

**ALTERAÇÕES METABÓLICAS ASSOCIADAS À TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL EM PACIENTES HIV POSITIVO.**

**METABOLIC CHANGES ASSOCIATED WITH ANTIRETROVIRAL
THERAPY IN HIV POSITIVE PATIENTS.**

ALTERAÇÕES METABÓLICAS ASSOCIADAS A HAART.

Fernanda Patrícia Sette Bonifácio¹
Fernanda Sala de Paula Godoy²
Deborah Kantor de Freitas Francisco³
Lisangela Cristina de Oliveira⁴

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

Este estudo realizou um levantamento do perfil lipídico, glicêmico e fatores de risco para o desenvolvimento de Síndrome Metabólica (SM) em pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), atendidos pelo programa DST/AIDS de uma cidade da região metropolitana de Curitiba, expostos ou não a Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (HAART). O objetivo foi correlacionar a utilização HAART com alterações lipídicas e glicêmicas em pacientes infectados pelo HIV. Foram analisados 436 prontuários de portadores de HIV. A análise estatística dos dados foi realizada através do cálculo de Risco Relativo (RR). Os resultados sugerem associação (RR = 3,5) entre o aumento do LDL-c e a exposição a qualquer esquema HAART e quando expostos aos IP (Inibidores de Proteases) o RR é de 1,62 para hipertrigliceridemia e RR de 3,33 para LDL-c aumentado. Os resultados não apontaram relação causal entre a HAART e as alterações no Colesterol Total, HDL-c e glicemia neste grupo, demonstrando apenas influência da HAART e dos IP no desenvolvimento de hipertrigliceridemia e aumento do LDL-c. Neste contexto, a investigação

da presença de distúrbios metabólicos permite a intervenção do clínico orientando hábitos de vida mais saudáveis que possam contribuir, positivamente, na melhora do quadro clínico.

Descritores: HIV; HAART; dislipidemias; hiperglicemia; síndrome metabólica.

ABSTRACT

This study conducted a survey of the lipid profile, blood glucose and risk factors for the development of metabolic syndrome (MS) in patients infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV), assisted by the program STD / AIDS from a town in the metropolitan region of Curitiba, exposed or not to Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). The aim was to correlate the use of HAART with lipid and glucose changes in patients infected with HIV. We analyzed medical records of 436 patients with HIV. The statistical analysis was performed by calculating the relative risk (RR). The results suggest an association (RR = 3.5) between the increase in LDL-C and exposure to any HAART and when exposed to PI (Protease Inhibitors) RR is 1.62 to 3.33 hypertriglyceridemia and RR for LDL-C levels increased. The results showed no causal relationship between HAART and changes in total cholesterol, HDL-c and blood glucose in this group, only demonstrating the influence of HAART and IP in developing hypertriglyceridemia and increased LDL-c. In this context, the investigation of the presence of metabolic intervention allows the clinician directing healthier lifestyle habits that can contribute positively in clinical improvement.

Keywords: HIV, HAART, dyslipidemia, hyperglycemia, metabolic syndrome.

INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) teve os primeiros casos descritos nos Estados Unidos da América (EUA) em 1980, porém, somente em 1983 que quadros clínicos com infecções oportunistas responsáveis por mortes em várias partes do mundo foram relacionados a um agente etiológico. Em 1986 o *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) recomendou a denominação para este microorganismo de Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) ^(1,2).

Mesmo com todos os avanços adquiridos com relação à patogênese e tratamento da AIDS esta doença ainda desafia as autoridades de saúde mundial em termos de severidade e disseminação^(1,2). No mundo existem 33 milhões de pessoas infectadas e no Brasil estima-se que até 2010 já existiam 593 mil casos de AIDS⁽³⁾.

O HIV é um retrovírus com duas formas conhecidas, o HIV-1 mais virulento e responsável pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida e o HIV-2 que é menos virulento e está confinado a partes da África. A replicação contínua do HIV leva a destruição dos linfócitos TCD4+, sendo que, a redução no número destas células pode resultar da citólise induzida pela entrada do vírus nas células e consequente interferência nas vias intracelulares de apoptose dos linfócitos TCD4+, citólise mediada por linfócitos T citotóxicos ou apoptose que ocorre em resposta ao grande estímulo antigênico do HIV. Após a exposição ao HIV-1, manifestações clínicas podem ocorrer em cerca de 50 a 90% dos indivíduos. O quadro clínico tem duração entre uma e quatro semanas, assemelha-se à mononucleose infecciosa e cursa com viremia plasmática (carga viral) elevada e queda transitória, mas significativa, da contagem de T-CD4+. O início dos sintomas geralmente ocorre entre duas a quatro semanas após a exposição^(1,2).

Graças aos conhecimentos adquiridos com relação à biossíntese, patogenia, base genética da resistência e as proteínas essenciais para o desenvolvimento do HIV no hospedeiro é possível o desenvolvimento racional de numerosos fármacos eficazes para o controle da replicação deste vírus^(2,4,5).

O tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida apresentou avanços importantes após a introdução da Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (*Highly Active Antiretroviral Therapy* - HAART). Atualmente, em nosso país, estão disponíveis quatro classes de anti-retrovirais (Inibidores Nucleosídicos da Transcriptase Reversa - INTR, Inibidores Não Nucleosídicos da Transcriptase Reversa - INNTR, Inibidores de Proteases -IP e Inibidores da Integrase), mais potentes, menos tóxicos e com posologia confortável que em combinações terapêuticas ou utilização isolada torna possível apenas uma ou duas doses diárias^(5,6).

É evidente a eficácia de vários esquemas de múltiplos fármacos que reduzem a taxa de morbidade e mortalidade de indivíduos infectados, no entanto, estes esquemas podem

proporcionar o aparecimento de resistência viral, além da ocorrência de efeitos adversos incluindo alterações metabólicas, tais como, alterações lipídicas, intolerância a glicose e *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) ^(7,8,9). As alterações metabólicas notadas em pacientes infectados pelo HIV atingem adultos, idosos ⁽¹⁰⁾ e crianças infectadas ⁽³⁾.

A Síndrome Metabólica (SM) é caracterizada pelos distúrbios no metabolismo da glicose, lipídios e obesidade abdominal e quando associada à presença de outros fatores de risco como: tabagismo, gênero masculino, hipertensão arterial, e história familiar; constituem uma forte predisposição para desenvolvimento precoce de doença arterial coronariana (DAC) neste grupo de pacientes ⁽¹¹⁾.

ALTERAÇÕES LIPÍDICAS

A utilização da HAART para o tratamento da AIDS proporcionou o surgimento de efeitos adversos metabólicos, em especial ao uso dos IP, caracterizados por uma distribuição anormal da gordura corporal e dislipidemia mista com elevados níveis de triglicerídeos, aumento de colesterol total, elevação da lipoproteína de baixa densidade (LDL colesterol) e redução das lipoproteínas de alta densidade (HDL colesterol) ^(7,10,12).

As complicações lipídicas surgem ou são agravadas em decorrência à HAART que leva ao aumento de lipídios na corrente sanguínea e à redução do armazenamento periférico destas moléculas ^(11,12), que acumuladas no plasma e associadas à própria inflamação arterial decorrente da infecção pelo HIV, poderão obstruir as artérias e facilitar a formação de placas de gorduras, levando ao desenvolvimento de aterosclerose e suas complicações, como infarto do miocárdio e doença vascular periférica ⁽¹⁰⁾.

Existem 2 hipóteses principais formuladas sobre os mecanismos de interferência dos IP no metabolismo lipídico. Uma hipótese seria a similaridade entre o sítio ativo viral (onde ocorre a ligação dos IP) e proteínas envolvidas no metabolismo lipídico ⁽⁹⁾, a exemplo, ocorre a inibição da CRABP-1 (*Cytoplasmatic Retinoic Acid Binding Protein Type 1*) e da LRP (*Low Density Lipoprotein-Receptor Related Protein*) ⁽¹⁰⁾.

Devido à ocupação do sítio da CRABP-1 ocorrem alterações da diferenciação e apoptose dos adipócitos por inibir a atividade dos PPAR- γ (*Peroxisome proliferator activated receptor type gama*)⁽¹⁰⁾, levando à lipoatrofia que resulta na diminuição na secreção de adiponectina com consequente aumento de triglicerídeos e no aumento de ácidos graxos livres⁽²⁾. Em consequência à inibição da LRP ocorre a diminuição do complexo LRP - lipase plasmática, reduzindo assim a hidrólise plasmática e captação dos triglicerídeos pelo fígado⁽¹⁰⁾.

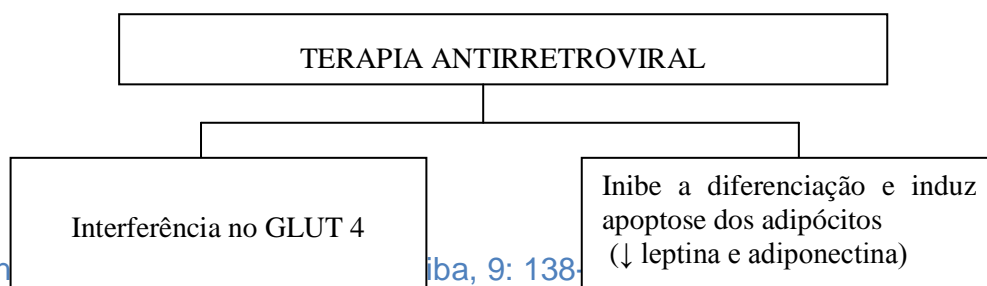
Outro mecanismo proposto que leva a dislipidemia, é a competição entre IP e Quilomicrons remanescentes pelos receptores hepáticos. A ligação dos IP ao hepatócito impede a retirada dos Quilomicrons remanescentes do plasma e tem como consequência o aumento de triglicerídeos circulantes⁽⁹⁾.

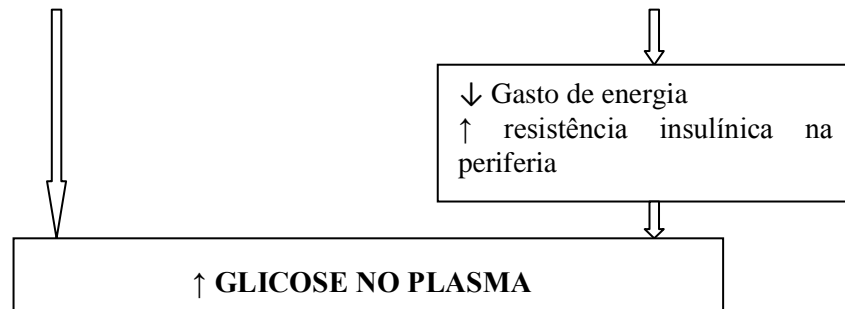
ALTERAÇÕES GLICÊMICAS

Os pacientes infectados pelo HIV podem apresentar alterações no metabolismo da glicose como: a resistência à insulina, intolerância a glicose ou o *Diabetes mellitus*, tais manifestações se iniciam com a infecção pelo HIV e são agravadas pelo uso de drogas antirretrovirais⁽¹³⁾.

Em maio de 1997, o órgão americano *Food and Drug Administration* (FDA) relatou a ocorrência de 83 casos de hiperglicemia em pacientes soropositivos em uso de IP, porém a resistência insulínica é multifatorial e pode estar associada à própria infecção pelo HIV, provavelmente por ação direta do vírus na função das células β pancreáticas, assim como nos mecanismos de secreção de insulina⁽⁷⁾.

Figura 1: Mecanismo de Interferência dos fármacos no metabolismo glicêmico.





O mecanismo de indução das alterações glicêmicas que está associada ao tratamento antirretroviral não foi totalmente elucidado, porém, algumas hipóteses são propostas. Estudos *in vitro* demonstraram que os IP reduzem a captação de glicose mediada por insulina por interferirem no transportador de glicose GLUT 4, sendo este um dos principais mecanismos responsáveis pela resistência à insulina nos pacientes tratados ⁽¹⁰⁾. Outro mecanismo seria através da indução da expressão imperfeita de receptores PPAR- γ , devido estes receptores representarem papel importante no metabolismo da glicose, por inibir a diferenciação e induzir a apoptose dos adipócitos maduros e consequente redução de hormônios que melhoram a resistência à insulina no tecido periférico ⁽¹¹⁾.

Devido à eficácia do tratamento da infecção pelo HIV através da HAART, a doença tornou-se crônica, com significativa diminuição na mortalidade e consequente aumento da expectativa de vida dos portadores deste vírus. No entanto, as alterações lipídicas e glicêmicas apresentadas pelos pacientes infectados e tratados, levam ao desenvolvimento de comorbidades que devem ser diagnosticadas e controladas. Por isso a importância de propor uma avaliação sistemática e precoce nesta população prevenindo os riscos para eventos cardiovasculares e DM2 ^(12,14).

Este estudo teve por objetivo correlacionar a utilização do tratamento antirretroviral com alterações lipídicas e glicêmicas em pacientes infectados pelo HIV.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

O levantamento de dados deste estudo foi realizado através da revisão de prontuários de pacientes infectados pelo HIV, atendidos pelo Programa Municipal de DST/AIDS de uma cidade da região metropolitana de Curitiba – PR. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa das Faculdades Integradas do Brasil - UNIBRASIL, através do protocolo 81/2010, frente à anuência da instituição de saúde responsável pelo atendimento dos pacientes.

Foram avaliados pacientes infectados pelo HIV com e sem exposição aos antirretrovirais com a finalidade de analisar o impacto destes fármacos nas alterações lipídicas e glicêmicas encontradas nestes pacientes.

Foram incluídos no estudo todos os prontuários de portadores do vírus HIV, que fazem acompanhamento regular na unidade de saúde e cujos históricos clínicos encontravam-se devidamente registrados. Foi possível obter dados de 436 prontuários destes indivíduos de ambos os gêneros e maiores de 18 anos.

Utilizou-se como critério de exclusão para análise dos dados, pacientes que apresentavam qualquer alteração lipídica e glicêmica antes da utilização da terapia antirretroviral e prontuários com dados clínicos e laboratoriais incompletos.

A análise estatística foi realizada através do cálculo do coeficiente de incidência e Risco Relativo (RR) para as alterações lipídicas e glicêmicas nos pacientes avaliados. Os dados foram registrados em planilha Excel, sendo catalogadas informações referentes à utilização ou não da terapia antirretroviral e dados laboratoriais: glicemia, Colesterol total (CT), HDL-colesterol (HDL-c), LDL-colesterol (LDL-c) e Triglicérides (TG), no início do tratamento e última dosagem anterior à revisão dos prontuários. Os dados foram tabulados e os valores de glicemia e lipídeos foram avaliados segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia ⁽¹³⁾, Sociedade Brasileira de Diabetes ⁽¹⁵⁾ e pela Sociedade Brasileira de Cardiologia ⁽¹²⁾, quanto aos valores ideais e alterados destes metabólitos em adultos acima de 20 anos.

Também foram utilizados critérios para avaliação da presença de Síndrome Metabólica nestes indivíduos, avaliando a associação de 3 ou mais fatores de risco

laboratoriais (CT e/ou LDL-c aumentados, HDL-c baixo e hiperglicemia) presentes ao mesmo tempo em um mesmo indivíduo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após revisão dos 436 prontuários dos portadores de HIV, que utilizam ou não antirretrovirais, apenas 192 foram incluídos no estudo. Os 244 prontuários restantes foram excluídos por apresentar os registros clínicos e dados laboratoriais incompletos.

Dentre os 192 prontuários incluídos no estudo apenas os pacientes que iniciaram o acompanhamento com valores de glicose e lipídios normais foram considerados para a análise dos dados, conforme tabela 1.

Tabela 1: Perfil lipídico e glicêmico dos pacientes no início do acompanhamento

Pacientes		TRI n (%)	CT n (%)	LDL-c n (%)	HDL-c n (%)	GLI n (%)
Início do Acompanhamento	Normal	122 (63,54)	140 (72,92)	175 (91,15)	143 (74,47)	169 (88,02)
	Alterado	70 (36,46)	52 (27,08)	17 (8,85)	49 (25,52)	23 (11,98)

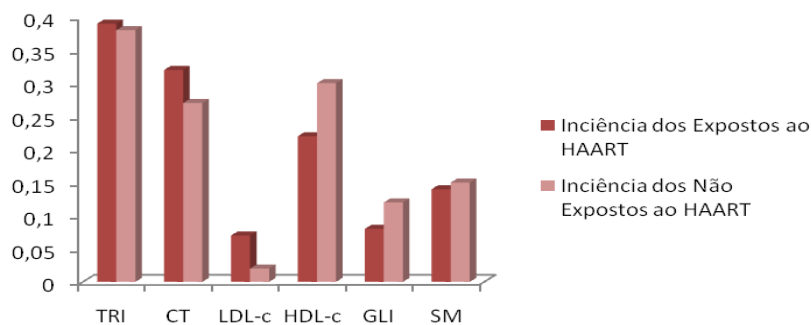
A partir dos dados de normalidade dos lipídios sanguíneos e da glicemia no início do acompanhamento, foram calculados os coeficientes de incidência para dislipidemias e hiperglicemia em pacientes expostos ou não expostos à HAART (Figura 2). Foi possível observar a presença de alterações nos dois grupos de pacientes analisados, porém quando avaliada a probabilidade das alterações lipídicas e glicêmicas ocorrerem no grupo exposto contra o grupo não exposto (RR), verificou-se que há relação positiva (RR = 3,5) entre o aumento do LDL-c e a exposição à HAART, ou seja, a probabilidade dos expostos à HAART de apresentar aumento do LDL-c é 3,5 vezes maior quando comparada aos não expostos à HAART.

Observou-se também uma fraca associação entre a exposição ao HAART e o desenvolvimento de hipertrigliceridemia (RR = 1,02) e aumento do CT (RR = 1,18). Os resultados apresentaram ausência de associação (RR < 1) entre a exposição ao HAART e a redução do HDL-c, hiperglicemia e fatores de risco para o desenvolvimento de SM.

A literatura também tem demonstrado incidência elevada de novos casos de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia em pacientes que utilizam a HAART ⁽¹⁰⁾, os mecanismos que explicam estes resultados não estão completamente elucidados, porém estudos têm demonstrado a interferência destes fármacos no metabolismo lipídico e da glicose ^(14,12).

Os pacientes que não utilizam a HAART, avaliados neste estudo, também apresentaram valores alterados. Apesar de alguns autores demonstrarem a relação entre dislipidemias e hiperglicemia com a HAART ^(10,14,12), outras literaturas relatam que estas manifestações também podem ocorrer em pacientes virgens de tratamento por ação direta do vírus associados a fatores de estilo de vida como sedentarismo, tabagismo e etilismo ^(3,7).

Figura 2: Incidência de hipertrigliceridemia, aumento do CT, aumento do LDL-c, redução do HDL-c, hiperglicemia e associações de fatores de risco associados a SM em portadores do vírus HIV que utilizam ou não HAART.



Apesar dos resultados não apontarem relação entre a utilização da HAART com o desenvolvimento de fatores de risco associados a SM, estas alterações estão presentes em 14,44% dos pacientes.

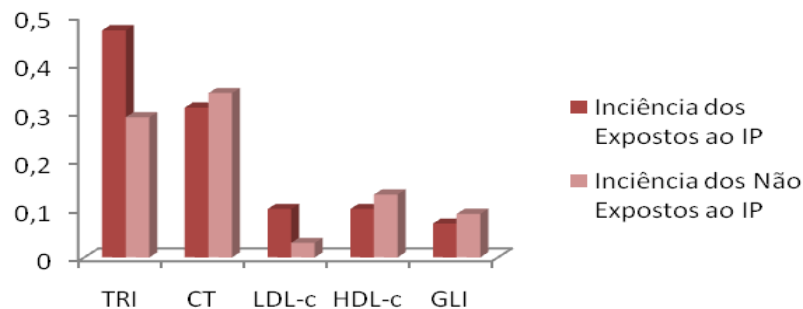
Segundo Filho e Abraão (2007), pacientes portadores da Síndrome Metabólica e infectados pelo HIV tem o risco aumentado de mortalidade por doença coronariana ⁽¹¹⁾. Resultados semelhantes foram apresentados por Kramer e cols. (2009), através de estudos que demonstram que a taxa de infarto agudo do miocárdio em pacientes infectados é de 11,13 % / ano; enquanto que para pacientes não infectados este valor é de 6,98 % / ano; ressaltando a importância do acompanhamento laboratorial e clínico nos portadores do vírus HIV ⁽¹⁰⁾.

A avaliação quanto à utilização da HAART levantou os esquemas farmacológicos utilizados pelos pacientes. Segundo as literaturas revisadas as modificações no metabolismo lipídico e glicêmico são mais acentuadas nos pacientes que utilizam esquemas farmacológicos com IP, quando comparados com pacientes que não utilizam esta classe de fármacos ^(10,14,12).

Segundo os dados obtidos na avaliação dos grupos que utilizam ou não IP no esquema terapêutico, há maior incidência das alterações no TRI e no LDL-c entre os que utilizam IP do que entre aqueles que não utilizam esta classe de antirretroviral (Figura 3). O cálculo do RR demonstrou maior risco entre expostos aos IP no aparecimento de hipertrigliceridemia (RR = 1,62) e aumento do LDL-c (RR = 3,33). Estes resultados estão de acordo com outros estudos realizados que apontam a elevação nos valores de TRI e LDL-c como sendo as alterações lipídicas mais significativas encontradas em pacientes tratados com IP e relatam ainda que a frequência das dislipidemias pode variar de acordo com o tipo de medicamento da classe dos IP utilizada pelo paciente ⁽¹⁰⁾.

Diante das análises dos dados, as alterações nos valores de CT, HDL-c e GLI não se correlacionaram com a utilização dos IP, resultado semelhante foi encontrado por Valente e cols. (2005), que através da realização de estudos que comparam pacientes que utilizam IP com pacientes que utilizam INTR, relatou a ocorrência das alterações lipídicas e glicêmicas em ambos os grupos, sendo que principalmente a estavudina (INTR), muito utilizada na prática clínica, pode estar implicada no agravamento destas alterações ⁽⁷⁾.

Figura 3: Incidência de alterações lipídicas e glicêmicas entre os indivíduos que utilizam Inibidores de Proteases (IP) e os que não utilizam esta classe de antirretroviral no seu esquema de tratamento.



Deve-se considerar ainda que o aparecimento de alterações lipídicas e glicêmicas também está correlacionado ao estilo de vida dos indivíduos (alimentação, tabagismo, sedentarismo e outros), a genética, a idade, gênero e outros fatores que não foram investigados por não fazerem parte dos objetivos deste estudo. Contudo a ausência destes fatores podem ter contribuído para a redução do Risco Relativo.

CONCLUSÃO

Frente aos dados levantados neste estudo houve relação positiva ($RR = 3,5$) entre o aumento do LDL-c e a exposição à HAART. Os resultados demonstraram maior risco entre expostos aos IP no aparecimento de hipertrigliceridemia ($RR = 1,62$) e aumento do LDL-c ($RR = 3,33$).

Observou-se que as principais alterações decorrentes da utilização da HAART sem IP e com IP, são hipertrigliceridemia e aumento do LDL-c, fatores estes, já conhecidos como de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, SM e DM2 que são co-morbidades que podem comprometer a qualidade de vida destes indivíduos.

Apesar de ainda não haver um consenso no que diz respeito às causas, pode-se observar através da incidência de alterações nos pacientes que utilizam ou não antirretrovirais, que a infecção do HIV e o uso da HAART devem ser considerados condições de risco para o desenvolvimento de alterações metabólicas. Neste sentido é fundamental além da terapia farmacológica, a abordagem preventiva com acompanhamento clínico, laboratorial, mudança de hábitos e principalmente a interação entre endocrinologista, nutricionista e cardiologista na condução destes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Santos NOS, Romanos MTV, Wigg MD. Introdução a virologia humana. 2 Ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2008. p. 410-447.
2. Mello ARM, Reis EM, Ribeiro RL. Lipodistrofia na terapia antiretroviral com inibidores da protease no HIV. Saúde e Ambiente em Revista 2008; 3 (1): 66-75.
3. Coura CF, Guerra VR, Neri LCL. Lipodistrofia em crianças infectadas com HIV sob terapia anti-retroviral: o desafio do século XXI. Rev Bras Pediatria 2011; 33 (1): 45-51.
4. Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia clínica – fundamentos da terapêutica racional. 3ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2006. p. 450-472.
5. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman e Gilman - As bases farmacológicas da terapêutica. 10º Ed. Rio de Janeiro (RJ): Mc Grall-Rio; 2005. p. 1011-1033.
6. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Rang e Dale – farmacologia. 6ºed. Rio de Janeiro (RJ): Elsevier; 2007. p. 681-691.
7. Valente AMM, Reis AF, Machado DM, Succi RCM, Chacra AR. Alterações metabólicas da síndrome lipodistrófica do HIV. Arq Bras Endocrinol Metab 2005; 49 (6): 871-881.

8. Almeida SEM, Borges M, Fiegenbaum M, Nunes CC, Rossetti MLR. Metabolic changes associated with antiretroviral therapy in HIV-positive patients. *Rev Saúde Pública* 2009; 43 (2): 283-290.
9. Yu PC, Calderaro D, Lima EMO, Caramelli B. Terapia hipolipemiante em situações especiais - síndrome de imunodeficiência adquirida. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85 (5): 58-61.
10. Kramer AS, Lazzarotto AR, Sprinz E, Manfroi WC. Alterações metabólicas, terapia antirretroviral e doença cardiovascular em idosos portadores de HIV. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93 (5): 561-568.
11. Filho AC, Abrão P. Alterações metabólicas do paciente infectado por HIV. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51 (1): 5-7.
12. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose departamento de aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88 (1).
13. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Projeto Diretrizes: Diabetes *Mellitus* - Classificação e Diagnóstico. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2004.
14. Guimarães MMM, Greco DB, Júnior ARO, Penido MG, Machado LJC. Distribuição da gordura corporal e perfis lipídicos e glicêmicos de pacientes infectados pelo HIV. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51 (1): 42-51.
15. Sociedade Brasileira de Diabetes (BR). Diretriz Sociedade Brasileira de Diabetes; 2008. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/para-profissionais/diretrizes-da-sbd>. Acessado em: 29 jul 2012.