

Apresentação

A Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) tem a satisfação de apresentar a primeira edição do *Infectologia Hoje*, uma iniciativa em parceria com o Programa Nacional de DST/Aids do Ministério da Saúde e a Unesco.

Trata-se de mais um importante veículo da SBI para a democratização do conhecimento médico e científico, que visa a difusão de informações atualizadas sobre diagnósticos, tratamentos e manejo clínico. Com linguagem simples e objetiva, a intenção é fornecer um instrumento de capacitação e atualização não apenas para os infectologistas, mas também para as demais especialidades médicas, profissionais e serviços de saúde que tratam de HIV/Aids e doenças infecciosas em todo o país.

Com periodicidade trimestral, além de apresentar revisão de temas a partir de artigos científicos, estudos, ensaios clínicos, conferências e diretrizes médicas, o *Infectologia Hoje* valoriza a própria produção da SBI que, ao congrega especialistas em diversas áreas, representa importante manancial na elaboração do saber em Infectologia.

Assim, a SBI reitera – ao completar 25 anos de atividades – o seu compromisso prioritário com a difusão de informações e a educação continuada.

Thaís Guimarães

Coordenadora de Divulgação

Terapia anti-retroviral e alterações metabólicas

As terapias combinadas de anti-retrovirais (ARVs) para tratamento do HIV/Aids são capazes de suprimir a carga viral plasmática e aumentar a contagem de células CD4 no organismo. Além disso, estão associadas não só com a resolução de doenças oportunistas estabelecidas mas também com a prevenção do risco de aparecimento de novas infecções. A garantia do acesso universal aos medicamentos anti-Aids na rede pública de saúde no Brasil foi responsável pela redução da mortalidade e pela queda drástica do número de internações hospitalares.

Os benefícios substanciais dos ARVs ultrapassam de longe os seus potenciais riscos, mas é fato que os tratamentos prolongados enfrentam, cada vez mais, problemas relacionados à adesão e à toxicidade.

Todos os ARVs podem apresentar efeitos adversos em curto, médio ou longo prazo, que variam de acordo com cada medicamento, cada classe de drogas ou cada organismo do paciente.

Os efeitos mais comuns, porém leves e transitórios, incluem náuseas e diarreias. Também podem ocorrer fadiga e cefaléia (AZT) ou pesadelos (EFV). Alguns efeitos adversos são mais sérios incluem a anemia (AZT) e a neuropatia periférica (d4T), associadas aos ITRNs, a toxicidade retinóide associada aos IPs e as reações de hipersensibilidade associadas aos ITRNNs (*veja tabela com as referências dos medicamentos na pág. 5*).

Lipodistrofia, diabetes e acidose láctica são alguns dos efeitos adversos mais preocupantes dos tratamentos anti-HIV

Outros efeitos são considerados graves e incluem a acidose láctica, esteatose hepática, hiperlactatemia, hepatotoxicidade, hiperglicemia, alteração na distribuição de gordura, dislipidemia, distúrbios da coagulação, osteoporose e *rash* cutâneo.

Por isso, o melhor conhecimento sobre esses efeitos adversos é uma ferramenta imprescindível não só para os infectologistas, mas também para os médicos das demais especialidades que assistem a pacientes HIV-positivos.

Para otimizar a aderência e potencializar a eficácia do tratamento, os médicos devem saber distinguir os efeitos adversos – que podem afetar vários órgãos e sistemas. Devem ser adotadas medidas para reduzir ou amenizar os efeitos secundários, como o diagnóstico precoce dos agravos relacionados aos medicamentos.

Os médicos devem informar aos pacientes sobre as potenciais reações adversas dos ARVs antes do início e durante o tratamento. Os pacientes devem ser incentivados a comunicar e dialogar com o médico sobre todo e qualquer efeito secundário, mesmo que aparentemente simples.

Confira as informações mais relevantes sobre as alterações metabólicas, o risco das complicações, os procedimentos terapêuticos recomendados, os testes de rotina e a necessidade de notificação dos efeitos colaterais.

Nesta edição do *Infectologia Hoje*, serão abordados os efeitos adversos da terapia anti-retroviral de alta potência (HAART, conforme sigla em inglês) com especial atenção para as anormalidades metabólicas, incluindo a lipodistrofia, dislipidemias, diabetes *mellitus*, resistência insulínica e acidose láctica com toxicidade mitocondrial.

O objetivo da SBI, ao trazer essas informações elementares, é ajudar os médicos a melhorar, juntamente com seus pacientes, a tolerabilidade e a eficácia dos tratamentos, promovendo o reconhecimento precoce dos efeitos adversos e reduzindo as interações medicamentosas.

Acidose láctica, esteatose hepática e hiperlactatemia

A acidose láctica tem sido associada ao uso de AZT, ddI e d4T. São todos medicamentos da classe dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN), que impedem o prolongamento do DNA e a replicação viral. Essas drogas são trifosforiladas intracelularmente para tornarem-se nucleosídeos. Depois, são incorporados ao DNA viral pela enzima transcriptase reversa, impedindo sua transcrição. Mas esses medicamentos podem funcionar também como substratos para outras enzimas que atuam na formação do DNA, a exemplo da DNA polimerase, presente nas células humanas responsáveis pela replicação do DNA mitocondrial. Daí, o aparecimento dos efeitos adversos.

Com uma incidência de 1,3/1.000 pessoas-ano, a acidose láctica, apesar de rara, é uma síndrome fatal, às vezes de difícil diagnóstico. O médico deve estar atento aos sinais e sintomas de mal-estar, náuseas, vômitos, fadiga, taquipnéia, seguidos de falência hepática, arritmias car-

díacas e morte com lactato sérico maior que 3 mmol/L.

Entre 10% e 20% dos pacientes em tratamento prolongado com ITRN apresentam hiperlactatemia, fortemente associada ao d4T. O problema se resolve após a interrupção do medicamento, em média após 60 dias.

O aumento do lactato e o comprometimento da oxidação geram acúmulo de ácidos graxos livres que são metabolizados para triglicerídeos. É o excesso de triglicerídeos, acumulados no fígado, que causa a esteatose hepática.

Não são conhecidos todos os fatores de risco para o desenvolvimento de acidose láctica. Sabe-se que existe um polimorfismo do DNA mitocondrial na população em geral e que algumas dessas formas parecem aumentar com a idade.

Outros fatores podem contribuir, como a obesidade e a depleção nutricional de vitaminas e cofatores (tiamina e riboflavina), que são necessários à função mitocondrial normal. A própria infecção pelo HIV pode ser um fator de risco que leve à necrose mitocondrial.

A dosagem do lactato sérico tem sido utilizada como auxiliar no diagnóstico. Mas há um ressalva: o exame não distingue pacientes de risco para acidose láctica daqueles com hiperlactatemia crônica.

Já o tratamento da acidose láctica consiste em medidas de suporte, como hidratação, manutenção da perfusão sanguínea e da ventilação, e interrupção imediata dos ARVs. Por fim, a suplementação com co-fatores e vitamina B tem apresentado, em estudos, eficácia variável.

Hepatotoxicidade

A hepatotoxicidade e a elevação das transaminases estão associadas a boa parte dos ARVs, principalmente aos inibidores da protease (IP). A hepatoxi-

cidade varia de acordo com a medicação: 30% associados ao uso de RTV e 6-7% associados ao uso de SQV, NFV ou IDV. Esta frequência de hepatotoxicidade aumenta cerca de duas vezes em pacientes co-infetados pelo vírus C ou B da hepatite. Neste contexto, tem sido sugerido que o tratamento dessa co-infecção pode facilitar a introdução de IP nos regimes de ARV. Por outro lado, alguns autores têm sugerido que o uso prolongado de IP pode ter impacto benéfico na progressão de fibrose hepática nestes pacientes.

Os inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo (ITRNN) também estão associados à hepatotoxicidade: 8,9% associados ao uso de NVP e 10,8% ao uso de EFV. A reação de hipersensibilidade observada com o uso de NVP (febre e *rash* cutâneo) também inclui elevação de transaminases. Em estudo onde NVP foi utilizada para profilaxia pós-exposição, dois pacientes tiveram falência hepática sendo que, em um deles, foi necessário transplante de fígado. Portanto, a NVP deve ser usada com cautela em pacientes com doença hepática.

Hiperglicemia

A hiperglicemia afeta uma pequena proporção – de 1 a 6% – dos pacientes HIV-tratados com IPs. Entretanto, muito mais pacientes apresentam evidências de resistência insulínica sem diabetes. A resistência à insulina pode estar associada à infecção pelo HIV e é resultante da ação direta do vírus nas células beta do pâncreas e na secreção de insulina.

Dislipidemia

Cerca de 70% dos pacientes em tratamento com ARV apresentam dislipidemia em níveis altos, com aumento do risco de ocorrência de doença cardiovascular. As características incluem: hiper-

trigliceridemia, diminuição do níveis de colesterol HDL (*high density lipoprotein*) e aumento dos níveis de colesterol LDL (*low density lipoprotein*).

A dislipidemia é mais frequente nos pacientes em uso de IP e naqueles com alteração na distribuição da gordura (*ver lipodistrofia à pág. 6*). A dislipidemia é altamente aterogênica e, juntamente com outros fatores, eleva o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular prematura no paciente HIV+.

Os IPs ligam-se ou interferem com o receptor LDL (proteínas regulatórias da síntese dos lipídeos), entretanto o mecanismo desta interação não é totalmente conhecido.

Distúrbios de coagulação

Logo após a introdução dos IPs, muitos casos relatados sugeriram a associação entre esta classe de drogas e o aumento da frequência e gravidade de sangramentos em pacientes hemofílicos. Na maioria dos casos, o sangramento aparece nas primeiras semanas da terapia com IP, inclusive em locais pouco usuais como nas pequenas articulações e palma das mãos. Embora todos os IPs possam ocasionar esse distúrbio, o RTV em particular está mais associado a esse efeito adverso.

Os parâmetros de coagulação permanecem normais e a reposição de fator VIII não é eficaz. Pacientes hemofílicos que recebem IP devem ser monitorados e a terapia deve ser descontinuada se ocorrer sangramento. Quando possível, um regime sem IP deve ser considerado.

Osteonecrose e osteoporose

A osteonecrose é resultado da morte celular de vários componentes, devido ao prejuízo no suprimento de sangue para o osso. Este fenômeno ocorre raramente em pacientes HIV-positivos. No entanto, aqueles que apresentarem dor persistente em quadris, joelhos ou ombros, especialmente na ausência de traumas, devem ser investigados com ressonância magnética

para verificar a possível ocorrência de osteonecrose.

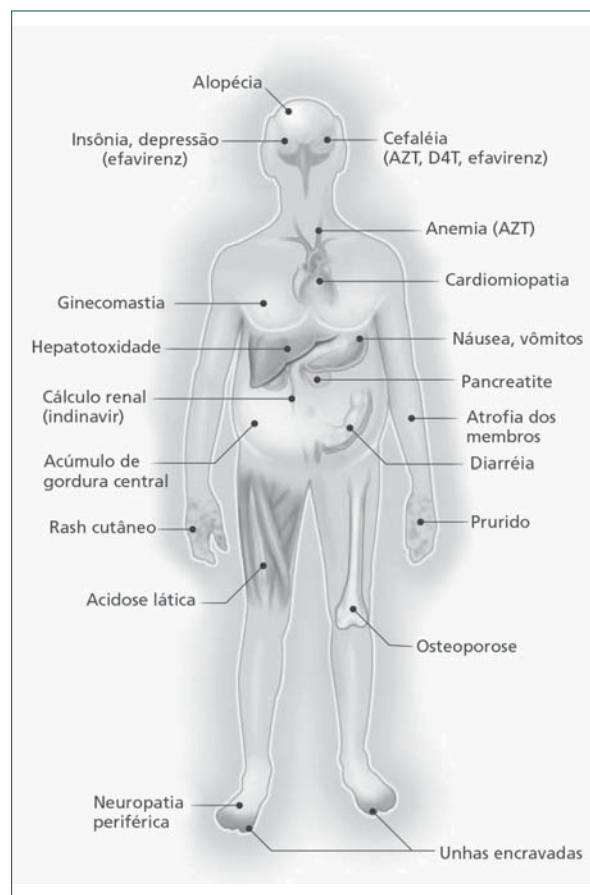
A osteoporose relatada antes do advento da HAART era tida como secundária e ligada à má nutrição ou ao aumento dos níveis de citocinas devido à infecção pelo HIV. Após a introdução da HAART, a osteoporose tornou-se mais frequente em pacientes recebendo IPs: em 50% dos casos os pacientes tomavam IP, contra 23% em pacientes com terapia sem IP. A osteoporose pode ocorrer concomitante à acidose láctica, numa situação onde o fosfato pode atuar como tampão. Alguns autores têm levantado a hipótese de que os IPs podem inibir a formação óssea, estimulando a atividade osteoclástica e inibindo a atividade osteoblástica. Alguns autores apontaram que as drogas IDV, RTV e NFV inibem a conversão de 25-hidroxivitamina D em 1,25-dihidroxivitamina D *in vitro*.

A necessidade de monitoramento da osteoporose em pacientes HIV-positivos ainda é incerta. Porém, em pacientes com risco adicional (uso de corticóides e mulheres menopausadas) deve ser considerada a avaliação com densitometria óssea.

Rash cutâneo

O *rash* cutâneo é o efeito adverso mais comum dos ITRNNs, em particular a NVP. Aproximadamente 16% dos pacientes experimentam *rash* cutâneo máculo papular leve a moderado, com ou sem prurido, no tronco, face e nas extremidades. Isso pode ocorrer nas primeiras seis semanas de terapia. Embora a maioria dos *rashes* é auto-limitado, a NVP deve ser descontinuada se ele for grave ou se vier acompanhado de sintomas constitucionais. O *rash* grave ocorre em 6,5% dos pacientes que recebem NVP e incluem síndrome de Steven-Jonson e necrólise epidérmica tóxica. O ITRN ABC causa hipersensibilidade em 3-5% dos pacientes que apresentam sintomas inespecíficos (febre, mal-estar, rash) nas primeiras seis semanas de tratamento.

Efeitos adversos da terapia anti-retroviral



Nota: Em certos casos, apenas um medicamento causa o efeito colateral (o nome está entre parênteses)

Fonte: Adaptada de Montessori V. et al. 2004, p.232

Considerações para redução de risco de complicações metabólicas

- ◆ Pensar nas conseqüências metabólicas antes de iniciar ou trocar a terapia ARV
- ◆ Estabelecer os fatores de risco do paciente e modificá-los quando possível
- ◆ É mais fácil prevenir a lipodistrofia do que revertê-la: evitar ddI e d4T
- ◆ Tratar dislipidemia, resistência insulínica e hipertensão
- ◆ Pensar em acidose láctica em pacientes com sintomas sugestivos
- ◆ Pensar em doença óssea: investigar sintomas e tratá-los adequadamente

Fonte: Sweet 2005, p.74

Testes laboratoriais de rotina

Para determinar se o paciente apresenta anormalidades metabólicas, possivelmente associadas a efeitos adversos, os seguintes testes laboratoriais de rotina devem ser realizados de quatro em quatro meses, aproximadamente:

1. Hemograma completo
2. Eletrólitos
3. Creatinina
4. Transaminases
5. Bilirrubinas totais e frações
6. Amilase
7. Colesterol total e frações LDL e HDL
8. Triglicerídeos
9. Glicose

Manejo das complicações metabólicas

1. Troca de IP para ITRNN: melhora da lipodistrofia, dislipidemia e resistência insulínica, porém nem toda troca demonstra efeitos benéficos.

2. Quando não é possível a troca: tratamento para dislipidemia (mudanças de hábitos, estilo de vida e terapia medicamentosa).

◆ Mudanças de hábito e estilo de vida: atividades físicas, parar de fumar, dieta balanceada hipogordurosa.

◆ Terapia medicamentosa para hipercolesterolemia: “estatinas” como pravastatina 40 mg/dia ou atorvastatina 5 ou 10 mg/dia (doses maiores de atorvastatina podem ser necessárias se o paciente usar de EFV); sinvastatina e lovastatina devem ser evitadas até que estudos farmacocinéticos identifiquem melhor as interações medicamentosas.

◆ Terapia medicamentosa para hipertrigliceridemia: Bezafibrato 200 mg/dia.

Notificação de eventos adversos

É muito importante que os infectologistas e demais médicos notifiquem à Vigilância Sanitária todo evento adverso com qualquer medicamento para tratamento da Aids: suspeita de reação adversa ao medicamento (RAM), queixa técnica ou suspeita de desvio de qualidade, especialmente os eventos graves, raros e com medicamentos novos e mais recentes.

Deve ser relatada se houve ocorrência médica prejudicial, não intencional e não desejada durante uso do medicamento, que possa ter relação causal com o produto.

Como notificar

Vários serviços e secretarias estaduais de saúde mantêm uni-

dades de farmacovigilância e formulários de notificação de efeitos adversos. Mas além do registro local, é importante que o profissional preencha o formulário próprio da Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária, disponível na Internet: www.anvisa.gov.br. A Anvisa garante a confidencialidade dos dados do médico e do paciente.

Para maiores informações e para envio da notificação: e-mail: farmacovigilancia@anvisa.gov.br, ou por correspondência ao seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Unidade de Farmacovigilância - UFARM SEP/515, bloco B, Edifício Ômega, 2º andar, CEP 70770-502 - Brasília/DF.

Referências bibliográficas

- Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M et al. *Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus- and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy.* **Hepatology** 2001; 34(2):283-7.
- Carr A, Cooper DA. *Adverse effects of antiretroviral therapy.* **Lancet** 2000; 356:1423-30.
- Carr A, Samaras K, Burton S et al. *A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors.* **AIDS** 1998; 12:F51-8.
- Chariot P, Drogou I, de Lacroix-Szmania I et al. *Zidovudine-induced mitochondrial disorder with massive liver steatosis, myopathy, lactic acidosis, and mitochondrial DNA depletion.* **J Hepatol** 1999; 30:156-60.
- Dieterich DT. *Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: clinical issues in coinfection.* **Am J Med** 1999; 107(6B):79S-84S.
- John M, Moore CB, James IR et al. *Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy.* **AIDS** 2001; 15:717-23.
- Loneragan JT, Behling C, Pfander H et al. *Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 human immunodeficiency virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens.* **Clin Infect Dis** 2000; 31(1):162-6.
- Matthews PM, Ford B, Dandurand RJ et al. *Coenzyme Q10 with multiple vitamins is generally ineffective in treatment of mitochondrial disease.* **Neurology** 1993; 43:884-90.
- Montessori V, Press N, Harris M et al. *Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection.* **CMAJ**, Jan. 20, 2004; 170 (2):229-238.
- Plymale DR, Tang DS, Comar-delle AM et al. *Both necrosis and apoptosis contribute to HIV-1 induced killing of CD4 cells.* **AIDS** 1999; 13:1827-39.
- Przyrembel H. *Therapy of mitochondrial disorders.* **J Inher Metab Dis** 1987; 10(Suppl 1):129-46.
- Schramm C, Wanitschke R, Galle PR. *Thiamine for the treatment of nucleoside analogue-induced severe lactic acidosis.* **Eur J Anaesthesiol** 1999; 16:733-5.
- Sweet, D E. *Metabolic complications of Antiretroviral Therapy.* **Top HIV Med.** 2005; 13(2):70-4.

Medicamentos anti-retrovirais e principais efeitos adversos

| Medicamento | Abreviação | Dose | Efeitos adversos mais comuns | Observações |
|--|------------|---|---|---|
| Inibidores da Transcriptase Reversa de Nucleosídeos (ITRN) | | | | |
| Zidovudina | AZT | 300 mg VO 2x/dia | Náuseas, cefaléia, <i>rash</i> , anemia, leucopenia, elevação de transaminases, acidose láctica e CPK | Não deve ser combinado com d4T |
| Lamivudina | 3TC | 150 mg VO 2x/dia | Neutropenia (rara) | |
| Didanosina | ddI | 200 mg VO 2x/dia ou 400 mg VO 1x/dia | Intolerância gástrica, pancreatite e neuropatia periférica reversível | Não deve ser combinado com ddC. Ingerir longe das refeições |
| Zalcitabina | ddC | 0,75 mg VO 3x/dia | Neuropatia periférica reversível, úlceras orais e pancreatite | Não deve ser combinado com d4T ou ddI |
| Estavudina | d4T | Peso > 60 kg: 40 mg VO 2x/dia Peso <40-60 kg: 30 mg VO 2x/dia | Neuropatia periférica reversível e acidose láctica | Não deve ser combinado com AZT |
| Tenofovir | TDF | 300 mg VO 1x/dia | Intolerância gastrointestinal | |
| Abacavir | ABC | 300 mg VO 2x/dia | Reações de hipersensibilidade (febre, <i>rash</i> , mialgia) | Reação pode ser fatal: descontinuar terapia |
| Inibidores da Transcriptase Reversa de Não Nucleosídeos (ITRNN) | | | | |
| Nevirapina | NVP | 200 mg VO 1x/dia por 2 semanas; após 200 mg VO 2x/dia | <i>Rash</i> e elevação de transaminases | |
| Delavirdina | DLV | 400 mg VO 3x/dia | <i>Rash</i> | |
| Efavirenz | EFV | 600 mg VO 1x/dia | <i>Rash</i> e toxicidade do SNC (pesadelos, insônia) | |
| Inibidores da Protease (IP) | | | | |
| Saquinavir | SQV | 1000 mg VO 2x/dia + RTV 100 mg VO 2x/dia ou 400 mg VO 2x/dia + RTV 400 mg 2x/dia | Intolerância gastrointestinal e elevação de transaminases | |
| Atazanavir | ATV | 400 mg VO 1x/dia ou 300 mg VO + RTV 100 mg 1x/dia | Intolerância gastrointestinal e elevação de transaminases | Não administrar com inibidores da bomba de prótons |
| Ritonavir | RTV | 600 mg VO 2x/dia (raramente usado isoladamente) | Diarréia, parestesia perioral, elevação de transaminases e hipertrigliceridemia | Utilizado como <i>booster</i> |
| Indinavir | IDV | 800 mg VO 3x/dia | Nefrolitíase, hipertensão, elevação de transaminases, unhas encravadas e hiperbilirrubinemia benigna | |
| Lopinavir/Ritonavir | LPV/r | 3 cápsulas 2x/dia | Intolerância gastrointestinal | 4 cápsulas 2x/dia se usado com EFV ou NVP |
| Amprenavir | APV | 1200 mg VO 2x/dia ou 600 mg 2x/dia + RTV 100 mg 2x/dia ou 1200 mg + RTV 200 mg 1x/dia | Intolerância gastrointestinal e <i>rash</i> | |
| Nelfinavir | NFV | 750 mg VO 3x/dia ou 1250 mg VO 2x/dia | Intolerância gastrointestinal e diarréia | |

Fonte: Adaptado de Montessori V. et al. 2004, p.230-31 e das Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV, Ministério da Saúde, 2004.

Lipodistrofia em HIV-positivos

Alterações corporais relacionadas à redistribuição da gordura no organismo – em especial a perda da gordura periférica e o seu acúmulo na parte central – são as características marcantes da lipodistrofia. O problema tornou-se um dos efeitos adversos associados à terapia anti-retroviral que maior impacto tem causado nas pessoas vivendo com HIV/Aids, principalmente em termos psicológicos, podendo afetar a adesão ao tratamento.

O quadro também tem sido denominado como síndrome da redistribuição de gordura ou síndrome lipodistrófica, pois além de provocar perda e acúmulo de gordura, ocorrem também alterações metabólicas significativas. Muito embora seja freqüentemente atribuída ao uso de anti-retrovirais, esta síndrome pode ocorrer independente do uso destes.

Alguns dos efeitos – corporais ou metabólicos – da lipodistrofia podem ser irreversíveis. As alterações anatômicas tendem a afetar o funcionamento músculo-esquelético, por exemplo. Os primeiros casos relatados foram de acúmulo de gordura na região do abdome e na espinha dorso cervical (giba) e, nas mulheres, aumento do volume das mamas. Essas mudanças podem acarretar dores musculares, cervicalgias e lombalgias.

Depois, foram descritos casos de diminuição da gordura periférica – com atrofia dos membros superiores e inferiores, face e nádegas. As principais manifestações clínicas são: perda de gordura na face causando enrugamento e envelhecimento precoce; afinamento dos braços e pernas, tornando a pele elástica e permitindo a visualização de músculos e vasos sanguíneos superficiais.

Um dos principais desafios da terapia anti-retroviral tem mobilizado médicos e pacientes em busca de soluções para o problema; o SUS deve oferecer tratamento para a lipodistrofia, segundo portaria do Ministério da Saúde de 2004

Não menos relevantes são as alterações metabólicas, como o aumento do colesterol e das triglicérides e o surgimento do diabetes tipo 2. O controle do diabetes, especificamente, muitas vezes é comprometido pela dificuldade em se prescrever tratamentos menos tóxicos, porém capazes de evitar a replicação do vírus HIV nesses pacientes.

Mudanças persistentes no metabolismo do açúcar e da gordura, junto com aumento da gordura central, podem aumentar o risco de doenças cardíacas, especialmente se estiverem associadas a outros fatores de risco como o cigarro ou a predisposição genética.

Todas essas mudanças, algumas fisicamente visíveis, acarretam distúrbios emocionais, como diminuição ou perda da auto-estima e dificuldades no relacionamento social e/ou familiar. Nesse sentido, os efeitos psicológicos merecem toda atenção dos infectologistas e profissionais dos serviços de saúde que atendem as pessoas vivendo com HIV/Aids.

Esse quadro pode afetar a adesão do soropositivo ao tratamento anti-retroviral, fato que pode desencadear um agravamento no quadro clínico do paciente.

Investigando as causas

Quando os primeiros casos de lipodistrofia surgiram, em meados da década de 90, os especialistas consideraram a manifestação como um efeito adverso dos inibidores da protease. No entanto, a síndrome não se desenvolve invariavelmente em todos os pacientes usuários dessa classe de medicamento. Ela foi observada também em pacientes que nunca utilizaram esses medicamentos. Além disto, a lipodistrofia não regride após a suspensão do uso dos inibidores da protease.

Em seguida, surgiram vários estudos que demonstraram que determinados inibidores da transcriptase reversa também estariam relacionados com o desenvolvimento da lipodistrofia. A interferência com o metabolismo dos lipídeos e toxicidade mitocondrial associadas ao uso de inibidores da protease e inibidores da transcriptase reversa, respectivamente, parecem também estar envolvidos na patogênese da lipodistrofia.

Hoje, porém, sabe-se que as causas da lipodistrofia são multifatoriais. O próprio vírus HIV, outros medicamentos utilizados no tratamento da Aids, o prolongado uso dos anti-retrovirais e até mesmo a idade avançada do soropositivo são fatores que também contribuem para o aparecimento e o agravamento do problema.

Opções de tratamento

O tratamento da lipodistrofia exige trabalho interdisciplinar com atuação de vários profissionais. Exercícios físicos aeróbicos e de resistência, com peso, constituem-se em importantes coadjuvantes no tratamento, auxiliando na recuperação das alterações corporais e distúrbios metabólicos causados pela lipodistrofia. A manutenção do trofismo muscular pode reduzir a percepção da lipodistrofia.

A atividade física tem se mostrado uma boa opção para tratar a lipodistrofia. Exercícios de resistência, que definem os músculos e queimam os triglicé-

Principais manifestações

- ◆ Lipoatrofia periférica, observada nos membros superiores e/ou inferiores, nádegas e face, e/ou;
- ◆ Acúmulo de gordura central, com concentração principalmente no abdome, mamas, região dorso-cervical, e/ou;
- ◆ Alterações do metabolismo dos lipídeos (colesterol e triglicérides) e/ou glicídios (açúcares).

rídeos, associados a exercícios aeróbicos, ajudam a controlar o problema. Além disso, ambas as atividades fazem aumentar os níveis de colesterol HDL e protegem contra doenças cardíacas. O ideal é, portanto, fazer uma combinação de exercícios aeróbicos, como caminhadas, natação, ciclismo, e exercícios de resistência, como musculação.

Nos casos de acúmulo de gordura, às vezes a troca do esquema terapêutico pode ser uma opção, sempre com estreita orientação e acompanhamento médico. Nesses casos, o que se espera é uma diminuição das mamas e do abdome. A gordura acumulada na área posterior do pescoço (giba) pode ser tratada por procedimento cirúrgico ou lipoaspiração.

A perda de gordura da face e a conseqüente atrofia têm sido muito valorizadas ultimamente, pois além de trazerem uma alteração estética, podem resultar em diminuição da auto-estima e da qualidade de vida do paciente.

Preenchimento cutâneo

Trata-se de uma técnica utilizada na cirurgia plástica para a correção de sulcos, rugas e cicatrizes. Consiste na injeção de substâncias sob a área a ser tratada elevando-a e diminuindo a sua profundidade, com conseqüente melhora do aspecto.

Podem ser utilizados materiais preenchidos temporários ou permanentes. No caso dos primeiros, a duração varia de acordo com o produto escolhido. São normalmente recomendados para casos leves, ou em áreas onde o preenchimento permanente não pode ser utilizado.

A técnica, desenvolvida por dermatologistas, pode ser realizada em consultório, sendo um procedimento rápido. Se desejado, podem ser utilizados anestésicos tópicos, sob a forma de cremes, aplicados uma hora antes do procedimento, para atenuar a sensação da picada da agulha. Ela já é bastante utilizada para a correção do sulco nasogeniano (aquele que se acentua com o sorriso) ou os sulcos ao redor dos lábios. Al-

Procedimentos disponíveis no SUS

Atento à questão, o Ministério da Saúde incluiu na tabela do Sistema Único de Saúde (SUS) oito novos procedimentos – cirurgias estéticas e reparadoras, de pequeno e médio portes – indicados aos portadores do HIV que desenvolveram a lipodistrofia. A decisão foi anunciada por meio da portaria 2.582, publicada no Diário Oficial da União (DOU) de 3/12/2004. A medida tornou o Brasil o primeiro país a oferecer gratuitamente procedimentos reparadores da lipodistrofia para portadores do HIV/Aids que sofrem com o problema.

A indicação dos procedimentos seguirá recomendações definidas pelo Programa Nacional de DST/Aids. Foi estabelecido prazo de 60 dias para elaboração dos protocolos de indicação das cirurgias e formulários de preenchimento obrigatório, que serão anexados ao prontuário médico dos pacientes. A indicação deve ser feita por médicos infectologistas, dermatologistas ou cirurgiões plásticos.

Entre os novos procedimentos cobertos pelo SUS estão:

- ◆ Lipoaspiração de giba
- ◆ Lipoaspiração da parede abdominal
- ◆ Redução mamária
- ◆ Tratamento da ginecomastia
- ◆ Lipoenxertia (enxerto de gordura) de glúteo
- ◆ Reconstrução glútea
- ◆ Preenchimento facial com tecido gorduroso
- ◆ Preenchimento facial com polimetil

gumas das substâncias mais utilizadas são o ácido hialurônico, o colágeno e o metacrilato.

O ácido hialurônico é atualmente considerado um dos produtos mais seguros para a realização do preenchimento cutâneo. Apesar de ser produzido em laboratório, o produto é um componente natural da derme, segunda camada da pele, não causa alergias e dispensa testes prévios. A duração do preenchimento varia de seis a 16 meses, dependendo do produto utilizado, sendo necessária nova aplicação após este período.

O colágeno é obtido a partir de animais (boi e porco) e necessita de dois testes prévios para averiguar possível alergia ao produto. Precisa ser reaplicado a cada seis meses pois também sofre reabsorção.

Já o metacrilato é um preenchedor definitivo. Por não ser reabsorvido pelo organismo, seus resultados são duradouros; ele é mais utilizado para correção de sulcos profundos. Alguns produtos comerciais necessitam de teste prévio por conterem pequena quantidade

de colágeno em sua fórmula. O produto tem sido um dos mais utilizados, pois além de se obter bons resultados, tem um custo menos elevado. É um procedimento relativamente simples, mas que só deve ser realizado por profissional médico experiente e capacitado, como cirurgiões plásticos e dermatologistas.

Uma variação desta técnica é o auto-enxerto de gordura, na qual retira-se gordura de uma área do corpo onde esteja em excesso (através de lipoaspiração) e injeta-se sob a depressão, elevando-a. Esta, porém, já é uma técnica mais trabalhosa que exige anestesia e outros cuidados para a obtenção do material gorduroso a ser injetado. Ideal para aqueles que desejam livrar-se de gorduras extras em áreas localizadas e vão se submeter a uma lipoaspiração. A gordura retirada é então aproveitada para o preenchimento em outro local. Uma parte da gordura injetada é reabsorvida, porém boa parte dela permanece definitivamente no local. A técnica tem sido chamada de lipoescultura.

Referências bibliográficas:

Martinez, E. et al.
Risk of lipodystrophy in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. **Lancet** 2001; 357:592-98.

Currier JS, Havlir DV. *Complications of HIV Disease and Antiretroviral Therapy.* **Top HIV Med.** 2005; 13(1):16-25.

Programa Nacional de DST/Aids.
www.aids.gov.br

NAM
www.aidsmap.com

Leituras Recomendadas

Esta seção traz indicação de bibliografia pertinente à temática central de cada edição do *Infecologia Hoje*, procurando subsidiar o especialista com os mais recentes estudos e pesquisas no campo da epidemia do HIV/Aids. Algumas das indicações estarão à disposição (para *download*) no site do comitê científico de HIV/Aids, no site do Programa de Educação Continuada – PEC/SBI (www.infecologia.org.br/pec).

DIABETES

Pesquisa verifica que combinações da terapia anti-retroviral de alta potência (HAART) que não incluíam os IPs estavam associadas à intolerância à glicose e diabetes em mulheres soropositivas, sugerindo serem contraditórios estudos preliminares que constatarem associação entre o desarranjo no metabolismo da glicose e os IPs.

Referência: Howard AA et al. *Disorders of glucose metabolism against HIV-infected women*. *Clin Infect Dis* 40 (on-line edition), 2005.

Exposição cumulativa para a lamivudina (3TC) e estavudina (d4T) é associada com o desenvolvimento de resistência de insulina, de acordo com uma análise prospectiva do *Multicentre AIDS Cohort Study* (MACS), em uma amostra de 1.288 homens nos EUA, confirmando os resultados de um estudo anterior feito apenas com mulheres.

Referência: Brown TT et al. *Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study*. *AIDS* 19 (13): 1375-1383, 2005.

Homens HIV+ sob tratamento anti-retroviral de alta potência (HAART) têm mais que quatro vezes a probabilidade de desenvolver diabetes do que os homens HIV negativo, de acordo com uma análise de dados específica de 1.278 homens participantes do MACS, entre os quais 411 HIV positivo.

Referência: Brown TT et al. *Anti-retroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the Multicenter AIDS Cohort Study*. *Arch Intern Med* 2005;165:1179-1184.

De acordo com estudo australiano, taxas elevadas de insulina (hiperinsulinemia) estão associadas à “giba de búfalo”, acúmulo de gordura na região posterior do pescoço, verificada entre 2% a 13% dos pacientes sob terapia anti-retroviral de alta potência (HAART) que apresentam redistribuição de gordura e complicações metabólicas.

Referência: Mallon PGW et al. *Buffalo hump seen in HIV-associated lipodystrophy is associated with hyperinsulinemia but not dyslipidemia*. *J Acquir Immune Defic* 2005; 38:156-162.

CARDIOPATIAS

Cada ano adicional no uso da terapia anti-retroviral aumenta em 26% o risco de infarto do miocárdio, durante os quatro a seis primeiros anos de uso, de acordo com um relatório atualizado da coleção de dados de Eventos Adversos das Drogas Anti-HIV (D:A:D, na sigla em inglês), a partir de uma compilação de pesquisas européias, australianas e americanas.

Referência: Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, et al. *Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction*. *N Engl J Med* 2003, 349:1993-2003.

Artigo de revisão enfoca os impactos da dislipidemia e da lipodistrofia associadas ao HIV (HADL, na sigla em inglês) no paciente soropositivo e as principais consequências em termos de doenças cardiovasculares, que podem envolver ainda outros fatores como os regimes de tratamento anti-retroviral e a própria ação do HIV.

Referência: Sekhar RV, Jahoor F, Pownall HJ, et al. *Cardiovascular Implications of HIV-associated Dyslipidemic Lipodystrophy*. *Current Atherosclerosis Reports* 2004, 6:173-179.

Pesquisa norte-americana demonstrou que mulheres HIV+ apresentaram aumento nos riscos de doenças cardiovasculares, sendo que a maioria dos fatores pode ser inicialmente influenciado pela ocorrência da síndrome da redistribuição de gordura e não como uma consequência direta da infecção do HIV ou das opções de tratamento.

Referências: Dolan SE et al. *Increased cardiovascular disease risk indices in HIV-infected women*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 44-54.

Os soropositivos que usavam IP como parte do tratamento anti-retroviral de

alta potência (HAART) apresentaram um risco significativamente maior de problemas cardiovasculares, segundo resultados de uma pesquisa com 7.542 pacientes, sugerindo que esse risco deve ser considerado pelos médicos em pacientes já submetidos ou que vão iniciar a HAART.

Referência: Iloeje UH et al. *Protease inhibitor exposure and the increased risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients*. *HIV Medicine* 2005; 6:37-44.

HIPERTENSÃO

O uso da terapia anti-retroviral de alta potência (HAART) por mais de dois anos pode causar aumento na pressão arterial, segundo estudo envolvendo cerca de 5,5 mil pessoas, soropositivas ou não. Isso sugere que os pacientes HIV+ apresentam risco elevado de problemas cardíacos, necessitando de monitoramento permanente da pressão arterial.

Referência: Seaberg EC et al. *Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2005*. *AIDS* 2005; 19:953-960.

ANEMIA

Meta-análise de 54 ensaios clínicos, incluindo mais de 120.000 pacientes, concluiu que a anemia profunda é um efeito colateral raro no tratamento com AZT, mas o risco é acentuado pela alta carga viral ou baixo nível de hemoglobina antes de iniciar o tratamento.

Referência: Edwards MT et al. *Characterization of anemia in HIV-infected (HIV+) subjects treated with antiretroviral therapy (ART) with and without zidovudine (+/- ZDV) in 54 clinical trials*. III IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rio de Janeiro, abstract TuFo0106, 2005.

PANCREATITE

Pacientes HIV+ que usavam um ou dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo apresentaram taxas parecidas de pancreatite, de acordo com revisão de 20 ensaios clínicos norte-americanos. A combinação entre ddI e d4T foi associada à maior incidência de pancreatite do que qualquer outra combinação de drogas.

Referência: Reiser RB et al. *Incidence of pancreatitis in HIV-1-infected individuals enrolled in 20 Adult AIDS Clinical Trials Group studies: lessons learned*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:159-66.

O *Infecologia Hoje* foi produzido no contexto da Cooperação Unesco e Programa Nacional de DST/Aids, do Ministério da Saúde, projeto estratégico Infecologia Hoje, contrato ED37416/05, ref. 914BRA1101. As opiniões aqui expressas são de responsabilidade do(s) autor(es) e não refletem necessariamente a visão da Unesco sobre o assunto.



Ministério da Saúde



DIRETORIA Presidente: João Silva de Mendonça. Vice-Presidente: Denise Vantil Marangoni. 1º Secretário: Juvencio José Duailibe Furtado. 2º Secretário: Érico Antônio Gomes de Arruda. 1º Tesoureiro: Roberto Márcio da Costa Florim. 2º Tesoureiro: Flávio de Queiroz Telles Filho. Coordenadores: Thaís Guimarães (*Divulgação*). Vera M. C. de Moraes (*Informática*). Eduardo A. S. Medeiros (*Científico*). **Sociedade Brasileira de Infecologia** R. Domingos de Moraes, 1061 cj. 114. CEP 04009-002 - São Paulo - SP. Tel/Fax (11) 5572-8958/5575-5647. E-mail: sbi@infecologia.org.br
INFECTOLOGIA HOJE Consultora técnica: Thaís Guimarães. Editores: Mário Scheffer e Fernando Fulanetti (MTb 21.186). Arte e diagramação: José Humberto de S. Santos. Secretária: Givalda Guanás.