DC: The National Academies Press, 2001. p. 197–207. Disponível em: <<https://www.nap.edu/read/10026/chapter/1>>. Acesso em: 16 de out de 2016.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids (Macronutrients)**. Washington DC: The National Academies Press, 2005. Disponível em: <<https://www.nap.edu/read/10490/chapter/1>>. Acesso em: 16 de out de 2016.

JAIN, S. K. et al. Effect of chromium dinicotinate supplementation on circulating levels of insulin, TNF- α , oxidative stress, and insulin resistance in type 2 diabetic subjects: randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 56, n. 8, p. 1333–41, 2012.

JAIN, S. K.; RAINS, J. L.; CROAD, J. L. High glucose and ketosis (acetoacetate) increases, and chromium nicotinate decreases, IL-6, IL-8, and MCP-1 secretion and oxidative stress in U937 monocytes. **Antioxidants & redox signaling**, v. 9, n. 10, p. 1581–90, 2007.

JAMILIAN, M.; ASEMI, Z. Chromium supplementation and the effects on metabolic status in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled

trial. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 67, n. 1, p. 42–48, 2015.

JASIK, M. B. et al. Metabolic complications and selected cytokines in HIV - infected individuals. **Polish Archives of Internal Medicine**, v. 124, p. 27–35, 2014.

JAWOROWSKI, A.; CROWE, S. M. Does HIV cause depletion of CD4+ T cells in vivo by the induction of apoptosis? **Immunology & Cell Biology**, v.77, p. 90–8, 1999.

KEDZIERSKA, K.; CROWE, S. M. Cytokines and HIV-1: Interactions and clinical implications. **Antiviral Chemistry and Chemotherapy**, v. 12, p. 133–150, 2001.

KOTLER, D. P. et al. Prediction of body cell mass, fat-free mass, and total body water with bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex, and disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 64, p. 489S-97S, 1996.

KRÓL, E.; KREJPCIO, Z. Chromium(III) propionate complex supplementation improves carbohydrate metabolism in insulin-resistance rat model. **Food and Chemical Toxicology**, v. 48, p. 2791–96, 2010.

KRÓL, E.; KREJPCIO, Z. Evaluation of anti-diabetic potential of chromium(III) propionate complex in high-fat diet fed and STZ injected rats. **Food and Chemical Toxicology**, v. 49, p. 3217–23, 2011.

KYLE UG et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. **Clinical Nutrition**, v. 23, n. 5, p. 1226–43, 2004.

LAFEUILLADE, A. et al. Increased interleukin-6 production is associated with disease progression in HIV infection. **AIDS**, v. 5, n. 9, p. 1139–40, 1991.

LAGATHU, C. et al. Some HIV antiretrovirals increase oxidative stress and alter chemokine, cytokine or adiponectin production in human adipocytes and macrophages. **Antiviral Therapy**, v. 12, p. 489–500, 2007.

LAMSON, D. W.; PLAZA, S. M. The safety and efficacy of high-dose chromium. **Alternative Medicine Review**, v. 7, n. 3, p. 218–235, 2002.

LAZZARETTI, R. et al. Dietary intervention prevents dyslipidemia associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected individuals: a randomized trial. **Journal of the American College Cardiology**, v. 59, n. 11, p. 979–88, 2012.

LI, H. et al. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 237, p. 208–219, 2014.

LIANG, J. S. et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. **Nature Medicine**, v. 7, n. 12, p. 1327–1331, 2001.

LIHN, A. S. et al. Increased expression of TNF- α , IL-6, and IL-8 in HALS: implications for reduced adiponectin expression and plasma levels. **American Journal of Physiology -**

Endocrinology and Metabolism, v. 285, n. 5, p. E1072–E1080, 2003.

LO, J. et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in hiv-infected men. **AIDS**, v. 24, p. 243–53, 2010.

LO, J. C. et al. “Buffalo hump” in men with HIV-1 infection. **The Lancet**, v. 351, p. 867–70, 1998.

LOHSE, N. et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995–2005. **Annals of Internal Medicine**, v. 146, p. 87–95, 2007.

MAARTENS, G.; CELUM, C.; LEWIN, S. R. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. **The Lancet**, v. 384, n. 9939, p. 258–271, 2014.

MCCOMSEY, G.A; MORROW, J. D. Lipid oxidative markers are significantly increased in lipoatrophy but not in sustained asymptomatic hyperlactatemia. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 34, n. 1, p. 45–49, 2003.

MALACHIAS, M. et al. 7a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 107, n. 3, p. 1–103, 2016. Suplemento 3.

MANDA, K. R. et al. Highly active antiretroviral therapy drug combination induces oxidative stress and mitochondrial dysfunction in immortalized human blood-brain barrier endothelial cells. **Free Radic Biol Med**, v. 50, p. 801–810, 2011.

MARANGON, A. F. C.; FERNANDES, L. G. M. O uso de picolinato de cromo como coadjuvante no tratamento de diabetes mellitus. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 3, n. 2, p. 253–260, 2005.

MASIÁ, M. et al. Influence of Antiretroviral Therapy on Oxidative Stress and Cardiovascular Risk: A Prospective Cross-Sectional Study in HIV-Infected Patients. **Clinical Therapeutics**, v. 29, p. 1448–55, 2007.

MASIÁ, M. et al. Contribution of oxidative stress to non-AIDS events in HIV-infected patients. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, p. 1–2, 2017.

MATHERS, C. D.; LONCAR, D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. **PLOS Medicine**, v. 3, n. 11, p. e442, 2006.

MATTHEWS DR, HOSKER JP, RUDENSKI AS, NAYLOR BA, TREACHER DF, T. R. Homeostasis model assessment insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n.7, p. 412–9, 1985.

MILLER, J. et al. HIV lipodystrophy: Prevalence, severity and correlates of risk in Australia. **HIV Medicine**, v. 4, p. 293–301, 2003.

MILLER, K. D. et al. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. **The Lancet**, v. 351, p. 871–875, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, AIDS, Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília, DF, 2013. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolofinal_31_7_2015_pdf_31327.pdf>. Acesso em: 26 jan. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS, HEPATITES VIRAIS, . **Comorbidades não infecciosas relacionadas ao HIV e toxicidade ao tratamento antirretroviral**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pcdt/9>>. Acesso em: 26 jan. 2017.

MULLER, F. et al. Elevated plasma concentration of reduced homocysteine in patients with human immunodeficiency virus infection. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 63, p. 242–8, 1996.

MÜLLER, S. et al. Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF-alpha or its receptors. **Diabetologia**, v. 45, p. 805–812, 2002.

MYNARCIK, D. C. et al. Association of severe insulin resistance with both loss of limb fat and elevated serum tumor necrosis factor receptor levels in HIV lipodystrophy. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 25, p. 312–21, 2000.

NAIF, H. M. et al. CCR5 expression correlates with susceptibility of maturing monocytes to human immunodeficiency virus type 1 infection. **Journal of Virology**, v. 7, p. 830–36, 1998.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)**. NIH Publication, n. 02-5215, 2001. Disponível em: <<https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/resources/heart/atp-3-cholesterol-full-report.pdf>>. Acesso em: 16 de out de 2016.

NOLAN, D.; JOHN, M.; MALLAL, S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome, part 2: Concepts in aetiopathogenesis. **Antiviral Therapy**, v. 6, p. 145–160, 2001.

OAKHILL, J. S.; SCOTT, J. W.; KEMP, B. E. Structure and function of AMP-activated protein kinase. **Acta Physiologica**, v. 196, n. 1, p. 3–14, 2009.

OSTROWSKI, S. R. et al. Residual viraemia in HIV-1-infected patients with plasma viral load. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 68, p. 652–60, 2008.

PALIOS, J.; KADOGLU, N. P. E.; LAMPROPOULOS, S. The pathophysiology of HIV-/HAART-related metabolic syndrome leading to cardiovascular disorders: The emerging role of adipokines. **Experimental Diabetes Research**, v. 2012, 2012.

PARFIENIUK-KOWERDA, A. et al. Assessment of serum IGF-1 and adipokines related to metabolic dysfunction in HIV-infected adults. **Cytokine**, v. 64, p. 97–102, 2013.

PORTER, K. M.; SUTLIFF, R. L. HIV-1, reactive oxygen species, and vascular complications. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 53, n. 1, p. 143–159, 2012.

PRESS, R. I.; GELLER, J.; EVANS, G. W. The effect of chromium picolinate on serum cholesterol and apolipoprotein fractions in human subjects. **The Western journal of medicine**, v. 152, n. 1, p. 41–5, 1990.

PURNELL, J. Q. et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. **AIDS**, v. 14, n. 1, p. 51–57, 2000.

RACEK, J. et al. Influence of chromium-enriched yeast on blood glucose and insulin variables, blood lipids, and markers of oxidative stress in subjects with type 2 diabetes mellitus. **Biological Trace Element Research**, 2006.

RANGANATHAN, S.; KERN, P. A. The HIV protease inhibitor saquinavir impairs lipid metabolism and glucose transport in cultured adipocytes. **Journal of Endocrinology**, v. 172, n. 1, p. 155–62, 2002.

RHODES, N. R. et al. Urinary chromium loss associated with diabetes is offset by increases in absorption. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 104, p. 790–97, 2010.

RICH, E. A. et al. Increased susceptibility of differentiated mononuclear phagocytes to productive infection with human immunodeficiency virus-1 (HIV-1). **The Journal of Clinical Investigation**, v. 89, p. 176–83, 1992.

ROBERTS, A. D. et al. Alterations in serum levels of lipids and lipoproteins with indinavir therapy for human immunodeficiency virus-infected patients. **Clinical Infectious Diseases**, v. 29, p. 441–43, 1999.

ROBINSON, J. M. Phagocytic leukocytes and reactive oxygen species. **Histochemistry and Cell Biology**, v. 131, p. 465–69, 2009.

RÖNSHOLT, F. F. et al. Persistent Inflammation and Endothelial Activation in HIV-1 Infected Patients after 12 Years of Antiretroviral Therapy. **PLOS ONE**, v. 8, n. 6, p. 1–5, 2013.

ROTTER, V.; NAGAEV, I.; SMITH, U. Interleukin-6 (IL-6) Induces Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes and Is, Like IL-8 and Tumor Necrosis Factor- α , Overexpressed in Human Fat Cells from Insulin-resistant Subjects. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 46, p. 45777–84, 2003.

SACKOFF, J. E. et al. Causes of death among persons with aids in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. **Annals of Internal Medicine**, v. 145, n. 6, p. 397–406, 2006.

SAFRIN, S.; GRUNFELD, C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. **AIDS**, London, v. 13, n. 18, p. 2493–505, 1999.

SAMARAS, K. et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in HIV-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy Using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III Criteria. **Diabetes Care**, v. 30, n. 1, p. 113–9, 2007.

SHANKAR, S. S. et al. Indinavir impairs endothelial function in healthy HIV-negative men.

American Heart Journal, v. 150, n. 5, p. 933, 2005.

SHARMA, B. Oxidative Stress in HIV Patients receiving Antiretroviral Therapy. **Current HIV Research**, v. 12, n. 1, p. 13–21, 2014.

SONZA, S. et al. Human immunodeficiency virus type 1 replication is blocked prior to reverse transcription and integration in freshly isolated peripheral blood monocytes. **Journal Virology**, v. 70, n. 6, p. 3863–9, 1996.

SPOSITO, A. et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 88, p. 1-18, 2007. Suplemento 1.

STANIEK, H.; KREJPCIO, Z. The effects of tricentric chromium(III) propionate complex supplementation on pregnancy outcome and maternal and foetal mineral status in rat. **Food and Chemical Toxicology**, v. 47, n. 10, p. 2673–8, 2009.

STEIN, S. A. et al. Chromium therapy for insulin resistance associated with HIV-disease. **Journal of AIDS and Clinical Research**, v. 4, n. 9, p. 631–632, 2013.

STEPHENSEN, C. B. et al. Immune activation and oxidative damage in HIV-positive and HIV-negative adolescents. **Journal Acquired Immune Deficiency Syndromes.**, v. 38, n. 2, p. 180–90, 2005.

STEPHENSEN, C. B. et al. Glutathione, glutathione peroxidase, and selenium status in HIV-positive and HIV-negative adolescents and young adults. **The American Journal Clinical Nutrition**, v. 85, n. 1, p. 173–81, 2007.

SURESH, D. R. et al. Total antioxidant capacity - a novel early bio-chemical marker of oxidative stress in HIV infected individuals. **Journal of Biomedical Science**, v. 16, p. 61, 2009.

SUTINEN, J.; YKI-JARVINEN, H. Increased resting energy expenditure, fat oxidation, and food intake in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. **American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism**, 2007.

THAKORE, A. H. et al. Association of Multiple Inflammatory Markers with Carotid Intimal Medial Thickness and Stenosis (from the Framingham Heart Study). **American Journal of Cardiology**, v. 99, n. 11, p. 1598–602, 2007.

TRIAANT, V. A. et al. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 92, n. 7, p. 2506–12, 2007.

UNAIDS BRASIL. **Estatísticas**. 2016. Disponível em: <<http://unaid.org.br/estatisticas/>>. Acesso em: 26 jan. 2017.

UNIVERSIDADE DE CAMPINAS (UNICAMP). Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação (NEPA). **Tabela brasileira de composição de alimentos (TACO): Versão II**.

2. Ed. Campinas: NEPA- Unicamp, 2011.

UNITED STATES. DEPARTMENT OF AGRICULTURE (USDA). AGRICULTURAL RESEARCH SERVICE. **USDA Nutrient Database for Standard Reference**. Disponível em: <<https://ndb.nal.usda.gov/ndb/search>>. Acesso em: 10 out. 2016.

VAN LETH, F. et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: A randomised open-label trial, the 2NN Study. **The Lancet**, v. 363, n. 9417, p. 1253–63, 2004.

VASSIMON, H. S. et al. The association of lipodystrophy and oxidative stress biomarkers in HIV-infected men. **Current HIV Research**, v. 8, n. 5, p. 364–9, 2010.

VILLARROYA, F.; DOMINGO, P.; GIRALT, M. Drug-induced lipotoxicity: Lipodystrophy associated with HIV-1 infection and antiretroviral treatment. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1801, n. 3, p. 392–399, 2010.

VINCENT, J. B. Mechanisms of chromium action: low-molecular-weight chromium-binding substance. **The Journal of the American College of Nutrition**, v. 18, n. 1, p. 6–12, 1999.

VINCENT, S. et al. Nelfinavir induces necrosis of 3T3F44-2A adipocytes by oxidative stress. **Journal Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 37, n. 5, p. 1556–62, 2004.

VOLBERDING, P. A.; DEEKS, S. G. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. **The Lancet**, v. 376, n. 9734, p. 49–62, 2010.

WADA, O. What are Trace Elements ? — Their deficiency and excess states. **Japan Medical Association Journal**, v. 47, n. 8, p. 351–358, 2004.

WALENSKY, R. P. et al. The survival benefits of AIDS treatment in the United States. **The Journal Infectious Diseases**, v. 194, n. 1, p. 11–19, 2006.

WANG, L. et al. Triglyceride-rich lipoprotein lipolysis releases neutral and oxidized FFAs that induce endothelial cell inflammation. **Journal of Lipid Research**, v. 50, n. 2, p. 204–13, 2009.

WATANABE, L. M. et al. Influence of HIV infection and the use of antiretroviral therapy on selenium and selenomethionine concentrations and antioxidant protection. **Nutrition**, v. 32, p. 1238–1242, 2015.

WEISS, L. et al. HIV infection is associated with the spontaneous production of interleukin-1 (IL-1) in vivo and with an abnormal release of IL-1 alpha in vitro. **AIDS**, v. 3, n. 11, p. 695–9, 1989.

WILSON, B. E.; GONDY, A. Effects of chromium supplementation on fasting insulin levels and lipid parameters in healthy, non-obese young subjects. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 28, n. 3, p. 179–184, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. **World Health Organ Technical**

Report Series, v. 854, p. 1–452, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. **WHO Document Production Services**, v. December, p. 8–11, 2008.

WU, J. T.; WU, L. L. Linking inflammation and atherogenesis: Soluble markers identified for the detection of risk factors and for early risk assessment. **Clinica Chimica Acta**, v. 366, n. 1–2, p. 74–80, 2006.

YAMAMOTO, A.; WADA, O.; MANABE, S. Evidence that chromium is an essential factor for biological activity of low-molecular-weight, chromium-binding substance. **Biochemical Biophysical Research Communications**, v. 163, n. 1, p. 189–93, 1989.

YUDKIN, J. S. et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: Is interleukin-6 the link? **Atherosclerosis**, v. 148, n. 2, p. 209–14, 2000.

ZHAO, L. et al. Molecular modeling and in vitro activity of an HIV-1-encoded glutathione peroxidase. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 67, n. 12, p. 6356–61, 2000.

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Tel: 3602-1000

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(de acordo com a Resolução 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde)

TÍTULO DO PROJETO: Efeito da suplementação de cromo em pacientes HIV com lipodistrofia

Responsável: Mariele Castilho Pansani

Contato dos Pesquisadores Responsáveis:

Av. Bandeirantes 3900, CEP 14049-900 Ribeirão Preto/SP

Tel: (16) 36024564 /Tel: (14) 81399387

Supervisores: Prof. Dr. Alceu Afonso Jordão Júnior e Prof. Dr. Anderson Marliere Navarro.

E-mail: alceu@fmrp.usp.br e navarro@fmrp.usp.br

Você está sendo convidado(a) a participar de um trabalho de pesquisa que será desenvolvido pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

1 Justificativa e Objetivo da Pesquisa

A terapia antirretroviral (TARV), ou seja, o tratamento medicamentoso da AIDS ajudou a aumentar o tempo de vida, e mudou o tipo das doenças que o paciente com HIV apresenta. Atualmente, estes pacientes têm doenças do coração. Estudos mostram que o mineral cromo (Cr^{3+}), presente em alguns alimentos e suplementos, tem um papel importante na manutenção do nível normal de açúcar, e redução do colesterol e dos triglicerídeos do sangue, e também melhora a resposta do corpo na presença de inflamação. Assim, o objetivo dessa pesquisa é avaliar se a suplementação de cromo em pacientes HIV, com lipodistrofia (alteração na distribuição da gordura no corpo), em terapia antirretroviral é capaz de diminuir os níveis de açúcar e gorduras no sangue, e reduzir a inflamação.

2 Participação

O trabalho de pesquisa será feito com 2 grupos. Os participantes serão sorteados entre os grupos. Um grupo receberá o tratamento, isto é, suplementação de cromo, e o outro grupo receberá placebo (grupo controle), isto é, receberá uma substância indiferente, também chamado de medicamento falso.

Não será necessário que fique internado para realizar os exames.

Durante todo o tempo dos exames e do estudo você será acompanhado por profissionais (médicos Unidade Especial de Tratamento para Doenças Infecciosas (UETDI), no Ambulatório de Nutrição e Doenças Infecciosas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP).

Você deverá realizar alguns exames e responder algumas perguntas.

As perguntas serão sobre a sua saúde, atividade física e alimentação.

Quanto aos exames, serão feitos os seguintes:

Será verificado seu peso, com auxílio da balança, a altura com o estadiômetro, e a circunferência de sua cintura será medida com uma fita métrica. Estes testes não causam desconforto nem dor. Será feita coleta de urina e sangue, no início e ao final do tratamento (após 3 meses), para verificar os níveis de açúcar, gordura, e cromo no seu sangue, e de cromo na urina.

A quantidade de gordura e outros tecidos de seu corpo será medida por bioimpedância. Nesse exame, pequenos adesivos serão colocados nas extremidades do corpo (pés e mãos), e serão ligados a um aparelho. Durante este teste, que dura 5 minutos, você não sentirá nada.

Também serão anotadas informações sobre a sua alimentação para avaliação da ingestão de calorias e macronutrientes por registro de 3 dias. Isso será feito pela anotação do próprio paciente em sua casa.

O grupo que receber tratamento (suplementação de cromo) poderá ter diminuição dos níveis de açúcar e gorduras no sangue e redução da inflamação e o outro grupo (grupo controle) não terá nenhuma mudança.

3 Risco

Os exames podem causar algum desconforto, porém não causam dor nem prejudicam a saúde e não haverá riscos para a integridade física, mental ou moral.

4 Benefícios

Este estudo trará benefícios para obter conhecimento se a suplementação de cromo em pacientes soropositivos para HIV com lipodistrofia em terapia antirretroviral será capaz de diminuir os níveis de açúcar e gorduras no sangue, reduzir a inflamação, e auxiliar na conduta da terapia nutricional. As informações obtidas neste estudo poderão ser úteis cientificamente.

5 Privacidade

Os dados individualizados serão confidenciais e assim que obtidos serão enviados para os participantes e os resultados coletivos serão divulgados nos meios científicos.

6 Contato com os pesquisadores

Os números de telefone do responsável estão à disposição para esclarecimento de dúvidas ou reclamações referente ao estudo.

7 Desistência

É importante que você saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que você pode ter liberdade de recusar ou interromper sua participação a qualquer momento, sem penalidades ou perda de benefícios, aos quais você tem direito. Se sentir incomodado com alguma pergunta dos questionários, você não precisará respondê-la.

Em caso de você decidir interromper sua participação no estudo, a equipe assistente deve ser comunicada e a coleta de amostras para os exames relativos ao estudo será imediatamente interrompida.

Se tiverem dificuldades para ler ou escrever haverá um pesquisador para preencher todos os questionários.

8 Ressarcimento

Qualquer custo durante a pesquisa será por conta dos pesquisadores.

Li as informações acima e entendi o propósito deste estudo a que fui convidado(a) a participar, assim como os benefícios e riscos potenciais da participação no mesmo. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar neste estudo.

Entendo não receberei compensação monetária por minha participação neste estudo.

Eu recebi uma cópia assinada deste formulário de consentimento.

Nome: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ R.G.: _____

Endereço: _____

Ribeirão Preto, ____ de _____ de 20 ____.

Assinatura do voluntário

Confirmo que expliquei detalhadamente para o paciente e/ou seu(s) familiar(es), ou responsável(eis), o propósito, os riscos, os benefícios e as alternativas para o tratamento(s)/procedimento(s) acima descritos.

Mariele Castilho Pansani

Nutricionista CRN3 19380

Pesquisadora Responsável

Prof. Dr. Alceu A. Jordão Júnior

Supervisor

Prof. Dr. Anderson Marliere Navarro

Supervisor