

CENTRO UNIVERSITÁRIO DO SUL DE MINAS-UNIS/MG

BIOMEDICINA

BRUNO VITOR CORRÊA

N. CLASS.	M616.9792
GUTTER	C.824 P.
ANO/EDIÇÃO	2012.

**PARÂMETROS LABORATORIAIS E A FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME
LIPODISTRÓFICA NO TRATAMENTO ANTIRETROVIRAL HIV/AIDS**

**Varginha
2012**

FEPESMIG

PARÂMETROS LABORATORIAIS E A FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME LIPODISTRÓFICA NO TRATAMENTO ANTIRETROVIRAL HIV/AIDS

Bruno Vitor Corrêa*
Amilton Marques**

RESUMO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foi uma das grandes causas de morte já existentes em nosso meio, mas graças ao grande desenvolvimento de pesquisas sobre a replicação viral, dinâmica viral, celular e nutricional, novas drogas foram criadas, dando assim origem a terapia antiretroviral, que por sua vez aumenta a expectativa de vida e diminui a mortalidade de inúmeros pacientes HIV soro positivos. Entretanto, o uso prolongado destes medicamentos resulta em alterações metabólicas que acabam acarretando riscos à vida dos pacientes, devido às alterações da glicose, dos lipídios, má distribuição da gordura corporal e resistência insulínica, conseqüentemente, causando riscos cardíacos, quadro clínico de síndrome. Tendo a síndrome alguma ligação com a terapia antiretroviral do HIV, esta recebe a denominação de Síndrome Lipodistrófica do HIV (SLHIV), caracterizada, principalmente, por alterações nos índices glicêmicos e lipídicos; no entanto ainda não se encontra a fisiopatologia elucidada para estas alterações metabólicas, assim sendo, o tratamento é complicado e de difícil manejo por não ter um sítio alvo definido, concomitantemente, havendo um fármaco específico para tratar estas complicações. O objetivo deste trabalho é analisar as possíveis alterações metabólicas no paciente HIV/AIDS causadas pelo tratamento com antiretrovirais.

Palavras-Chave: Síndrome Lipodistrófica. Lipodistrofia. Alterações metabólicas.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) atinge uma vasta parcela da população mundial, sendo estes infectados pertencentes a todas as classes sociais, raciais e de todas as idades. “Cerca de 42 milhões de pessoas estão infectadas pelo HIV no mundo” (GARG, 2004 apud VALENTE; VALENTE, 2007, p. 01)

* Aluno do Curso de Biomedicina do Centro universitário do Sul de Minas- UNIS-MG.

** Professor do Centro Universitário do Sul de Minas

O período crítico da epidemia marcou-se entre os anos de 1982 a 1989, devido ao pouco conhecimento que existia sobre a patologia, fator que acarretou em um número elevado de mortes. (MARINS et al, 2002 apud WERNER, 2005, p. 21)

No início da década de 90, houve um maciço investimento tecnológico e um grande avanço nas pesquisas científicas, que levaram a um maior conhecimento quanto a determinação da carga viral, dinâmica viral, celular e nutricional. Estas novas pesquisas possibilitaram, posteriormente, o desenvolvimento de novas classes de drogas como os inibidores de protease, os análogos e os não análogos dos nucleosídeos, que foram introduzidos na terapia da AIDS, como antiretrovirais de alta potência (Highly Active Antiretroviral Therapy – HAART). (MILLER et al, 2001, SILVA et al, 1998 apud WERNER, 2005, p. 21)

O tratamento antiretroviral, baseia-se no uso de três principais tipos de drogas: Inibidores de Transcriptase Reversa Análogo a Nucleosídeos (ITRN), Inibidores da Transcriptase Reversa não Análogo a Nucleosídeos (ITRNN) e Inibidores de Protease (IP). Com a utilização de tais drogas, objetiva-se no decorrer do tratamento controlar de forma prolongada a replicação viral, no intuito terapêutico de retardar a progressão do quadro clínico da imunodeficiência, com a probabilidade de restaurar a função imune.

Paralelo ao aumento da expectativa de vida dos pacientes acometidos é possível o diagnóstico dos efeitos tóxicos causados pelas drogas utilizadas e sua má aderência. Não obstante, a utilização dos antiretrovirais pode trazer consigo o surgimento da Síndrome Lipodistrófica do HIV (SLHIV), ocasionando má distribuição da gordura corpórea, alterações metabólicas, resistência à insulina e dislipidemia. Partindo destes princípios este trabalho visa estudar possíveis alterações metabólicas no paciente HIV/AIDS causadas pelo tratamento com antiretrovirais, avaliando aspectos clínicos e laboratoriais dos mesmos.

2 INFECÇÃO PELO HIV

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) teve seu primeiro relato na África Central, na década de 50, apresentando, seu conjunto de sinais e sintomas característicos, que foi denominada de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), sendo documentada pela primeira vez no *Center for Disease Control and Prevention (CDC – Atlanta)* em 1982. (GALLO et al, 1984).

O ser humano pode se contaminar com o vírus do HIV de formas diversas, as duas principais são: por contato sanguíneo, quando um indivíduo entra em contato com sangue

contaminado; através de seringas (agulhas contaminadas), transfusão sanguínea, transplante ou acidente profissional e/ou através de uma relação sexual desprotegida. (SBALQUEIRO *et al.*,2004 apud OLIVEIRA,2010). O vírus tem como “alvo” às células de defesa do nosso organismo, células estas pertencentes ao sistema imunológico, acometendo mais especificamente os linfócitos TCD4+, penetrando em seu interior e fazendo de seu material genético instrumento para promover replicação, o que leva os indivíduos infectados a uma maior susceptibilidade a infecções secundárias, que são conhecidas como infecções oportunistas, portanto, a AIDS não apresenta sintomatologia específica, sendo então, os sintomas relatos, pelos infectados com o vírus HIV, oriundos de patologias secundárias. (BRITO *et al.*, 2000; BRASIL, 2007a apud OLIVEIRA,2010).

Resumidamente, a infecção celular inicia-se quando ocorre a absorção da proteína gp120 do envelope viral com o receptor CD4 da membrana plasmática da célula do hospedeiro; ocorre então a fusão destas duas estruturas, num processo intermediado por co-receptores. O core viral pode, então, entrar na célula, onde o RNA do vírus, por ação da transcriptase reversa (TR), converte-se em cópia de DNA. Uma cópia complementar de DNA é sintetizada. Este provírus é integrado no cromossomo do hospedeiro e transcrito em RNA – mensageiro. Através destes, ocorre a produção das proteínas precursoras virais, assim denominadas por serem longas cadeias protéicas, que necessitam ser clivadas em suas formas ativas. O processo de clivagem é efetuado pela enzima protease. As estruturas virais reorganizam-se de modo a compor partículas virais maduras que, por brotamento, são liberadas. (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE-SMS, 1999 apud WERNER, 2005, p. 34).

Para a liberação dos novos vírus formados no organismo infectado se faz necessária a morte da célula hospedeira, visto que, a ruptura das membranas celulares ocasionada pelos vírus recentemente constituídos, leva a tal ocorrência. Concomitante ao aumento da carga viral ocorre à diminuição quantitativa das células de defesa no organismo do hospedeiro, tornando os infectados mais suscetíveis a infecções oportunistas.

3 TERAPIA ANTIRETROVIRAL

A infecção causada pelo HIV é de caráter crônico, e as drogas disponíveis ao combate a este vírus não são curativas, a terapia tendo como função diminuir a replicação viral, conseqüentemente diminui a carga viral no organismo do paciente, e sua outra função é uma tentativa de restabelecer a função imune do organismo, por este motivo, não curativa; devendo estas drogas, no entanto, serem administradas por toda a vida.

A Tabela 1 apresenta as 4 classes de antiretrovirais existentes, estes estão divididos de acordo com seu mecanismo de ação.

Tabela 1 – Fármacos atualmente utilizados na terapia antirretroviral (TARV) combinada com seu mecanismo de ação e principais efeitos adversos

Classe	Nome Genérico	Mecanismo de ação	Efeitos adversos
Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN)	Abacavir (ABC), Didanosina (ddI), Estavudina (d4T), Lamivudina (3TC), Zidovudina (AZT) Tenofovir (TDF)*	Impedem a infecção aguda das células, pois atuam sobre a transcriptase reversa, impedindo que o RNA viral se transforme em DNA complementar	Toxicidade mitocondrial; toxicidade hepática, lipoatrofia, anemia, miopatia, neuropatia periférica, pancreatite
Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos (ITRNN)	Efavirenz (EFZ), Nevirapina (NVP), delavirdina		Elevação das enzimas hepáticas, dislipidemia, exantema e síndrome de Stevens-Johnson.
Inibidores de Protease (IP)	Fosamprenavir (FAPV), Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), Indinavir (IDV), Lopinavir (LPV), Nelfinavir (NFV), Ritonavir (RTV), Saquinavir (SQV)	Atuam impedindo a clivagem da protease do polipeptídeo precursor viral e bloqueia a maturação do vírus	Toxicidade metabólica; lipodistrofia, dislipidemia, hiperglicemia, resistência a insulina, diabetes, intolerância gastrointestinal, toxicidade hepática
Inibidores da entrada do HIV Inibidor da fusão	Enfuvirtida (T-20)	Impedem a entrada do material genético viral pela sua ação no mesmo local da entrada do HIV na célula que expressa receptor CD4	Reações de Hipersensibilidade, principalmente local, ou, mais raramente sistêmica

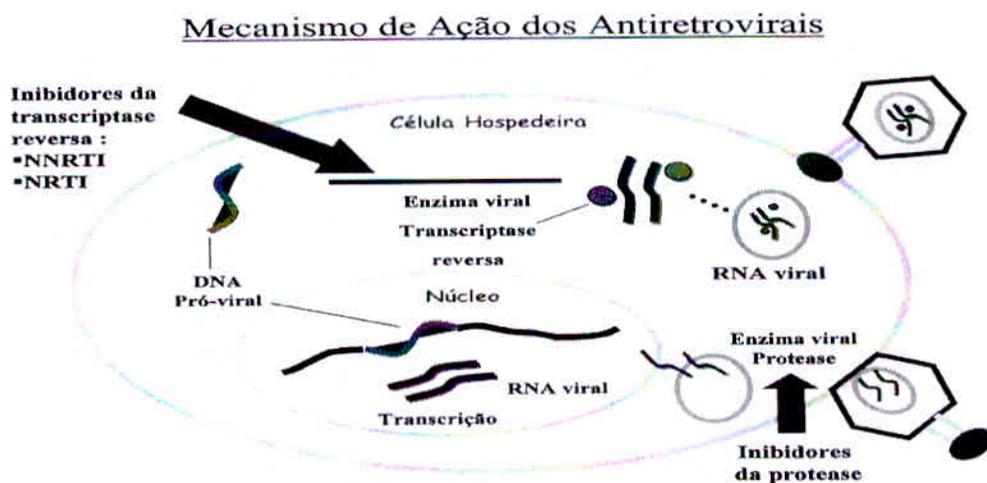
Fonte: (KRAMER et al, 2009, p. 562)

* análogo de nucleotídeo

O tratamento antiretroviral, baseia-se em um esquema onde são utilizadas pelo menos três drogas (ITRN, ITRNN e/ou IP). O uso desta terapia mostrou alta eficácia na redução da mortalidade causada pelo vírus HIV/AIDS em pacientes sintomáticos ou com uma baixa de CD4+. Haja vista que, a combinação de três drogas tornou-se uma terapia altamente potente, sendo composta inicialmente por dois ITRN e um ITRNN. Havendo paralelamente outra associação composta por um ou dois desses medicamentos associados a um Inibidor de Protease, utilizada com frequência em casos de substituição de um regime anterior que resultou em falha terapêutica. (BRASIL, 2007b apud OLIVEIRA, 2010).

A Figura 1 demonstra como ocorre a inibição da replicação viral quando administrados os antiretrovirais.

Figura 1 - Ciclo de replicação do HIV e mecanismo de ação dos antiretrovirais



Fonte: (VALENTE et al.,2005, p.872)

4 SÍNDROME LIPODISTRÓFICA

Com a introdução da terapia antiretroviral, no combate ao HIV/AIDS, a expectativa de vida, principalmente de jovens e crianças, obteve um aumento consideravelmente. Entretanto, tratamentos prolongados, com estas combinações de drogas, acabam sendo de difícil manutenção devido à má adesão dos pacientes ao tratamento e aos efeitos tóxicos causados pelos fármacos. Quanto ao tratamento com os antiretrovirais, principalmente com uso dos inibidores da protease, tornou comum, e com grande frequência, o surgimento de uma síndrome que tem como características, má distribuição da gordura corpórea, alterações no metabolismo da glicose, resistência à insulina e dislipidemia, distúrbios estes conhecidos como Síndrome Lipodistrófica do HIV (SLHIV). (VALENTE; VALENTE, 2007; VALENTE et al, 2005)

A SLHIV foi inicialmente denominada de “Crixbelly”, pois seus primeiros relatos, de redistribuição da gordura corporal, foram observados após a utilização do Crixivan® (Indinavir), um tipo de IP (“CRIX-LIST”, 2003 apud VALENTE et al,2005). Com o surgimento de novos IPs, concluiu-se que os sintomas de redistribuição de gordura corporal não eram efeitos exclusivos do Indinavir, assim a denominação antes dada a esta síndrome deixou de existir. (CARR; COOPER, 2000; TANWAN; MOKSHAGUNDAM, 2003;

MONTESSORI; PRESS; HARRIS et al, 2004 apud VALENTE et al, 2005). Recentemente a SLHIV foi denominada como lipodistrofia dislipidêmica associada ao HIV/HAART (HADL). (BALASUBRAMANYAN et al, 2004 apud VALENTE et al, 2005)

4.1 Alterações no metabolismo glicolítico

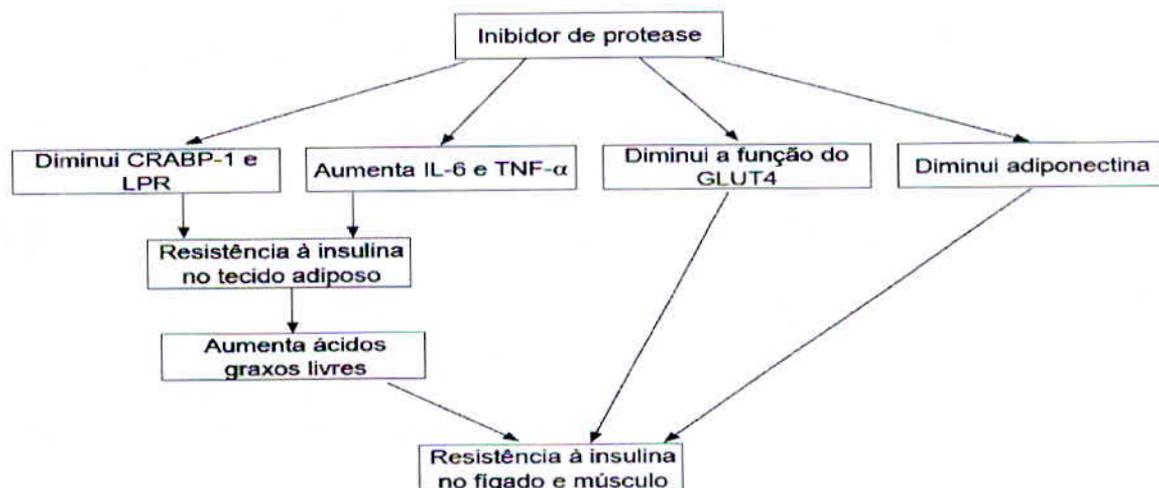
O número de pacientes com quadros de resistência a insulina, intolerância a glicose e diabetes aumenta significativamente a cada dia após a introdução da terapia antiretroviral. O quadro clínico de Diabetes melito do tipo 2 e resistência a insulina tem sido relatado em até 10% dos indivíduos em terapia, e o estado de hiperglicemia com ou sem diabetes melito ocorre em até 17% dos pacientes que recebem a terapia antiretroviral (TARV). A elucidação dos fatores que estão envolvidos no processo de alterações na homeostase da glicose, especialmente resistência a insulina, ainda é um caso a ser muito estudado para se ter uma melhoria na qualidade de vida deste pacientes. (CARR; COOPER, 2000; BARBARO, 2006; FEINGLOS, LUNA, 2001 apud KRAMER et al, 2009)

Há três hipóteses que podem explicar os 4 mecanismos de indução de insulina pelos Ips citados da figura 2: os transportadores de glicose na membrana (GLUT1 e GLUT4) podem estar tendo suas atividades inibidas, pode também estar havendo uma inibição da diferenciação de pré adipócitos em adipócitos e/ou pode estar ocorrendo uma indução da apoptose do adipócitos maduros (BASHAN N et al, 2003; MURATA H et al, 2002 apud KRAMER et al, 2009).

[...] um dos principais mecanismos responsáveis pela indução de resistência a insulina pelos inibidores de protease é a inibição do transportador de glicose GLUT4. Os inibidores de protease diminuem seletiva e potencialmente a atividade do transportador de glicose GLUT4 sem afetar os eventos sinalizadores da insulina ou a translocação do GLUT4. Como o transporte de glicose é um dos passos limitantes para a eliminação da glicose, o efeito inibitório dos IP na GLUT4 causa a resistência a insulina em indivíduos HIV positivos que utilizam essa classe de fármacos. Alguns desses podem desenvolver DM pela falha nas células betapancreáticas para compensar essa resistência (HRUZ et al, 2003; MURATA et al, 2002 apud KRAMER, 2009, p. 563)

Os possíveis mecanismos responsáveis pela indução de resistência à insulina em pacientes HIV positivos com o uso de inibidores de protease estão descrito na Figura 2.

Figura 2 - Possíveis mecanismos responsáveis pela indução de resistência a insulina em pacientes HIV positivos com o uso de inibidores de protease; CRABP-1 - proteína ligadora do ácido retinóico citoplasmático tipo 1 – “cytoplasmatic retinoic-acid binding protein type 1”; LPR - proteína relacionada ao receptor de lipoproteína de densidade baixa – “low density lipoprotein-receptor related protein”; GLUT4 - transportador de glicose tipo 4 - “glucose transporter type 4”; IL-6 - interleucina 6 – “interleukin 6”; TNF- α - fator de necrose tumoral α – “tumor necrosis factor α ”.



Fonte: (KRAMER et al, 2009, p.564)

4.2 Alterações no metabolismo lipídico

As principais características que associam dislipidemia com TARV é o aumento nos níveis de VLDL (maior transportador de triglicerídeos), LDL, Lipoproteína (a) e redução do HDL. (MOUSER, 2003 apud KRAMER et al, 2009, p. 652)

Ainda não há comprovações de um mecanismo específico que induz a dislipidemia em portadores do HIV. Não está comprovado se a dislipidemia ocorre por efeito direto do uso da terapia antiretroviral de alto potencial ou se pode ser um resultado de interações entre diversos fatores, como o tratamento antiretroviral, a predisposição genética, fatores ambientais como dieta e exercício físico ou outros fatores como a resposta do hospedeiro à infecção pelo HIV. (MASIÁ-CANUTO, MORELL, RODERO, 2006 apud KRAMER et al, 2009, p. 652)

Carr e cols. propuseram uma teoria baseada na homologia entre o sítio catalítico da protease do HIV (onde ocorre a ligação dos inibidores de protease) e proteínas envolvidas no metabolismo lipídico: CRABP-1 (*Cytoplasmatic Retinoic-Acid Binding Protein Type 1*) e LRP (*Low Density Lipoprotein-Receptor Related Protein*). Sendo assim, os inibidores de protease inibem etapas importantes do metabolismo humano, pois inibem a ação da CRBP-1 e se unem a LRP, resultando em hiperlipidemia. (CARR et al, 1998 apud KRAMER et al, 2009, p. 652)

A esta inibição da LRP resulta em uma menor captação de triglicerídeos pelo fígado e a uma menor clivagem desses a ácidos graxos e glicerol, que seria de responsabilidade da

atividade do complexo LRP-LPL (lipase lipoproteica), gerando assim uma hipertrigliceridemia, por sua vez entende-se que esta seria a responsável pelo aumento da resistência a insulina, levando assim ao surgimento de uma Diabetes melito do tipo II(CARR et al, 1998; BERTOLAMI, 2004; BEHRENS; SCHMIDT, 2005 apud KRAMER et al, 2009)

4.3 Lipodistrofia associada a infecção pelo HIV

A lipodistrofia do HIV tem por suas características a má redistribuição da gordura corpórea nestes pacientes HIV/AIDS. Apesar de seus sintomas muitas vezes relacionados aos inibidores de protease (IP), há relatos de que alguns inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (NRTI), também podem estar relacionados à sua gênese. (SAINT-MARC et al, 1999, CARR et al, 2000 apud VALENTE et al, 2005).

A lipodistrofia pode ser classificada clinicamente em 3 categorias: 1 – lipoatrofia: caracterizada pela redução da gordura em regiões periféricas como braços, pernas, face e nádegas, podendo apresentar proeminência muscular e venosa relativas; 2 – lipohipertrofia: caracterizada pelo acúmulo de gordura em região abdominal, presença de gibosidade dorsal, ginecomastia e aumento das mamas em mulheres; 3 – forma mista: caracterizada pela associação de componentes das duas formas anteriormente descritas. (THIÉBAUT; DAUCOURT; MERCIÉ, 1999 apud VALENTE et al, 2005, p .875)

Segundo o Ministério da Saúde, devido à efeitos indesejáveis e irreversíveis causados pelo uso da TARV, estas alterações anatômicas acarretam em alterações funcionais musculoesqueléticas, cervicalgias e formação de escaras, levando o paciente a sérios distúrbios emocionais e psiquiátricos, com perda da autoestima, desagregação familiar, exclusão social, possível abandono do tratamento e agravamento da doença. Foi incluso na tabela do Sistema de Informações Hospitalares do SUS- SIH/SUS a Cirurgia Plástica Reparadora em Pacientes com Lipodistrofia por antiretrovirais, como uma nova terapêutica para a correção das alterações físicas causadas pelo uso da TARV, entre os procedimentos cirúrgicos estão: preenchimento facial com polimetilmetacrilato (PMMA); Lipoaspiração de gibosidade cervical, submandibular, abdominal ou dorsal; Redução de mamas ou ginecomastia; Implante de prótese glútea com lipoenxertia e/ou polimetilmetacrilato. (BRASIL, 2004)

Para o tratamento da dislipidemia associada à TARV algumas a prescrição de hipolipemiantes, seguindo os mesmos critérios do National Cholesterol Education Program

(NCEP) para a população geral (não portadores do HIV): estatinas, fibratos e niacina.(DUBE et al 2003; STEIN, 2005; SCHAMBELAN et al, 2002 apud KRAMER et al, 2009)

Principalmente nos casos de administração das estatinas concomitantemente com a terapia antiretroviral, é de extrema importância um acompanhamento das condições da função renal, das enzimas hepáticas e da creatinofosfoquinase (CPK), pois, estas combinações de medicamentos resultam em efeitos nefrotóxicos, hepatotóxicos e miotóxicos. (HAJJAR et al, 2005; MONTESSORI et al, 2004 apud KRAMER et al, 2009)

Ressaltando que em pacientes em uso da TARV é de suma importância o acompanhamento dos parâmetros laboratoriais como: HDL, LDL, Triglicérides, TGO, TGP, Ureia, Creatinina, Glicose, Bilirrubina total e frações dentre outros parâmetros bioquímicos e não se esquecendo do hemograma e da contagem de CD4+. (DIEHL et al, 2008; VALENTE et al, 2005; CASTELO FILHO, 2007)

4.4 Alterações cardiovasculares na HIV/AIDS

“O coração é um órgão bastante afetado nos pacientes soropositivos. Entretanto, desde o surgimento da HAART, as características das alterações cardiovasculares modificaram-se substancialmente”. (COTTER, 2003 apud VALENTE et al, 2005)

Antes do surgimento do uso da terapia antiretroviral as principais cardiopatias documentadas eram: cardiomiopatia dilatada, endocardites, miocardites, pericardites, ICC direita causada por hipertensão pulmonar, alterações no sistema de condução do coração e neoplasias infiltrativas como linfomas ou sarcoma de Kaposi.(BARBARO et al, 1998; RERKPATTANAPIPAT et al, 2000 apud VALENTE et al, 2005).

No entanto com aumento no número de casos de Diabete melito, dislipidemia e lipodistrofia, conseqüentemente, aumentou-se a prevalência de acidentes cardiovasculares e cerebrovasculares prematuras. Assim estas alterações metabólicas causadas pelo uso da terapia antiretroviral e/ou a própria infecção pelo HIV aumentam a predisposição do paciente em desenvolver aterosclerose. (RERKPATTANAPIPAT et al, 2000; MILEI et al, 1998 apud KRAMER et al, 2009).

A Tabela 2 demonstra de forma resumida as alterações laboratoriais apresentadas em pacientes portadores do HIV e que com terapia antiretroviral desenvolveu a Síndrome Lipodistrófica.

Tabela 2 – Componentes da Síndrome Lipodistrófica do HIV (SLHIV)

Dislipidemia	↑↑ Colesterol total ↑↑ LDL colesterol ↓↓ HDL colesterol ↑↑ Triglicérides
Alterações glicêmicas	<ul style="list-style-type: none">• Glicemia de jejum alterada (pré-diabetes): Glicemia de jejum 100–125mg/dl / ADA*• Intolerância a glicose: Glicemia 2 horas após sobrecarga oral com glicose 140–199mg/dl / ADA*• Diabetes mellitus: Glicemia de jejum \geq 126mg/dl ou glicemia 2 horas após sobrecarga oral com glicose \geq 200mg/dl / ADA*• Resistência insulínica
Lipodistrofia	<ul style="list-style-type: none">• Lipoatrofia: Redução da gordura em regiões periféricas (braços, pernas, nádegas) e proeminência muscular e venosa relativas• Lipo-hipertrofia: Acúmulo de gordura em região abdominal, gibosidade dorsal, ginecomastia e o aumento das mamas em mulheres• Mista: Associação da lipoatrofia e da lipohipertrofia
Doenças cardiovasculares	
Resistência insulínica	

Fonte: (VALENTE et al, 2005, p.873)
* ADA: American Diabetes Association

4.5 Fisiopatologia da Síndrome Lipodistrófica do HIV

Ainda não há nenhum estudo que mostre de forma objetiva e concreta a real elucidação da fisiopatologia da SLHIV. Contudo há muitos trabalhos que dão os mecanismos de ação dos IPs e dos ITRNs como hipóteses para uma tentativa de explicar estas alterações que ocorrem nesta síndrome.

Os ITRNs lesam as mitocôndrias de diferentes linhagens celulares de diferentes formas. Assim alguns ITRNs poderiam causar inibição da enzima DNA polimerase-g (enzima responsável pela replicação do DNA mitocondrial), enquanto outros alterariam a função mitocondrial, causando assim a uma acidose láctica, neuropatia periférica, miopatias, esteatose hepática, hipogonadismo, diabetes, anemia e lipoatrofia (COSSARIZA; MOYLE, 2004 apud VALENTE al, 2005)

No caso dos IPs, estes causam danos na diferenciação dos pré-adipócitos, assim levando à apoptose dos adipócitos subcutâneos. (DOMINGO et al, 1999 apud VALENTE et al, 2005)

Estudos demonstram que o tecido adiposo de pacientes que recebem IP apresenta uma redução na expressão de fatores de transcrição envolvidos na adipogênese, incluindo o *sterol regulatory element-binding protein 1c (SREBP1c)* e *peroxisomeproliferator- activated receptor γ (PPAR γ)* (BASTARD; CARON; VIDAL, et al., 2002; BASTARD; CARON; VIDAL, 1998 apud VALENTE et al, 2005)

Trabalhos realizados in vitro, mostram que os IPs e os ITRNs aumentam a expressão e a secreção de citocinas pró-inflamatórias (TNF α , IL-6 e L-1 β) que por sua vez estão envolvidas na modificação dos adipócitos e na redução da adiponectina. Também são observadas alterações semelhantes no tecido adiposo e no soro dos pacientes tratados com IPs e os ITRNs. Entende-se que supostamente estas alterações na diferenciação dos adipócitos, resistência insulínica, apoptose e lipoatrofia, resultam na diminuição dos níveis de adiponectina secretados no organismo e também no aumento dos ácidos graxos livres que pela resistência insulínica fazem com que este último aumente seus níveis no tecido adiposo. (LAGATHU; KIM; MAACHI, 2005 apud VALENTE et al, 2005)

5 CONCLUSÃO

O bom desempenho da terapia antiretroviral e sua colaboração para o aumento da perspectiva de vida, principalmente para jovens e crianças, são fatos indiscutíveis, porém o uso de tais drogas por longo prazo resulta na Síndrome Lipodistrófica do HIV (SLHIV); o desenvolvimento da síndrome pode ocasionar grandes problemas para estes pacientes, como dislipidemia, diabetes, resistência insulínica e a lipodistrofia, acarretando em elevação dos riscos de vida, haja vista que, esta insuficiência metabólica pode levar a complicações cardíacas, como a aterosclerose.

No entanto, o maior problema da SLHIV é que esta não possui uma fisiopatologia comprovada e assim seu tratamento se baseia apenas em minimizar seus efeitos clínicos. Assim, enquanto essa fisiopatologia não for elucidada, as medidas terapêuticas eficazes para reversão das alterações metabólicas causadas por esta síndrome e conseqüentemente para a diminuição de riscos cardíacos para estes pacientes não serão concretizadas clinicamente.

Hoje a tentativa de tratamento para estas alterações, é a utilização de drogas que controlam a dislipidemia e as alterações glicêmicas, juntamente com uma modificação na terapia antiretroviral (usando um novo Inibidor de Protease, Atazanavir), e associando estas terapêuticas a uma mudança no estilo de vida, de forma a praticar atividades físicas paralelas ao regime terapêutico de uma dieta equilibrada, a fim de estimular um bom funcionamento

metabólico, juntamente com a utilização da Cirurgia Plástica Reparadora em Pacientes com Lipodistrofia por antiretrovirais nos casos onde o uso desta for necessário.

Novos estudos que visam novas formas terapêuticas de tratamento da síndrome e, concomitantemente, novas terapias para o tratamento da AIDS são esperados; visando à estabilização clínica do quadro destes pacientes, buscando aumentar a expectativa de vida sem danificar o organismo em risco, já afetado por alterações metabólicas.

LABORATORY PARAMETERS AND PATHOPHYSIOLOGY IN LIPODYSTROPHY SYNDROME IN ANTIRETROVIRAL HIV / AIDS TREATMENT

ABSTRACT

The Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) was one of the major causes of death in our environment, but due to the great development of research on viral replication, viral, cellular and nutritional dynamics, new drugs have been created, yielding antiretroviral therapy, which increases the life expectancy and decreases the mortality of several seropositive patients. However, extended use of these drugs results in metabolic changes that end up posing a risk to the lives of patients, due to changes in glucose, lipid, misdistribution of body fat and insulin resistance, consequently, causing cardiac risks, clinical status of syndrome. If the syndrome has some connection with the antiretroviral therapy of HIV, it will receive the name of HIV lipodystrophy syndrome (HIVLS), mainly characterized by changes in lipid and glycemic indexes; however, the pathophysiology for these metabolic changes is not yet elucidated, therefore, the treatment is complicated and difficult to handle because it does not have a defined target site, concurrently, with a specific drug to treat these complications. The objective of this work is to analyze metabolic changes in HIV / AIDS patients caused by antiretroviral treatment.

Keywords: Lipodystrophy Syndrome. Lipodystrophy. Metabolic abnormalities.

REFERÊNCIAS

BARSOTTI, V. et al. Lipodistrofia e a síndrome da imunodeficiência adquirida. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, Sorocaba, v. 9, n. 3, p. 4 – 7, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria Nº 2.582, DE 02 DE DEZEMBRO DE 2004**. Brasília, DF, 2004.

CASTELO FILHO, A.; ABRÃO, P. Alterações metabólicas do paciente infectado por HIV. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabólica**, São Paulo, v. 51, n. 1, p. 5-7, 2007.

DIEHL, L. A. et al. Lipodistrofia do HIV e síndrome metabólica. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabólica**, Londrina, v. 52 n. 4, p.658 - 667, 2008.

FERNANDES, A. P. M. et al. Síndrome da lipodistrofia associada com a terapia anti-retroviral em portadores do HIV: considerações para os aspectos psicossociais. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, [S. l.], v. 15, n. 5, 2007.

KRAMER, A. S. et al. Alterações metabólicas, terapia antirretroviral e doença cardiovascular em idosos portadores de HIV. **Arquivo Brasileiro Cardiologia**, Porto Alegre, v. 93, n. 5, p. 561-568, 2009.

MELLO, A. R. M. de. et al. Lipodistrofia no uso da terapia antiretroviral com inibidores da protease no HIV. **Saúde e Ambiente em Revista**, Duque de Caxias, v. 3, n.1, p. 66 - 75, 2008.

OLIVEIRA, Karoline Faria de. **Composição corporal, distúrbios metabólicos e deficiência de vitaminas A, E, C e B12 em crianças e adolescentes infectados pelo HIV**. 2010.111f. Dissertação (Mestrado em atenção à saúde) – Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, 2010.

SONAGLIO, E. P. et al. Síndrome da lipodistrofia em crianças e adolescentes com HIV/AIDS em uso de terapia antirretroviral. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, v. 55, n.3, p. 224 – 228, 2011.

VALENTE, A. M. M. et al. Alterações metabólicas da Síndrome Lipodistrófica do HIV. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabólica**, [S. l.], v. 49, n. 6, p. 871-881, 2005.

VALENTE, O.; VALENTE, A. M. M. Síndrome Lipodistrófica do HIV: um novo desafio para o endocrinologista. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabólica**, São Paulo, v. 51, n. 1, p. 3-4, 2007.

WERNER, M. L. F. et al. Síndrome da lipodistrofia e fatores de risco cardiovasculares em crianças e adolescentes infectados pelo HIV/AIDS em uso de terapia antiretroviral de alta potência. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 1, p. 27-32, 2010.

WERNER, Maria Luiza Falci. **Alterações metabólicas e de distribuição de gordura corporal em crianças e adolescentes infectados pelo HIV/AIDS em uso de drogas antiretrovirais de alta potência**. 2005. 145f. Dissertação (Mestrado em saúde da criança e da mulher) – Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, 2005.