

**Ação dos antirretrovirais em portadores de HIV: relação de uma classe de fármaco com o surgimento de dislipidemias****Action of antiretrovirals in HIV patients: relationship of a class of drugs with the surge of dyslipidemias**

DOI:10.34117/bjdv6n6-335

Recebimento dos originais: 08/05/2020

Aceitação para publicação: 15/06/2020

**Luana Suelem Correia da Silva**

Graduanda de Bacharelado em Biomedicina.

Instituição: Universidade Vale do Ipojuca (UNIFAVIP | Wyden).

Endereço: Av. Adjar da Silva Casé, 800 - Indianópolis, Caruaru - PE, 55024-740.

E-mail: luana\_suelemcorreia@hotmail.com

**Pâmella Grasielle Vital Dias de Souza**

Doutora em Bioquímica e Fisiologia.

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE, 50670-901;

E-mail: pamella.souza@unifavip.edu.br

**RESUMO**

A década de 80 foi marcada pelo surgimento do HIV, vírus que é capaz de mudar de forma vitalícia a vida de quem o contrai, o mesmo provoca depleção dos linfócitos TCD4, essa diminuição no sistema imunológico começou a mudar seu rumo depois do aparecimento da Terapia Antirretroviral, que atualmente é marcada pelo surgimento de efeitos adversos. Onde, há mecanismos que comprovam a relação do aumento dos níveis lipídicos com a classe dos Inibidores de Proteases. A pesquisa objetivou esclarecer a relação das classes dos antirretrovirais com o aparecimento de dislipidemias, em especial os inibidores de proteases. A metodologia utilizada é de caráter descritivo, que consiste em uma revisão sistemática, baseada em uma abordagem qualitativa. Por meio das análises literárias foi possível constatar vários efeitos antagônicos dos antirretrovirais, mas, é perceptível uma maior e rápida relação dos Inibidores de Proteases com proteínas importantes para o metabolismo de lipídios. A interação do antirretroviral com esses sítios proteicos resultarão no aumento de lipídios séricos, e como consequências haverá maiores riscos de doenças cardiovasculares. Sendo assim, como os inibidores de proteases podem elevar a concentração de lipídios séricos, deve-se haver a implantação de medidas preventivas para evitar o aparecimento de doenças cardiovasculares, melhorando assim a qualidade de vida do portador.

**Palavras-chave:** Terapia Antirretroviral, Inibidores de Proteases, Efeitos adversos, Dislipidemias.**ABSTRACT**

The 1980s were marked by the emergence of HIV, a virus that is capable of changing the life of those who contract it for life, it causes depletion of TCD4 lymphocytes, this decrease in the immune system began to change its course after the appearance of Therapy Antiretroviral, which is currently marked by the emergence of adverse effects. Where, there are mechanisms that prove the relationship of increased lipid levels with the class of Protease Inhibitors. The research aimed to clarify the relationship between the classes of antiretroviral drugs and the appearance of dyslipidemia, especially protease inhibitors. The methodology used is descriptive, which consists of a systematic review,

based on a qualitative approach. Through literary analyzes it was possible to verify several antagonistic effects of antiretroviral drugs, but a greater and faster relationship between Protease Inhibitors and proteins important for lipid metabolism is noticeable. The interaction of antiretroviral with these protein sites will result in an increase in serum lipids, and as a consequence there will be greater risks of cardiovascular disease. Therefore, as protease inhibitors can increase the concentration of serum lipids, preventive measures must be implemented to prevent the onset of cardiovascular diseases, thus improving the patient's quality of life.

**Key words:** Antiretroviral Therapy, Protease inhibitors, Adverse effects, Dyslipidemias.

## 1 INTRODUÇÃO

Anualmente no Brasil são registrados, cerca de 40,6 mil casos de AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida). Onde, a depender da região, ocorre uma variação nesse número. Na região Norte em média 3,8 mil casos são registrados ao ano, no Nordeste calcula-se 8,2 mil, o Sudeste registra cerca de 17,0 mil casos, o Sul com 8,6 mil e Centro-Oeste 2,7 mil. Com uma média geral nos últimos dez anos de 20,5 casos para cada 100 mil habitantes (RACHID; SCHECHTER, 2017).

A sintomatologia da AIDS apresenta-se de diversas formas a depender da idade que a pessoa foi infectada. Em cerca de dez anos o número de pessoas afetadas apresentou um crescimento gradativo, principalmente entre indivíduos jovens adultos. Além disso, indivíduos infectados entre homens e mulheres que correm maior risco de morte estão respectivamente entre 30-34 anos e 25-29 anos (WALDVOGEL; MORAIS, 2016).

Os primeiros casos de AIDS começaram a ser identificados no início da década de 80. Hoje, após décadas da descoberta do HIV, ainda são encontrados vários empecilhos para se decifrar mecanismos desta epidemia (POLEJACK; SEIDL, 2010).

O vírus do HIV classificado na subfamília dos Lentiviridae, assim como outros retrovírus, apresenta os genes *gag*, *env* e *pol*, responsáveis por codificar algumas proteínas importantes para sua replicação. O gene *gag* é responsável por codificar proteínas que compõem a estrutura do núcleo (p24, p7, p6 e p17), o gene *env* codifica glicoproteínas do tipo gp120 e gp41 que pertencem ao envelope viral e são responsáveis por reconhecer receptores presentes em membranas celulares, e por fim o gene *pol* codifica algumas enzimas, que são inteiramente importantes para o ciclo viral, são elas, a transcriptase reversa e a integrase. Além disso, esse vírus apresenta um longo período de incubação, infecta células do sistema imunológico e do sistema nervoso também. (FANALES-BELASIO et al. 2010).

O retrovírus HIV, é responsável por infectar células que contém marcadores CD4, após a infecção, instala-se um quadro de linfopenia (depleção e disfunção de linfócitos CD4), o que pode contribuir com a inativação de linfócitos B e decadência na eficiência da resposta pelo sistema imune. Todas essas alterações imunológicas desencadeiam a AIDS, que é marcada pelas inúmeras infecções

oportunistas e por doenças de origem malignas, sendo esta condição mais raras (SANCHES; SANTOS; FERNANDES, 2011).

Para reduzir a carga viral nos portadores de HIV, podemos contar com a contribuição da Terapia Antirretroviral (TARV), que é composta por pelo menos três drogas diferentes (CALVO; DAAR, 2014). Atualmente existem seis classes de antirretrovirais (ARV), as mesmas exercem mecanismos diferentes sobre as etapas de replicação viral, são elas: Inibidores de Integrases (II), os Inibidores de Proteases (IP), Inibidores Nucleosídicos da Transcriptase Reversa (INTR), Inibidores Não Nucleosídicos da Transcriptase Reversa (INNTR), Inibidores da fusão (IF) e os Inibidores da entrada que são antagonistas do receptor 5 da quimiocina CC (CCR5) (CUNHA et al. 2015).

São incontáveis os resultados positivos que a TARV trás para os portadores de HIV, mas, deve-se ter atenção aos efeitos adversos provocados por cada classe de ARV, na qual damos destaque as alterações no metabolismo lipídico, podendo levar ao desencadeamento de outras síndromes, como: lipodistrofia, resistência a insulina, aterosclerose, adiposidade central e principalmente dislipidemias (SPRINZ et al. 2010). As dislipidemias e lipodistrofias se tornaram comuns no início da TARV, estudos indicam que, as mesmas estão relacionadas a inclusão do IP na tríade (CAVENAGHI et al. 2012).

As dislipidemias são ocasionadas devido às alterações nos parâmetros lipídicos séricos, como, a elevação dos triglicerídeos (TG) e colesterol total (CT), e, podendo haver redução dos níveis da lipoproteína de alta densidade (HDL). Essas disfunções também podem resultar no aparecimento da lipodistrofia, caracterizada por apresentar uma concentração de gordura nas seguintes regiões corpóreas: seios, abdômen e dorso-cervical (SILVA et al. 2014)

O IP é indicado para início de tratamento, mas poderá também fazer parte das tríades mais tardias, quando outras classes não surtirem os efeitos desejados, por resistência, ausência de resposta imune e outros fatores. Os mecanismos de alterações lipídicas relacionadas ao IP não são totalmente elucidados, porém, são descritas na literatura, ações do IP sobre sítios de ligações importantes no metabolismo de gorduras. (CUNHA et al. 2015).

Quando o paciente inicia a TARV, estes apresentam grandes chances de desenvolver efeitos adversos, dentre os quais destaca-se a dislipidemia, que também possibilita o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Por isso, algumas técnicas devem ser levadas em conta, como, terapias que diminuam índices lipídicos, para que esses pacientes tenham uma melhor qualidade de vida (JUCHEM; LAZZAROTTO, 2010).

O principal objetivo deste trabalho é, através de uma revisão sistemática demonstrar a relação do tratamento com antirretrovirais sobre concentrações dos lipídeos séricos em portadores de HIV, dando ênfase aos mecanismos antagônicos do IP que resultam nas dislipidemias.

**2 METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão sistemática qualitativa, onde foram selecionados materiais bibliográficos que apresentassem maior relevância com o tema em estudo, ou seja, aqueles que explicassem melhor como antirretrovirais conseguem alterar índices lipídicos em portadores de HIV que fazem Terapia Antirretroviral, em especial os que fazem uso de fármacos Inibidores de Protease. O método qualitativo visa através de coletas de dados, interpretar as opiniões de determinados autores sobre o tema em questão, além do próprio pesquisador poder participar e compreender os fatos elucidados (FONSECA, 2012).

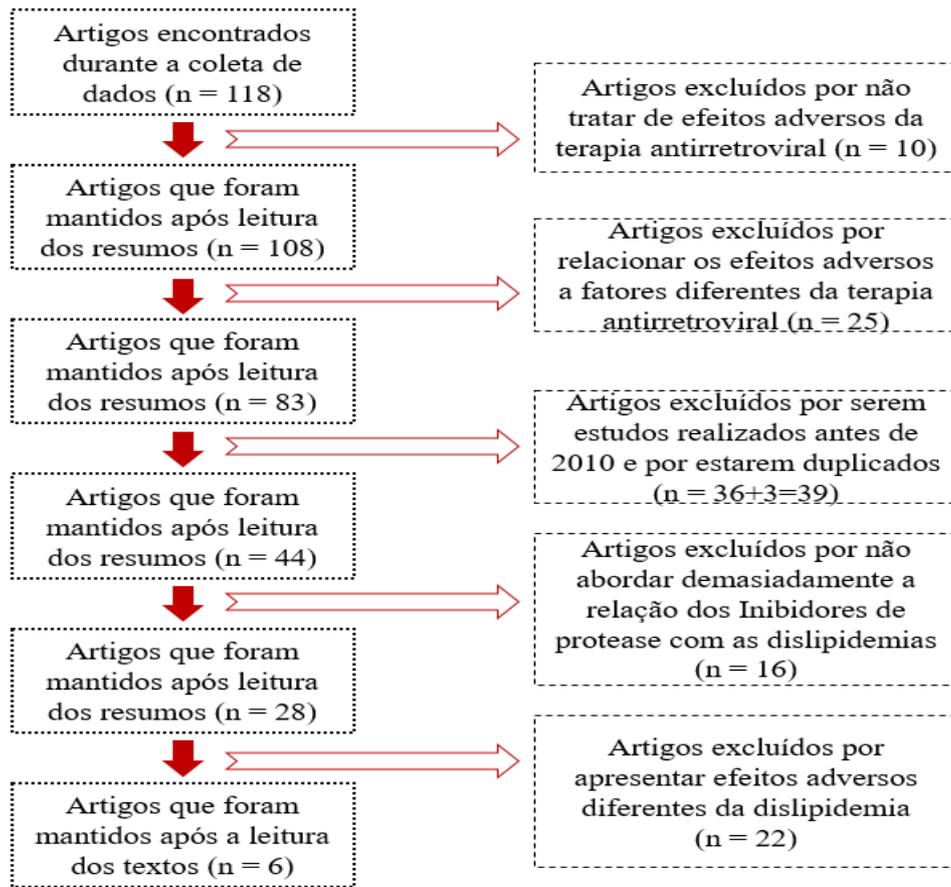
Como critério de inclusão, foram de utilidade materiais de cunho científico: Artigos científicos, teses, dissertações e manuais, que apresentassem uma abordagem temática relacionada ao tema em estudo, publicados no período entre 2010 – 2020 e disponibilizados de forma completa, publicado em português, espanhol ou inglês. Foram excluídos materiais publicados que não tratavam do tema em análise, que pertencem a anos anteriores de 2010, artigos duplicados e que não estivesse disponível em sua completude.

Os dados foram obtidos exclusivamente a partir de materiais científicos publicados nas, presentes bases de dados PubMed, Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e National Center for Biotechnology Information (NCBI), os buscadores utilizados foram a EBSCO e o Google Acadêmico. Sendo de utilidade os seguintes descritores, combinados entre si: Terapia Antirretroviral, inibidores de proteases, efeitos adversos e dislipidemias.

**3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Durante a coleta de dados foram analisados 118 publicações. Dentre as tantas indagações de efeitos adversos da TARV mencionadas nas literaturas, exclusivamente 6 artigos foram incluídos nessa revisão sistemática com o objetivo de direcionar ao tema central do estudo, pois os mesmos apresentam em seu foco de análise, a relação direta das dislipidemias com os antirretrovirais, principalmente do tipo IP. O caminho percorrido para chegar a escolha dos artigos estão detalhados na (figura 1).

Figura 1: Roteiro para seleção dos artigos.



Depois da concretização do roteiro para inclusão dos artigos, todos os dados foram reproduzidos de forma específica, enfatizando o título do artigo, autor, país de estudo, tipo de pesquisa, objetivos e os resultados obtidos após cada pesquisa. Esses infomes estão relatados a seguir no (Quadro 1).

Quadro 1: Distribuição das referências bibliográficas que direcionaram ao tema central do estudo, sobre as dislipidemias ocorridas durante a terapia antirretroviral.

Título	Autor, ano de publicação / País de estudo	Tipo de pesquisa	Objetivos	Resultados
Metabolic abnormalities in adult HIV infected population on antiretroviral medication in Malaysia: a cross-sectional survey	Hejazi et al., 2013/Malásia	Estudo transversal	Avaliar a prevalência de anormalidades metabólicas e fatores de risco associados na população infectada pelo HIV pacientes em uso de ARV.	A dislipidemia foi comum em 82,3 (%) dos indivíduos, e notavelmente os medicamentos a base do inibidor de protease (IP), são um risco potencial para elevação do triglicérideo.

Efeitos adversos à terapia antirretroviral em pessoas infectadas pelo HIV: dificuldades na adesão ao tratamento e mudanças dos esquemas terapêuticos	Lima, 2019 / Brasil	Estudo transversal	Estabelecer frequência dos efeitos adversos e suas complicações no tratamento antirretroviral em pacientes HIV-positivos.	Do grupo de pessoas que apresentaram dislipidemias e lipodistrofias 80,65% faziam uso do IP com INTR.
Prevalência de dislipidemia em pacientes que utilizam terapia antirretroviral em centros terciários do sul do Brasil	Ogliari et al., 2016 / Brasil	Estudo transversal	Analisar a prevalência e os fatores associados à dislipidemia em pacientes que utilizam a TARV.	O número de pacientes com dislipidemia diminuiu 10% após a TARV, mas deve-se levar em conta a administração de hipolipemiantes.
Dislipidemia associada à terapia antirretroviral em pacientes de um centro de referência no Brasil	Ceccato et al., 2011 / Brasil	Estudo transversal	Determinar o impacto da terapia antirretroviral no perfil lipídico de pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV), antes e depois de iniciar a terapia antirretroviral (TARV)	Deve-se haver o contínuo monitoramento de pacientes que fazem uso da terapia antirretroviral principalmente aqueles que fazem uso dos regimes baseados em INTR, combinados com IP ou outro fármaco.
Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs	Cunha et al., 2015 / Brasil.	Pesquisa exploratória	Informar sobre a influência da TARV no metabolismo lipídico, e observar se as mudanças no estilo de vida podem normalizar esses níveis séricos.	Mudanças no estilo de vida e terapias com substâncias hipolipemiantes são essenciais para reduzir os lipídios séricos durante a TARV.
Rosuvastatina e Ciprofibrato no Tratamento da Dislipidemia em Pacientes com HIV	Domingos et al., 2012/Brasil	Estudo transversal	Apresentar a efetividade e a segurança da rosuvastatina e do ciprofibrato para tratar as dislipidemias associadas à terapia antirretroviral em pacientes com HIV.	A Rosuvastatina e o ciprofibrato, se mostraram como hipolipemiantes importantes durante a TARV, em pacientes que utilizam principalmente o IP.

Por meio de análises literárias foi possível constatar, que atualmente encontra-se diferentes formas de tratamento com antirretrovirais, todas elas são compostas por pelo menos três drogas diferentes, com competência na redução da carga viral (HIV-RNA), a níveis que chegam a ser indetectáveis, desde que se permaneça seguindo o tratamento (CALVO; DAAR, 2014). Cada classe de antirretroviral apresenta um mecanismo de ação próprio, capaz de agir em uma etapa específica da replicação do HIV (CUNHA et al. 2015).

Depois da inserção do inibidor de protease (IP) na TARV, aconteceram grandes avanços no tratamento com pessoas soropositivas. O IP sempre é administrado em combinação com INTR e INNTR, em conjunto, eles são capazes de promover uma reestruturação do sistema imune, induzindo uma reposição das células T CD4 e reduzindo a níveis indetectáveis a carga viral. Outros efeitos

benéficos constatados pelo IP sobre o sistema imune também são relatados, como por exemplo, o ritonavir que auxilia na prevenção da apoptose, modulando o sistema de histocompatibilidade de classe I (MHC-I), inibe também a ação expressiva da caspase-1, que quando ativada induz a morte celular pelo rompimento da membrana plasmática no cultivo de células de paciente soropositivos (DAMINELLI; TRITINGER; SPADA, 2010).

Esta classe de fármacos irá atuar diretamente na enzima protease, bloqueando efetivamente a maturação do vírus. Desta forma, impedirá que novas células sejam infectadas pelo patógeno. Exemplos destes fármacos são: Amprenavir, lopinavir, atazanavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir (PONTILHO, 2012).

A inserção de IP na TARV é certamente uma medida com maior potência contra o HIV, pois sabe-se que eles irão impedir a infecção de novas células pelo vírus, após a inibição enzimática. Porém, existem relatos de alterações metabólicas lipídicas, relacionada diretamente ao uso destes fármacos (SPRINZ et al. 2010).

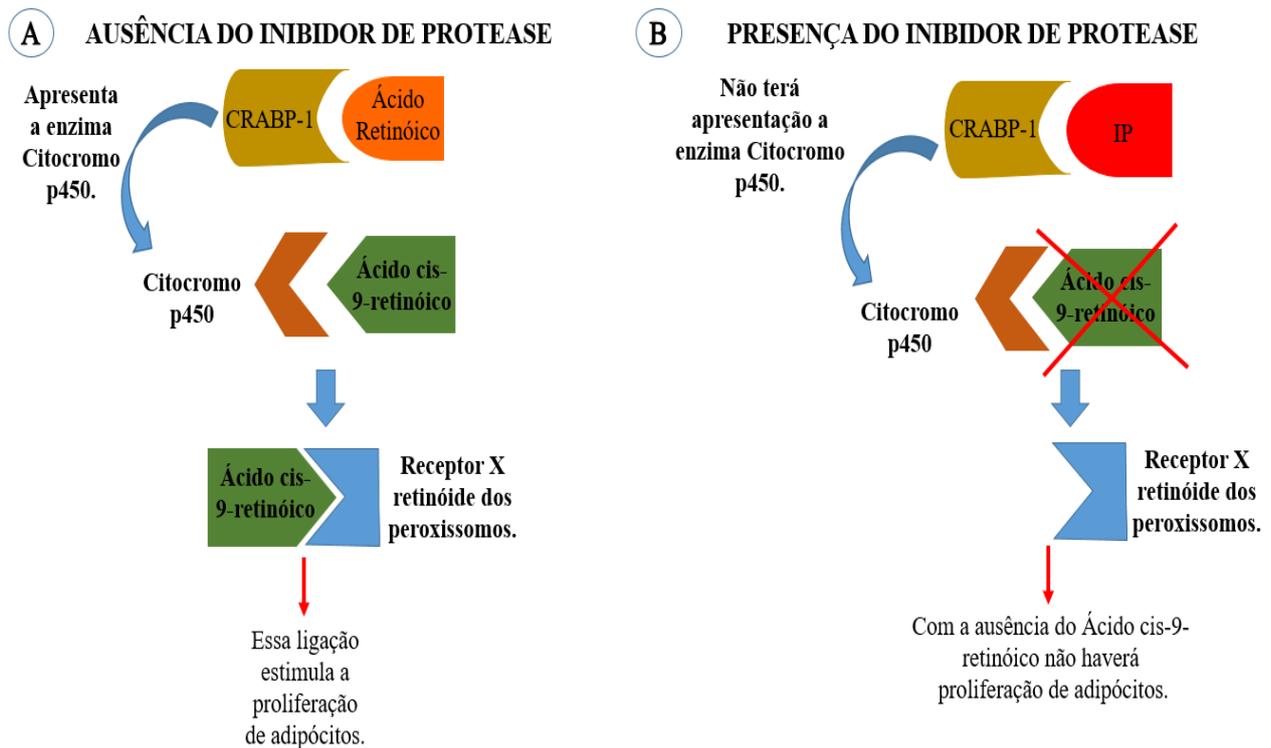
### 3.1 INTERAÇÃO DO INIBIDOR DE PROTEASE COM PROTEÍNAS DO METABOLISMO LIPIDICO

Hoje, são aceitas algumas teorias para explicar as alterações lipídicas relacionadas ao IP, onde acredita-se que há uma similaridade estrutural entre as proteases do HIV (onde ocorre a ligação do IP) com proteínas que são envolvidas no metabolismo lipídico, são elas: proteína citoplasmática de ligação ao ácido retinóico tipo 1 (CRABP-1) e a lipoproteína de densidade do tipo 1 (LRP1) (CUNHA et al. 2015). Há uma outra possível interação deste fármaco para resultar na dislipidemia, a mesma fala que há similaridade estrutural das proteases do HIV com os receptores de quilomícrons no fígado (DOMINGOS et al. 2012).

#### 3.1.1 Ligação Do Ip Com A Protease Crabp-1 Do Metabolismo Lipídico

O CRABP-1, é responsável por ligar-se a ácido retinóico dentro da célula e o apresentar a enzima citocromo p450, que o transforma em ácido cis-9-retinóico, o mesmo se liga ao receptor dos peroxissomos, chamado de receptor X retinóide (RXR-PPARY), responsável por estimular a proliferação dos adipócitos e inibir a sua apoptose (Figura 2A). É possível que o IP ligue-se com a CRABP-1 (proteína parecida com a protease do HIV), e ao interagir com ela, haverá o impedimento da formação do ácido cis9-retinóico, isso reduzirá a atividade do receptor RXR-PPARY, levando a diminuição da diferenciação de adipócitos e o aumento da apoptose destas células. Com a perda de adipócitos, haverá menor armazenamento de lipídios e conseqüentemente elevação lipídica sérica (Figura 2B) (CUNHA et al. 2015).

Figura 2– Comportamento da protease CRABP-1 na presença e ausência do IP.

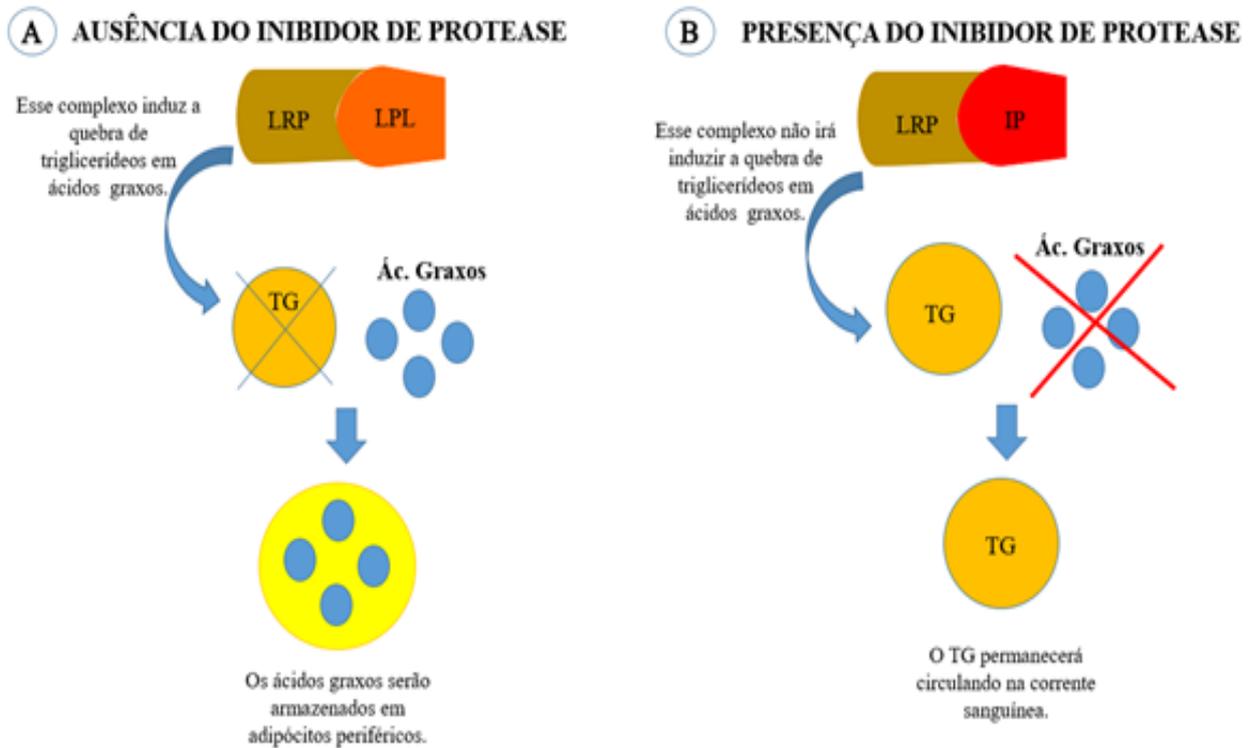


Fonte: Silva, L. S. C, 2020.

### 3.1.2 Mecanismo De Ligação Do Ip Com A Lipoproteína De Densidade Do Tipo 1 (Lrp)

A LRP é responsável por ligar-se a lipoproteína lipase (LPL) presente no endotélio capilar. O complexo LRP-LPL induz a quebra dos triglicerídeos (TG) e os ácidos graxos originados da clivagem do TG, são armazenados nos adipócitos periféricos (Figura 3A). Acredita-se que o IP tenha afinidade pela LRP (proteína parecida com a protease do HIV), ao ligar-se a ela não haverá formação do complexo LRP-LPL, isso irá resultar na não formação de ácidos graxos e ausência de seu armazenamento nos adipócitos, como não haverá quebra do TG, o mesmo permanecerá circulando na corrente sanguínea (Figura 3B) (DOMINGOS et al. 2012).

Figura 3 - Comportamento da LRP na presença e ausência do IP.

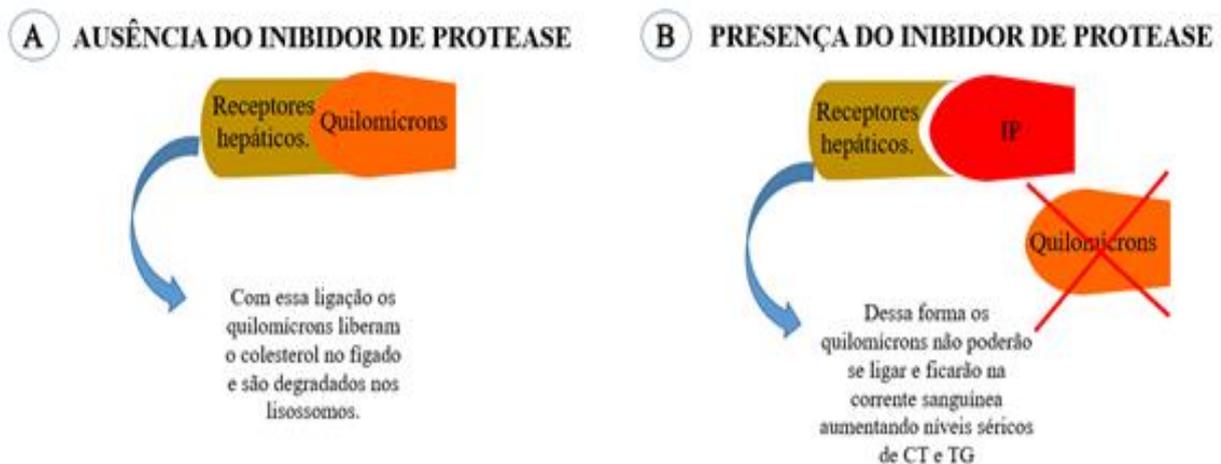


Fonte: Silva, L. S. C, 2020.

### 3.1.3 Interação Do Ip Com Os Receptores De Quilomícrons No Fígado

O mecanismo de ligação dos quilomícrons aos receptores hepáticos participa da via exógena do metabolismo lipídico (Figura 4A). Devido a igualdade estrutural dos receptores de quilomícrons com as proteases virais, a tendência é que o IP se ligue a esses receptores, e como não tem como os quilomícrons interagir com estes sítios, os mesmos permanecerão na corrente sanguínea, elevando os níveis séricos de Colesterol Total (CT) e TG (Figura 4B) (DOMINGOS et al. 2012).

Figura 4: Comportamento dos receptores de quilomícrons hepáticos na presença e ausência do IP.



Fonte: Silva, L. S. C, 2020.

### 3.2 DISLIPIDEMIA

A terapia com inserção do IP além de ter como efeitos secundários, o aumento do CT, a elevação do LDL colesterol e a redução do HDL colesterol, pode provocar o aparecimento de placas ateroscleróticas devido ao acúmulo de gordura no plasma e inflamação arterial por intermédio da própria infecção do HIV. Dessa forma, o desencadeamento de doenças vasculares e infarto do miocárdio torna-se mais frequente (GÓIS, 2013).

Neto e colaboradores (2013), afirmam que é bem descrito na literatura o desencadeamento de alterações lipídicas após o início da TARV, principalmente entre aqueles pacientes que fazem uso da tríade composta por IP e Inibidores da Transcriptase Reversa (ITR). Há estudos que relatam que as dislipidemias e lipodistrofias são disfunções metabólicas crônicas, que se tornaram comuns durante a TARV com inclusão de IP, logo no início do tratamento (CAVENAGHI et al. 2012).

Hejazi e colaboradores (2013), realizaram um estudo na Malásia em um centro de referência em saúde, onde foram analisados prontuários de 2.739 pacientes adultos, com teste positivo para HIV e em TARV. Os resultados mostraram que 82,3% dos indivíduos tiveram dislipidemias, apresentando índice de Colesterol Total (CT) e triglicerídeos (TG) notavelmente aumentados e com a diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL colesterol). Após análise da terapia medicamentosa, foi constatado que a dislipidemia estava associada a inclusão do IP no tratamento, e que remédios à base desse fármaco são fortes contribuintes para hipertrigliceridemia.

Lima (2019), realizou uma pesquisa no Hospital Dia do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP, em Recife-PE. Onde foram analisados os sintomas antagônicos, de 1161 esquemas terapêuticos. Visto que a linha de pesquisa não visava apenas a análise dos índices lipídicos, foi possível perceber que quase 5% dos pacientes apresentaram dislipidemias ou lipodistrofias, dentre esses 80,65% estavam no regime composto por INTR+IP, deve-se levar em conta também que o número de pacientes que relataram alterações lipídicas não foi maior, pois alguns doentes em meio ao tratamento não faziam uso correto dos fármacos devido a outros efeitos adversos ocasionados por INTR ou IP, como náusea, cefaleia, diarreia e vômitos.

As alterações lipídicas relacionadas ao uso de INTR podem acontecer, porém levam mais tempo para ocorrer quando comparadas as terapias com inclusão do IP. Em pesquisas realizadas com voluntários saudáveis, foram administradas combinações de IP e após 4 semanas foi possível notar, um aumento de 83% nos TG, 30% nos ácidos graxos livres e de 33% no VLDL-C séricos. Já com o INTR também em voluntários sadios, foi possível notar, que após 6 semanas de exposição ao fármaco não houve elevação dos parâmetros lipídicos no sangue. Como já foi descrito, os efeitos no metabolismo lipídico em pacientes, vale esclarecer a ação negativa do IP sobre o tecido adiposo,

quase todos os fármacos desta classe são capazes de afetar esse tecido, e se acumular nos adipócitos, impedindo assim a diferenciação destas células (FEENEY; MALLON, 2011).

A indicação para incluir o IP na tríade de tratamento contínuo, só ocorre quando outros medicamentos que pertencem à classe diferente não estão mais surtindo o efeito desejado, devido ao aparecimento de resistência viral, ausência de resposta imune ou em casos de não adesão ao tratamento (CUNHA et al. 2015). As estimativas de desenvolvimento das alterações metabólicas associadas ao uso de IP chegam a mais de 60%, a dislipidemia, e a disfunção endotelial relacionada com a própria infecção viral, tem grande influência no aparecimento de doenças aterosclerótica (JUNIOR; BRAGA, PAVANELLI, 2017).

Ogliari e colaboradores (2016), fizeram uma revisão de 100 prontuários de pacientes, acompanhando o progresso do tratamento por 12 anos, o estudo foi voltado para análise dos índices lipídicos pré e pós TARV. Destes pacientes, 85% apresentaram dislipidemias antes de iniciar o tratamento, devido ao HDL reduzido. Depois de iniciar o tratamento com antirretrovirais, com inclusão do IP, foi possível perceber que, apenas 75% destes permaneceram com índices de dislipidemia. A diminuição de 10% nos casos de dislipidemia, não foi tão significativa, pois o pesquisador ressalta algumas ocorrências durante a análise pós TARV, são elas: 5% dos pacientes passaram a utilizar hipolipemiantes o que pode ter ajudado na diminuição de dislipidemia entre os pacientes, além de ressaltar que a quantidade de amostra coletada foi em menor quantidade, por isso há grandes chances de ocorrer variação dos parâmetros lipídicos. Porém, mesmo com essas ocorrências, foi possível notar que estes 75% de pacientes que permaneceram com dislipidemias tiveram um significativo aumento após a TARV nos parâmetros de LDL e TG, as custas do HDL reduzido, como mostra na (tabela 1).

Tabela 1: Prevalência de dislipidemia em pacientes Pré e pós Terapia Antirretroviral (TARV).

Variáveis	TARV	
	Pré N (%)	Pós N (%)
LDL elevado	4 (4,00)	12 (12,00)
HDL reduzido	74 (74,00)	46 (46,00)
Hipertrigliceridemia	46 (46,00)	50 (50,00)
Alguma dislipidemia	85 (85,00)	75 (75,00)

**Fonte:** Adaptado de OGLIARI; PINTO; MOREIRA, (2016)

N (%) = Número de pacientes com a alteração lipídica indicada; LDL = Lipoproteína de Baixa Densidade; HDL = Lipoproteína de Alta Densidade.

Essas informações corroboram com um estudo realizado por Ceccato e colaboradores (2011), na cidade de Belo Horizonte - MG, onde foram analisados prontuários de 620 pacientes, com o objetivo de investigar a ocorrência de dislipidemias pré e pós TARV. Foi possível constatar que antes

de iniciar a terapia, 70 (11,3%) pacientes apresentavam dislipidemias, quando foi feita a análise dos índices lipídicos séricos após o início do tratamento, esse número de pacientes que já apresentavam dislipidemias aumentou para 201 (32,4%), resultando em uma mudança significativamente anormal nos parâmetros de CT e VLDL-C, já o quantitativo de pacientes com LDL-C alto não sofreu variação, pois estas mantiveram os níveis de HDL-C estáveis, como mostra a (Tabela 2), dessa forma foi possível perceber que existiam pessoas com níveis lipídicos normais antes da TARV e que após iniciar a terapia com antirretrovirais, podem apresentar alterações significativas nos parâmetros lipídicos. A dislipidemia desencadeada aumentou três vezes mais no começo da TARV, e estava diretamente ligada a duração do tratamento, foi notável que os indivíduos que desencadearam as dislipidemias estavam fazendo uso de um IP com qualquer outra categoria de medicamento antirretroviral.

Tabela 2: Predominância para o surgimento de dislipidemias após o início da Terapia Antirretroviral (TARV).

	TARV	
	Pré N (%)	Pós N (%)
Alguma dislipidemia	70 (11.3)	201 (32.4)
Colesterol Total	11 (9.8)	19 (17.0)
Hipertrigliceridemia	25 (22.3)	36 (32.1)
HDL-C reduzido	27 (24.1)	26 (23.2)
LDL-C elevado	2 (1.8)	3 (2.7)
VLDL-C elevado	13 (11.6)	20 (17.9)

**Fonte:** Adaptado de Ceccato et al. (2011)

N (%) = Número de pacientes com a alteração lipídica indicada; LDL = Lipoproteína de Baixa Densidade; HDL = Lipoproteína de Alta Densidade; VLDL-C = Lipoproteína de Muito Baixa Densidade.

Informações encontradas em outras literaturas, afirmam que as dislipidemias podem aparecer devido a própria ação do HIV, sedentarismo e fatores relacionados ao uso de substâncias tóxicas, como o etilismo e o tabagismo em pacientes que nunca foram submetidos a TARV (COURA; GUERRA; NERI, 2011). Sabe-se que as alterações lipídicas ainda podem estar relacionadas com a genética, gênero, idade e outros fatores. Sendo assim, como existe registro de dislipidemias associadas ou não a TARV, deve-se levar em conta que há um maior risco de alterações nas vias lipídicas quando os pacientes são expostos ao IP, e por isso obter uma ação preventiva para doenças cardiovasculares durante o tratamento é de grande valia (BONIFÁCIO et al. 2017).

Pesquisas realizadas por Nobre e colaboradores (2017), afirmam que a realização de atividades físicas durante 4 semanas 3 vezes ao dia, melhoram consideravelmente o quadro de pacientes do HIV, podendo resultar na elevação da massa magra do corpo, manter o peso corporal e a força, além de benefícios psicológicos. Por isso, algumas técnicas devem ser levadas em conta, como, terapias que diminuam índices lipídicos, para que esses pacientes tenham uma melhor qualidade de vida (JUCHEM; LAZZAROTTO, 2010).

Mas, alguns empecilhos são encontrados para se obter uma vida de continua atividade física, como mostra a pesquisa feita por Junior, Guariglia e Loch (2017), onde foram entrevistados na cidade de Londrina, 200 pacientes diagnosticados com HIV entre 18-60, os mesmos faziam uso da terapia antirretroviral. Dos pacientes entrevistados 31,6% afirmaram não ter “não ter companhia”, 57,9% disseram que “não tinha dinheiro” e 26,3% afirmaram ter “medo de se machucar”, sendo essas algumas das principais causas de não adesão ou abandono de uma rotina saudável. Porém, é de grande importância, um continuo monitoramento e tratamento das dislipidemias provocadas pela administração de antirretrovirais principalmente o IP, visto que na literatura é descrito que o risco de aparecimento de doenças cardiovasculares, em meio as disfunções lipídicas séricas é de, em 10 anos, elevar-se em 50% as chances (JUNIOR; BRAGA; PAVANELLI, 2017).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Sendo assim, pode-se afirmar que quando o paciente inicia a TARV, apresenta grandes chances de desenvolver efeitos adversos, dentre os quais destaca-se a dislipidemia, que é desencadeada mais rapidamente quando há inclusão de um fármaco Inibidor de Protease (IP). A ocorrência de alterações lipídicas séricas pode levar ao aparecimento de doenças cardiovasculares com passar do tratamento e dos anos. Por isso, faz-se necessário o continuo monitoramento dos níveis de CT, TG, VLDL-C e HDL.

Vale ressaltar que a TARV em hipótese nenhuma deve ser interrompida, devido aos grandes os benefícios proporcionados pela mesma para os portadores de HIV, sendo assim é de grande valia a adoção de medidas que visem diminuir a desordem no metabolismo lipídico por todo o processo terapêutico, fazendo-se necessário a busca por novos fármacos que melhorem os níveis lipídicos ou que não causem alterações desses parâmetros, de pacientes em tratamento.

#### **REFERÊNCIAS**

BONIFÁCIO, F. P. S. et al. Alterações metabólicas associadas à terapia antirretroviral em pacientes HIV positivos. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 1, n. 9, 2017.

CALVO, K. R.; DAAR, E. S. Antiretroviral therapy: treatment-experienced individuals. **Infectious Disease Clinics**, v. 28, n. 3, p. 439-456, 2014.

CAVENAGHI, F. M. et al. Protease inhibitor and metabolic alteration. **Int. J. Morphol**, v. 30, n. 2, p. 439-444, 2012.

CECCATO, M. G. B. et al. Antiretroviral therapy-associated dyslipidemia in patients from a reference center in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 44, n. 11, p. 1177-1183, 2011.

COURA, C. F.; GUERRA, V. R.; NERI, L. C. L. Lipodistrofia em crianças infectadas com HIV sob terapia anti-retroviral: o desafio do século XXI. **Rev Bras Pediatría**, v. 33, n. 1, p. 45-51, 2011.

CUNHA, J. et al. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs. **World journal of virology**, v. 4, n. 2, p. 56, 2015.

DAMINELLI, E. N.; TRITINGER, A.; SPADA, C. Alterações hematológicas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana submetidos à terapia antirretroviral com e sem inibidor de protease. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 32, n. 1, p. 10-5, 2010.

DOMINGOS, H. et al. Rosuvastatin and ciprofibrate in the treatment of dyslipidemia in patients with HIV. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 99, n. 5, p. 997-1007, 2012.

FANALES-BELASIO, E. et al. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. **Annali dell'Istituto superiore di sanita**, v. 46, p. 5-14, 2010.

FEENEY, E. R.; MALLON, P. W. HIV and HAART-associated dyslipidemia. **The open cardiovascular medicine journal**, v. 5, p. 49, 2011.

FONSECA, R. C. V. **Metodologia do trabalho científico**. Curitiba: IESDE Brasil S.A. 2012.

GÓIS, V. M. P. **Terapêutica antiretroviral e metabolismo lipídico**. 2013. 61 fs. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Muniz, Portugal, 2013.

HEJAZI, N. et al. Metabolic abnormalities in adult HIV infected population on antiretroviral medication in Malaysia: a cross-sectional survey. **BMC public health**, v. 13, n. 1, p. 758, 2013.

JUCHEM, G. M. V.; LAZZAROTTO, A. R. Treinamento físico na síndrome lipodistrófica: revisão sistemática. **Rev. bras. med. esporte**, v. 16, n. 4, p. 310-313, 2010.

JUNIOR, J. O.; GUARIGLIA, D.; LOCH, M. Adesão e aderência a um programa de exercício físico em pessoas vivendo com HIV/AIDS. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 22, n. 6, p. 568-575, 2017.

JUNIOR, E. S. R.; BRAGA, L. S.; PAVANELLI, M. F. Efeitos cardiovasculares, renais, e hepáticos da terapia antirretroviral (TARV): uma revisão da literatura. **Revista Iniciar**, v. 2, n. 1, 2017.

JUCHEM, G. M. V.; LAZZAROTTO, A. R. Treinamento físico na síndrome lipodistrófica: revisão sistemática. **Rev. bras. med. esporte**, v. 16, n. 4, p. 310-313, 2010.

LIMA, B. V. S. **Efeitos adversos à terapia antirretroviral em pessoas infectadas pelo HIV: dificuldades na adesão ao tratamento e mudanças dos esquemas terapêuticos**. 2019. Dissertação (Mestrado em Biologia Aplicada a Saúde) - Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 2019.

NETO, A. I. S. et al. Dislipidemia e Risco Cardiovascular na Terapia Antirretroviral: o manejo dos fatores modificáveis. **Rev Bras Cardiol**, v. 26, n. 1, p. 26-32, 2013.

NOBRE, A. Q. T. C.; COSTA, I. S.; BERNARDES, K. O. A fisioterapia no contexto do HIV/aids. **Fisioterapia em Movimento**, v. 21, n. 4, 2017.

OGLIARI, L. C.; PINTO, G. A.; MOREIRA, D. Prevalência de dislipidemia em pacientes que utilizam terapia antirretroviral em centros terciários do sul do Brasil. **Rev. Soc. Bras. Clín. Méd**, v. 14, n. 4, p. 199-203, 2016.

POLEJACK, L.; SEIDL, E. M. F. Monitoramento e avaliação da adesão ao tratamento antirretroviral para HIV/aids: desafios e possibilidades. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, p. 1201-1208, 2010.

PONTILHO, P. M. **Relação entre elasticidade arterial e outros marcadores de risco cardiovascular em indivíduos com HIV/aids em terapia antirretroviral**. 2012. Dissertação (Mestrado em Nutrição em Saúde Pública) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

RACHID, M.; SCHECHTER, M. **Manual de HIV/aids**. Rio de Janeiro: Ed. Thieme Revinter Publicações LTDA, 2017.

SANCHES, R. S.; SANTOS, W. R.; FERNANDES, A. P. M.; Dislipidemias e doenças cardiovasculares na infecção pelo HIV. **Journal of Nursing and Health**, v. 1, n. 2, p. 214-221, 2011.

SILVA, I. R. P. et al. Dislipidemia e estado nutricional em pacientes HIV positivo com síndrome lipodistrófica. **Rev Epidemiol Control Infect**, v. 4, n. 3, p. 200-7, 2014.

SPRINZ, E. et al. Dyslipidemia in HIV-infected individuals. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 14, n. 6, p. 575-588, 2010.

WALDVOGEL, B.; MORAIS, L. C. C. Mortalidade por Aids em São Paulo: dezoito anos de história. In: XI ENCONTRO NACIONAL DE ESTUDOS POPULACIONAIS DA ABEP, 2016, Foz do Iguaçu. **Anais Foz do Iguaçu ABEP**, 2016. p. 2131-2145.