

Ponto de
Vista

Dislipidemia Associada à Terapia Anti-Retroviral em Pacientes com AIDS

8

Dyslipidemia Associated with Antiretroviral Therapy in AIDS Patients

Marcelo Grandi Teixeira Júnior, Aurora Issa, Vinício Elia Soares

Hospital Municipal Miguel Couto (RJ)

A disponibilidade da terapia anti-retroviral tem resultado em um enorme declínio nas taxas de morbidade e mortalidade dos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. Entretanto, tal terapia tem sido associada a efeitos metabólicos adversos, como a dislipidemia; sendo assim, indivíduos com doença arterial coronariana devem ser identificados e tratados. Este artigo faz uma revisão das anormalidades dos lipídios e das lipoproteínas associadas ao uso dos inibidores de proteases, sobre o possível mecanismo da dislipidemia associada a estes inibidores e usa o protocolo do programa de educação para tratamento do colesterol em adultos (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines*) para o acompanhamento do paciente com dislipidemia.

Palavras-chave: Dislipidemia, AIDS, Terapia anti-retroviral

The availability of antiretroviral therapy has resulted in enormous declines in morbidity and mortality in patients infected with human immunodeficiency virus. However, the antiretroviral therapy has been associated with adverse metabolic effects therefore high-risk individuals with coronary artery disease need to be identified and treated. This article reviews the lipid and lipoprotein abnormalities associated with use of protease inhibitors, possible mechanisms for protease inhibitor associated dislipidemia and use of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines for management of patients with dislipidemia.

Key words: Dyslipidemia, AIDS, Antiretroviral therapy

A síndrome da imunodeficiência humana adquirida (AIDS) representa um dos maiores problemas de saúde da atualidade, em função do seu caráter pandêmico e de sua gravidade. A história dessa infecção vem sendo modificada desde 1996, principalmente nos países ocidentais, com a implementação da terapia anti-retroviral (ARV), que trouxe diminuição nas taxas de morbidade e de mortalidade¹.

Quando se analisa o aspecto cardiovascular dos pacientes contaminados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), verifica-se que a implementação dessa terapia não trouxe melhora significativa. Mais de 60% dos pacientes que fazem uso de inibidores de proteases desenvolvem alterações metabólicas, como hiperlipidemia,

disfunção endotelial, hiperglicemia e obesidade central^{2,3}. Devido à sua grande importância no desenvolvimento da doença aterosclerótica, a identificação e o tratamento da dislipidemia é de fundamental importância, uma vez que o risco de desenvolver doença arterial coronariana (DAC) aumenta 50% em 10 anos. Além disso, a estimativa da expectativa de vida, na sua ausência, aumenta 0,15 a 1,33 anos, dependendo da idade do paciente, do sexo e de outros fatores^{4,5}.

Discussão

Os pacientes com infecção pelo HIV, mesmo sem o uso da terapia ARV, apresentam alteração no metabolismo dos lipídios. Naqueles em que a

terapia anti-retroviral não foi iniciada, é freqüente a hipocolesterolemia com LDL-colesterol (LDL-C) e HDL-colesterol (HDL-C) baixos, precedendo a hipertrigliceridemia a qual é associada com o aumento do VLDL e com LDL e HDL dentro de valores normais⁶.

Nos pacientes que fazem uso da terapia ARV, a hiperlipidemia é mais freqüente e severa, observada tanto em adultos como também em pacientes pediátricos. Nestes, a hipercolesterolemia (>240mg/dl) deve-se ao VLDL-C e IDL-C, enquanto a hipertrigliceridemia (>500mg/dl), a um aumento de todas as lipoproteínas. Alguns estudos demonstram incidência de 60% para hipercolesterolemia e 75% para hipertrigliceridemia, ambos mais freqüentes nos pacientes que fazem uso de ritonavir, ritonavir-saquinavir e ritonavir-lopinavir (Figura 1)⁸. Os mecanismos que levam a essas alterações não estão totalmente elucidados, entretanto algumas hipóteses foram levantadas.

• Diminuição do Clearance de Apo E

Uma das primeiras hipóteses sugeridas associava a dislipidemia à inibição dos receptores de LDL no fígado pelos inibidores de proteases. Estes receptores desempenham papel determinante no clearance da apo E contido nas partículas dos quilomicrons, VLDL e seus subprodutos⁹.

• Aumento da Produção

Outra hipótese é a superprodução hepática. Diversos inibidores de proteases (saquinavir,

nelfinavir e ritonavir) aumentam a síntese de triglicérides, sendo o ritonavir também responsável pelo aumento da síntese de colesterol¹⁰.

• Anormalidade na Regulação da Apo C-III

Estudos recentes demonstram que a resistência à insulina e a variação da expressão do gene polimórfico da apolipoproteína C-III na presença de inibidores de proteases (IP) podem causar dislipidemia¹¹.

A disfunção endotelial é mais uma consequência das alterações metabólicas que podem trazer efeitos deletérios para o coração. Esta tem sido identificada como contribuinte para a ocorrência e manifestação clínica da aterosclerose quando associada à dislipidemia e diabetes tipo II¹². Entretanto, não somente a disfunção endotelial está correlacionada à doença aterosclerótica; um estudo recente demonstrou que o nível plasmático de lipoproteína (a) está aumentado em 48% dos pacientes infectados com HIV, fazendo uso de inibidores de proteases. O significado desses achados pode ser associado à aterosclerose prematura, independente do nível de colesterol¹³.

A hiperglicemia comum nos pacientes em uso de IP, com prevalência de 46% a 54%, deve-se à inibição seletiva do receptor Glut4¹⁴. Assim, esses pacientes perdem a sensibilidade do maior glucotransportador presente nos músculos esqueléticos, no fígado e nos adipócitos à insulina. Essa resistência nos adipócitos causa aumento na liberação de ácidos graxos livres, enquanto no fígado determina uma menor supressão na síntese de VLDL. O resultado desse processo é um excesso de partículas de VLDL grandes, ricas em triglicérides que, por sua vez, geram uma cascata de eventos de troca que culmina com a redução nos níveis de colesterol no HDL¹⁵. Quando não tratada de forma correta e rápida, a resistência insulínica pode desenvolver diabetes mellitus. Dessa forma, é fundamental identificar aqueles que possuem essa alteração metabólica a fim de iniciar o tratamento.

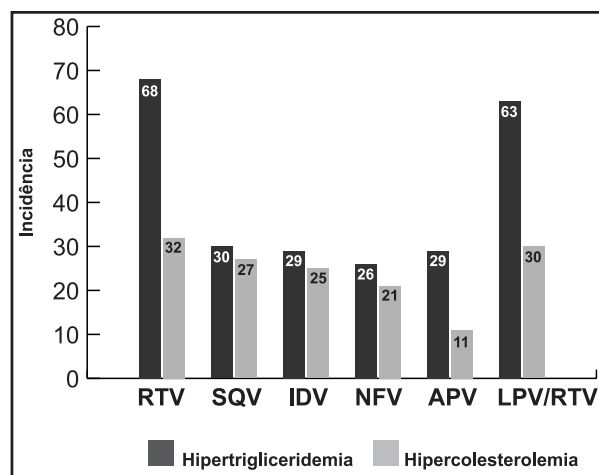


Figura 1

Incidência das anormalidades nos níveis dos lipídios após 1 ano de acompanhamento de pacientes infectados com HIV recebendo diferentes inibidores de proteases RTV= ritonavir; SQV= saquinavir; IDV=indinavir; NFV= nelfinavir; APV= amprenavir; LPV/RTV= lopinavir/ritonavir.

Fonte: J Antimicrob Chemother. 2004;53.

Tratamento

O manejo da dislipidemia no paciente infectado com HIV é fundamental em virtude do seu potencial efeito aterosclerótico. Ao iniciar a terapia ARV, é indicada a avaliação do perfil lipídico depois de 3 a 6 meses e, caso este não apresente anormalidade, anualmente⁵. Seguindo as recomendações do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines* (NCEP ATP III), o primeiro passo do tratamento é determinar os fatores de risco que interferem nas taxas de LDL-C

como o fumo, a hipertensão arterial (≥ 140 mmHg ou usando medicação anti-hipertensiva), o baixo HDL-C (< 40 mg/dl), a idade (sexo masculino ≥ 45 anos e sexo feminino ≥ 55 anos) e história familiar de doença coronariana prematura (familiares de primeiro grau do sexo masculino com idade < 55 anos e do sexo feminino com idade < 65 anos). É importante também determinar a presença ou quantificar o risco equivalente de doença arterial coronariana (DAC) como diabetes tipo II, doença cerebrovascular, doença vascular periférica, aneurisma de aorta e outros fatores que fazem com que o risco de infarto do miocárdio ou morte súbita seja superior a 20% em 10 anos. Com os dados que determinam os fatores de risco, é possível avaliar-se os valores ideais do LDL-C e do não-HDL-C (inclui todo o colesterol existente nas partículas potencialmente aterogênicas, excluindo a fração considerada protetora do HDL) e planejar a melhor terapia (Quadro 1).

O tratamento prioriza alcançar valores aceitáveis de LDL-C, porém quando temos hipertrigliceridemia (≥ 500 mg/dl) a prioridade é esta em detrimento do controle do LDL-C.

A melhor opção no tratamento da dislipidemia quando associada aos IP é a substituição por outro IP ou a iniciação de esquema terapêutico que não o contenha⁶. Contudo, a modificação no esquema terapêutico deve considerar fatores imunológicos e virulentos, tais como a eficácia do antiviral e a indução de resistência.

A mudança no estilo de vida tem como objetivo encorajar o paciente a aumentar a atividade física, reduzir o peso e modificar os hábitos alimentares. Entretanto, essas mudanças, às vezes, não são suficientes para normalizar os valores dos lipídios, sendo então indicada a terapia farmacológica.

Para pacientes com LDL-C acima da normalidade e com os triglicerídeos abaixo de 500mg/dl, as estatinas são a melhor opção pela eficaz redução no LDL colesterol (18%-55%) e nos triglicerídeos (7%-30%)⁶. Entre as estatinas, a mais recomendada é a pravastatina, pela diminuição dos efeitos colaterais, tais como aumento das transaminases hepáticas, mialgia e miopatia com rabdomiólise. Além disso, a pravastatina não é metabolizada pelo citocromo P450 3A4, fazendo com que o seu nível sérico não seja aumentado na presença de inibidores de proteases. Entretanto, os agentes que induzem à glicuronidação hepática, tais como ritonavir e nelfinavir podem diminuir a sua eficácia¹⁶. A atorvastatina, apesar de ser metabolizada principalmente pela isoforma CP3A4 do citocromo P450, também pode ser utilizada, porém deve ser iniciada em baixas doses e titulada cuidadosamente quando adicionada à terapia⁶. Atualmente, essas são as duas drogas recomendadas pelo *Adult AIDS Clinical Treatment Group Clinical Guidelines*¹⁷.

Os sequestradores de sais biliares podem ser usados como agentes de segunda escolha em pacientes com elevado LDL-C, contudo, nos pacientes em que os níveis de triglicerídeos estão acima de 200mg/dl estão contra-indicados, uma vez que estes possuem tendência a causar hipertrigliceridemia.

Os fibratos são a terapia de primeira escolha nos casos onde há hipertrigliceridemia (≥ 500 mg/dl), já que está provada a sua eficácia na redução de eventos coronarianos. Dentre os mais eficazes pode-se citar a genfibrozila e o fenofibrato. Os níveis de redução dos triglicerídeos ficam entre 20% a 50%, enquanto as taxas de incremento do HDL-C ficam entre 10% a 20%. Entretanto, é necessário ter cuidado com seus efeitos colaterais, tais como desconforto abdominal, hepatotoxicidade e miopatia com rabdomiólise¹⁸.

Quadro 1

Valores de lipídios e estratégia terapêutica

Categoria de risco	LDL-colesterol ideal (mg/dl)	LDL-colesterol para iniciar mudança no estilo de vida (mg/dl)	LDL-colesterol para iniciar terapia farmacológica (mg/dl)	não-HDL-colesterol (mg/dl)
Presença ou risco equivalente de DAC	<100	≥ 100	$\geq 130^*$	<130
≥ 2 fatores de risco e risco em 10 anos $\leq 20\%$	<130	≥ 130	Risco em 10 anos de 10% a 20%: ≥ 130 Risco em 10 anos <10%: ≥ 160	<160
0-1 fator de risco	<160	≥ 160	$\geq 190^{**}$	<190

* LDL-colesterol 100mg/dl-129mg/dl terapia farmacológica opcional considerar tratamento de HDL-colesterol e triglicerídeo.

** LDL-colesterol 160mg/dl-189mg/dl terapia farmacológica opcional.

Fonte: J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;38(2).

Em recente estudo realizado com 81 pacientes em uso de IP e fibratos, a taxa de miopatia ou hepatite foi de 1,5%¹⁹. Devido ao risco aumentado de miopatia e rabdomiólise, a associação de fibratos e estatinas deve ser feita com cuidado, sendo indicada a monitorização laboratorial das transaminases hepáticas de 4 a 6 semanas após iniciada a terapia. Quando indicada, a terapia associativa com fenofibrato é a melhor escolha, uma vez que interfere menos com o metabolismo das estatinas⁵.

Os suplementos à base de óleo de peixe são efetivos na redução do VLDL e dos triglicérides. Seus efeitos colaterais mais comuns são: aumento do peso e alterações gastrintestinais. Por sua baixa interação medicamentosa, hepatotoxicidade e miopatias, é indicado para os pacientes HIV que já fazem uso das estatinas²⁰.

O fluxograma (Figura 2) sintetiza todas as condutas e tratamentos descritos.

Conclusão

O uso dos inibidores de proteases, que revolucionou o tratamento dos pacientes infectados com HIV, está associado a alterações metabólicas, tais como dislipidemia, disfunção endotelial, resistência à insulina e obesidade central. Tais complicações superaram em frequência àquelas enfrentadas pelos cardiologistas antes da implementação da terapia ARV, como miocardiopatia dilatada, endocardites, miocardites, pericardites e hipertrofia ventricular direita.

O mecanismo que leva à dislipidemia ainda não está totalmente esclarecido, porém como pode ser severa, é necessária a conclusão de estudos que se encontram em andamento. Quando a substituição da terapia ARV oferece risco ao paciente, a mudança no estilo de vida e o tratamento farmacológico devem ser implementados.

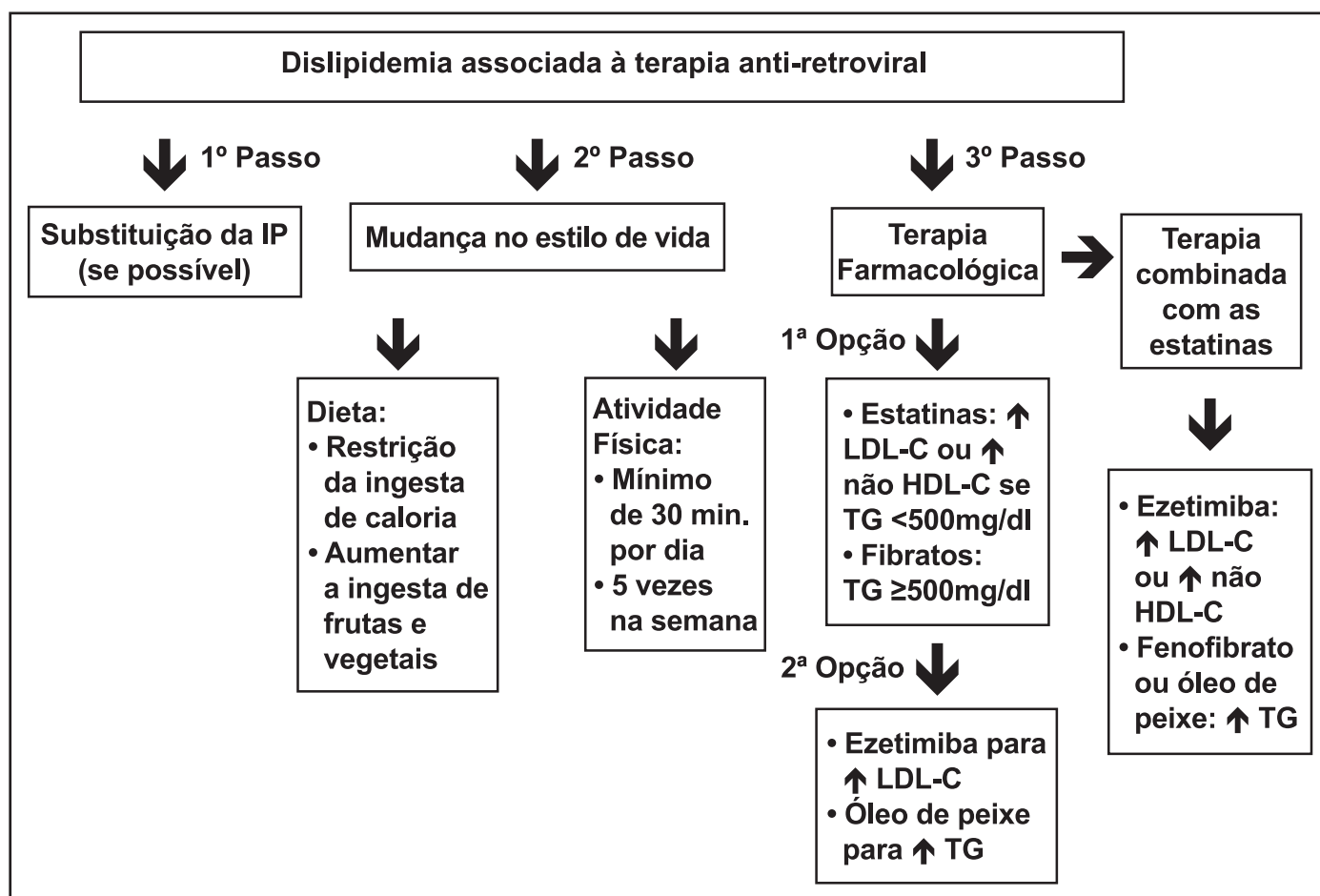


Figura 2

Fluxograma de Condutas e Tratamento

IP=Inibidores de proteases; LDL-C=Lipoproteína colesterol de baixa densidade; HDL-C=Lipoproteína colesterol de alta densidade; TG=Triglicérides

Fonte: J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;38(2).

Finalmente, é fundamental a atenção da comunidade médica e principalmente dos cardiologistas para o crescimento da incidência da doença coronariana entre os pacientes infectados com HIV que fazem o uso ou não da terapia ARV, uma vez que tal incidência tende a aumentar pelo crescimento da expectativa de vida dos pacientes infectados.

Referências

1. Palella Jr FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1998;338:853-60.
2. 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-F58.
3. Chi D, Henry J, Kelley J, et al. The effects of HIV infection on endothelial function. *Endothelium.* 2000;7:223-42.
4. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da SBC. *Arq Bras Cardiol.* 2001;77(supl III).
5. Stein JH. Managing cardiovascular risk in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38(2):115-23.
6. Stein JH. Dyslipidemia in the era of HIV protease inhibitors. *Progr Cardiovasc Dis.* 2003;45(4):293-304.
7. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, et al. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: A 5-year cohort study. *Arch Intern Med.* 2000;160:2050-2056.
8. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:10-14.
9. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, et al. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet.* 1998;351:1881-883.
10. Lenhard JM, Croom DK, Weiel JE, et al. HIV protease inhibitors stimulate hepatic triglyceride synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2625-629.
11. Fauvel J, Bonnet E, Ruidavets JB, et al. An interaction between apo C-III variants and protease inhibitors contributes to high triglyceride/low HDL levels in treated HIV patients. *AIDS.* 2001;15:2397-406.
12. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation.* 2000;101:948-54.
13. Cotter BR. Epidemiology of HIV cardiac disease. *Progr Cardiovasc Dis.* 2003;45(4):319-26.
14. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem.* 2000;275(27):20251-254.
15. Pozzan R, Pozzan R, Magalhães MEC, Brandão AA, Brandão AP. Dislipidemia, síndrome metabólica e risco cardiovascular. *Rev SOCERJ.* 2004;17(2):97-104.
16. Stein JH, Wu Y, Kawabata H, Iloeje UH. Increased use of lipid-lowering therapy in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Am J Cardiol.* 2003;92:270-74.
17. Dube MP, Sprecher D, Henry WK, Aberg JA, Torriani FJ, Hodis HN, et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1216-224.
18. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341:410-18.
19. Lee D, Mathews W, Barber E. Incidence and risk factors of statin or fibrate-induced hepatitis and myositis in HIV-infected patients. [Abstract]. *Antiviral Ther.* 2000;5:50(suppl 5).
20. Hopper L, Ness A, Higgins JP, et al. GISSI-Prevenzione trial. *Lancet.* 1999;354:1557-65.