



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**JOÃO PEDRO LOPES DE JESUS JORGE**

***ALTERAÇÕES CORPORAIS E COMPLICAÇÕES  
METABÓLICAS DA TERAPÊUTICA ANTI-  
RETROVÍRICA (TARV) NO DOENTE INFECTADO  
POR VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE INFECCIOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
DOUTORA MARIA ISABEL ALVES RAMOS  
DOUTOR NUNO MIGUEL DA SILVA MARQUES**

**MARÇO/2012**

## **ÍNDICE**

Resumo.....	2
Abstract .....	4
Lista de Abreviaturas.....	6
Introdução.....	8
Objetivos e Métodos.....	12
Discussão	
i)    O vírus VIH.....	13
ii)   Ciclo replicativo do vírus.....	14
iii)  Transmissão do vírus.....	16
iv)   Processo de infecção.....	16
v)    Desenvolvimento clínico da infecção.....	17
vi)   Estadiamento da infecção.....	20
vii)  Diagnóstico da infecção.....	21
viii) Monitorização laboratorial.....	23
<b>TARVc</b>	
i)    Introdução.....	26
ii)   Grupos farmacológicos.....	27
iii)  Quando, Quem e Como iniciar a terapêutica.....	29
<b>Consequências da TARVc</b>	
i)    Alterações corporais.....	33
ii)   Alterações metabólicas.....	38
iii)  Efeitos Cardiovasculares.....	42
<b>Patofisiologia.....</b>	<b>46</b>
<b>Tratamento das consequências do dismetabolismo lipídico.....</b>	<b>51</b>
Conclusão.....	56
Referencias Bibliográficas.....	58

## **Resumo**

Desde que foi descoberto, em 1984, até à atualidade, o conhecimento científico sobre o VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana) tem avançado rapidamente. Epidemiologia, vias de transmissão, mecanismos celulares de infeção e replicação víricas, métodos de diagnóstico, consequências clínicas da própria infeção e tratamento são hoje áreas de investigação intensa.

Ao invadir e destruir as células linfocitárias T CD4<sup>+</sup>, o VIH é o responsável direto pela contínua e crescente debilidade imunitária que o doente infetado apresenta com o passar dos anos. Esta deficiência imunitária leva a uma progressiva diminuição da capacidade de resposta do organismo face às agressões pelos mais variados agentes patogénicos, resultando inexoravelmente em morte. Neste sentido, o desenvolvimento da Terapêutica Anti-Retroviral combinada de alta eficácia (TARVc) levou à alteração do paradigma da infeção VIH, transformando uma doença letal numa doença crónica e controlável. Esta terapia é composta por uma combinação de vários fármacos pertencentes a grupos diferentes (Inibidores da Transcriptase Inversa Análogos de Nucleosídeos, Inibidores da Transcriptase Inversa Não Análogos de Nucleosídeos, Inibidores da Protease, Inibidores da Integrase e Inibidores da CCR5). Os diferentes grupos apresentam diferentes formas de atuação a nível da patofisiologia vírica, atuando simultaneamente e em conjunto no bloqueio das várias fases de replicação viral.

Apesar dos efeitos benéficos inquestionáveis da TARVc para a saúde e bem-estar do doente infectado, as interações farmacológicas e desregulações metabólicas por ela induzidas a nível celular, podem ser responsáveis por alterações do metabolismo (como a diabetes e a dislipidemia) e da anátomo-morfologia (lipodistrofia) do indivíduo infectado. Estes distúrbios, além de aumentarem o risco de acidentes cardiovasculares (com consequente limitação da sobrevivência), provocam também alterações físicas inestéticas e evidentes que

causam grande desconforto e estigma social, levando por vezes à interrupção temporária ou mesmo ao abandono da terapia anti-retrovírica.

O objetivo deste trabalho é a revisão de artigos que abordem os efeitos secundários dos diferentes fármacos anti-retrovíricos usados na TARVc, tentando avaliar a relação entre o seu uso direto e o aparecimento de lipoatrofia, de lipohipertrofia, resistência à insulina, dislipidemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia) e o aumento do risco cardiovascular.

**Palavras-chave:** Vírus da Imunodeficiência Humana; SIDA; TARV; Lipoatrofia; Lipohipertrofia; Diabetes; Dislipidemia; Risco Cardiovascular.

## **Abstract**

Since its discovery in 1984, till nowadays, scientific knowledge about HIV (Human Immunodeficiency Virus) has been growing at great speed. Epidemiology, routes of transmission, cellular mechanisms of infection and replication, diagnosis, clinical consequences of the infection itself and treatment are fields for intense investigation.

Infecting and destroying the lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, HIV is the direct responsible for the continuous and growing immune weakness that the infected patient shows over the years. This immune weakness leads to a progressive decrease on the defense mechanisms against most pathogen agents, with inexorably progression to death. The development of the Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) changed the paradigm of the infection from a lethal to a chronic but controllable disease. This therapy is composed by a combination of the various drugs that belong to 5 major groups (Nucleoside Analog Reverse-Transcriptase Inhibitors, Non-nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors, Protease Inhibitors, Integrase Inhibitors and CCR5 inhibitors). Different groups have distinct ways of acting on the viric basic pathophysiology, blocking de multiples phases of the viral replication cycle.

Despite the health benefits of the HAART and the increased well-being of the HIV-infected patient, due to the interactions and deregulations that the drugs themselves induce at a cellular basis, causes metabolic (like diabetes or/and dyslipidemia) and anatomical (lipodystrophy) consequences. These disturbances, beyond increasing the cardiovascular risk of the patient to a higher life-threatening level, cause prominent physical changes, with great discomfort and social stigma, that can lead to a total failure of the anti-retroviral therapy.

This work reviews articles that approach the consequences of the varied drugs used in HAART, namely the relation between its direct use and the stigma of lipoatrophy, lipohipertrophy, insulin resistance, dislipidemia (hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia) and increase of the cardiovascular risk.

**Keywords:** Human Immunodeficiency Virus; AIDS; HAART; Lipoatrophy; Lipohypertrophy; Diabetes, Dyslipidemia ; Cardiovascular Risk.

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

ADN – ácido desoxirribonucleico

ARN – ácido ribonucleico

CDC – United States Centers for Disease Control and Prevention

ELISA – Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay

HAART - Highly Active AntiRetroviral Treatment

LGP – linfadenopatia generalizada persistente

PCR – polymerase chain reaction

RM – ressonância magnética

SIDA – síndrome da imunodeficiência adquirida

TC – tomografia computadorizada

TARVc – Terapêutica Anti-Retroviral Combinada de Alta Eficácia

RMN – Ressonância Magnética

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

Grupos Farmacológicos

II – Inibidor da Integrase

IP – Inibidor da Protease

ITIAN – Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo

ITINAN – Inibidor da Transcriptase Reversa Não-Análogo de Nucleosídeo

Fármacos

3TC – Lamivudina

FTC – Emtricitabina

ABC – Abacavir

IDV – Indanavir

ATZ – Atazanavir

LPV – Lopinavir

D4T – Estavudina

NFV – Nelfinavir

ddI – Didanosina

NVP – Nevirapina

DLV – Delavirdine

RTV – Ritonavir

DRV – Darunavir

SQV – Saquinavir

EFV – Efavirenze

TDF – Tenofovir

ETV – Etravirin

ZDV – Zidovudina

FPV – Fosamprenavir

RAL - Raltegravir



## **Introdução**

Os primeiros casos da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) são relatados pela primeira vez em Junho de 1981, quando o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), situado nos Estados Unidos da América, identificou grupos de pacientes apresentando infeções e neoplasias pouco usuais em indivíduos imunocompetentes, causadas por organismos oportunistas. Eram exemplos destas infeções e neoplasias a pneumonia por *Pneumocystis carinii* (actualmente denominado de *Pneumocystis jirovecii*) e o sarcoma de Kaposi, respectivamente. Análises profundas feitas neste grupo de doentes mostravam uma deficiência na resposta imune celular associada a uma diminuição notória das subpopulações de células T CD4<sup>+</sup>. Estudos epidemiológicos mostraram que a maioria dos homens inicialmente afligidos por esta doença eram homossexuais, mas rapidamente foram detetadas situações idênticas em hemofílicos, consumidores de drogas injetáveis (tanto do sexo masculino como feminino), mulheres heterossexuais companheiras de homens com SIDA e recém-nascidos filhos de mães portadoras. Em 1984 foi isolado o agente responsável pela síndrome, o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) pela equipa de investigadores Norte-Americana chefiada por De Gallo.

Embora os primeiros caso de doença tenham sido identificados nos EUA e posteriormente na Europa Ocidental, presume-se que o surto inicial tenha ocorrido na África subsariana, onde ainda hoje existe uma maior prevalência da infeção, chegando a perfazer 2/3 (22.5 milhões) de toda a população mundial afetada. Com um grande poder replicativo e uma capacidade infetante considerável, o vírus rapidamente se difundiu por todo o globo, gerando uma pandemia, com casos relatados em praticamente todos os países do globo. Os dados da UNAIDS (ONUSIDA) relativos a 2009 davam conta de um total de entre 31.4 a 35.3 milhões de infetados em todo o mundo, sendo 30.8 milhões adultos (dos quais 15.9 milhões mulheres) e 2.5 milhões crianças abaixo dos 15 anos. [1]

Só no ano de 2009, estima-se que um total de 2.6 milhões de pessoas tenham sido infetadas, das quais 370.000 foram crianças. Cerca de 97% das pessoas infetadas em 2009 residiam em países em vias de desenvolvimento. O número de mortes provocadas pela Sida situa-se à volta dos 1.8 milhões de pessoas/ano. A tabela 1 ilustra de um modo fidedigno os números atuais relativos à Sida, por todas as zonas do globo.

Nos últimos anos tem-se verificado um aumento gradativo da prevalência da infeção VIH por todo o mundo de acordo com os dados dos relatórios periódicos da UNAIDS. Por outro lado, estes mesmos dados mostram que o número de novos casos estão a diminuir, havendo neste momento menos 21 % de novos infetados em relação ao ano de 1997, onde se estima que tenha havido o pico da incidência da doença. Como se explica então o aumento do número de infetados, se o número de novos casos diminuiu ao longo dos anos? Este aparente paradoxo é facilmente explicado por uma razão: o recente desenvolvimento e expansão da Terapêutica Anti-Retrovívica Combinada de Alta Eficácia (TARVc) veio revolucionar o tratamento da infeção VIH, reduzindo drasticamente a mortalidade associada à infeção. Embora exista uma diminuição do número de novos infetados por ano, aumentou a esperança média de vida dos indivíduos portadores do vírus, o que leva a um aumento do número absoluto de indivíduos infetados com VIH em todo o mundo. (Figura 1)

No que respeita a Portugal, até ao final de 2010, existiam cerca de 40000 casos de infeção por VIH/SIDA, situados nos diferentes estádios de infecção. Mais especificamente, existiam cerca de 16370 casos de doentes com SIDA, dos quais 13279 (81.1%) eram do sexo masculino e 3090 (18.9%) do sexo feminino, sendo que 83 % de toda a população infetada se situava na faixa etária dos 20 e os 49 anos. [2]

Ainda que o subtipo prevalente seja o VIH-1, a epidemiologia da infeção VIH em Portugal reveste-se da particularidade de haver um maior número de casos de infeção pelo subtipo 2 (VIH-2) em comparação com outros países desenvolvidos, onde a infeção pelo

subtipo VIH-1 domina de modo absoluto os dados estatísticos sobre a incidência da infeção VIH/SIDA. Este facto deve-se à proximidade, tanto geográfica como de relacionamento histórico que Portugal manteve e ainda mantém com vários países Africanos, como a República da Guiné-Bissau e a República de Cabo Verde, territórios onde a prevalência do subtipo VIH-2 é superior à do subtipo VIH-1. A presença de soldados portugueses em território guineense durante a guerra colonial, a descolonização e a imigração para Portugal de elementos da população guineense e cabo-verdiana, são fatores que justificam o número de infetados por VIH-2 a residir em território nacional [3] em cerca de 513 casos, ou seja, 3.13% dos casos notificados de SIDA em Portugal até Dezembro de 2010. Os países próximos da República da Guiné-Bissau (Guiné-Equatorial, Gâmbia e Senegal) são também eles áreas endémicas privilegiadas do VIH-2.

**Adultos e Crianças Infectados em todo o mundo**

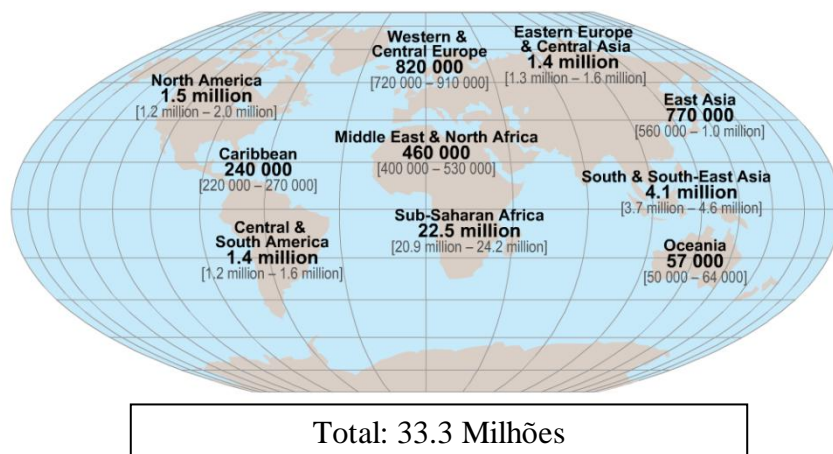


Figura 1: Número de infectados em todo o mundo e sua distribuição  
 Fonte: UNAIDS, *Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010*

	Adultos e Criança com VIH	Adultos e Crianças infectados de novo por VIH	Mortes provocadas por VIH
África Subsariana	22.5 Milhões	1.8 Milhões	1.3 Milhões
Norte e Este Africano	460 000	75 000	24 000
Sul e Sudeste Africano	4.1 Milhões	270 000	260 000
Este Asiático	770 000	82 000	36 000
América do Sul e Central	1.4 Milhões	92 000	58 000
Caraíbas	240 000	17 000	12 000
Europa do Leste e Ásia Central	1.4 Milhões	130 000	76 000
Europa Central	820 000	31 000	8500
América do Norte	1.5 Milhões	70 000	26 000
Oceânia	57 000	4500	1400
<b>TOTAL</b>	<b>33.3 Milhões</b>	<b>2.6 Milhões</b>	<b>1.8 Milhões</b>

Tabela 1: Dados regionais da distribuição VIH pelo mundo.  
 Fonte: UNAIDS, *Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010*

## **Objetivos**

Este artigo tem como objetivos principais:

1. Estudar a relação entre a utilização da Terapêutica Anti-Retroviral Combinada e as alterações físicas e metabólicas que ocorrem em alguns pacientes medicados;
2. Determinar o impacto destes efeitos adversos da TARVc na qualidade de vida e sobrevida dos doentes infetados VIH.

## **Métodos**

Para a realização deste trabalho foram consultados artigos científicos publicados e referenciados na MedLine/PubMed entre 2000 e 2011. Livros que abordem a temática revista, as revisões sobre o tema e as listas de referências de todos os artigos considerados relevantes foram também consultadas e revistas.

## Discussão

### i. O Vírus VIH

Pertencente à família dos *Retrovírus* (subfamília dos *lentivírus*), o Vírus da Imunodeficiência Humana é um vírus ARN de cadeia simples, com um aspeto icosaédrico e um diâmetro de 80 a 120 nm. O seu núcleo contém duas fitas de ARN, 10 a 50 cópias de enzima transcriptase inversa e integrase e outras duas cópias de tARN, conteúdo indispensável à replicação na célula hospedeira. Este núcleo é protegido por uma camada de proteínas e por uma camada dupla de lípidos, apresentando proteínas de ligação - glicoproteína 120 e proteína de fusão gp41, para permitir a invasão da célula T hospedeira através das suas moléculas CD4, presentes na superfície celular. [4]

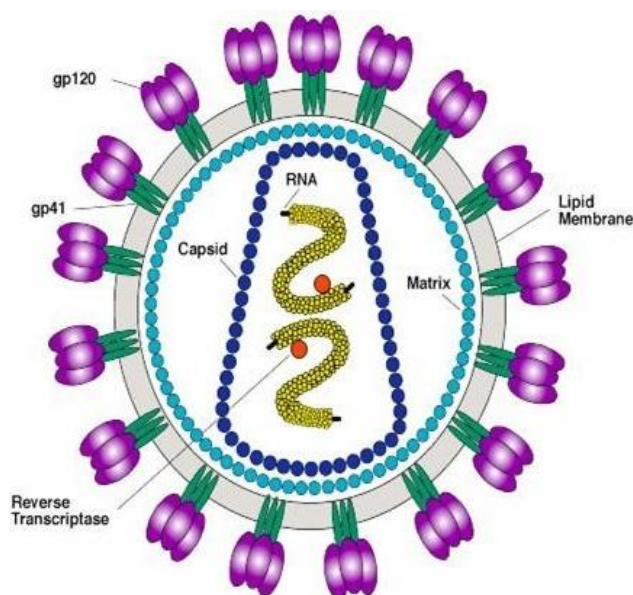


Figura 2: O Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)  
Fonte: [4]

Estão neste momento identificados dois subtipos distintos de VIH, o VIH-1 (e os seus grupos M, N, O, P e formas recombinantes entre grupos diferentes) e o grupo VIH-2 (divididos em grupo A, B, C, D, F e G). Esta diversidade de grupos, associada à

extraordinária capacidade de mutação génica do vírus leva a que, atualmente, ainda não tenha sido possível ser encontrada uma cura ou tenha sido desenvolvida uma vacina.

O VIH não constitui, por si só, causa directa da morte do hospedeiro infectado. A sua patógenese resulta dos efeitos deletérios quantitativos e qualitativos que o vírus provoca nas células linfocitárias T, mais especificamente no subgrupo destes linfócitos denominados de células T auxiliares, com funções importantes no sistema imunitário. Com a destruição de parte importante da população de células T auxiliares, o organismo infectado perde a sua capacidade de resposta imunológica, ficando sujeito às doenças oportunistas que serão as responsáveis directas da morte dos indivíduos infetados. Sem o auxílio de terapia medicamentosa, o curso desta doença infecciosa é habitualmente progressivo, resultando em morte ao fim de alguns anos.

## **ii. Ciclo replicativo do vírus**

O VIH não consegue subsistir, desenvolver, ou replicar-se por seus próprios meios no organismo humano. Pelo contrário, o vírus necessita de usar o sistema replicativo da célula humana para se poder multiplicar e aumentar de número. Pertencendo ao grupo dos retrovírus, tem uma característica particular para este efeito: a transcrição inversa do seu ARN em ADN proviral, usando para isso a enzima transcriptase inversa.

O processo infeccioso da célula T auxiliar tem o início através da ligação entre a proteína gp 120, existente na superfície vírica, à molécula CD4 da célula linfocitária auxiliar. De referir que esta molécula CD4 está também presente em macrófagos, monócitos e células de Langerhans, que podem também ser infetados pelo VIH. Esta ligação de alta afinidade tem o propósito de alterar a conformação inicial dessa mesma proteína gp 120, facilitando a acoplação de outros co-receptores do VIH à célula linfocitária, o CCR5 e CXCR4, permitindo a entrada do vírus na célula. Estes co-receptores são usados laboratorialmente como indicadores da afinidade do vírus à célula hospedeira. Após esta alteração configuracional da

molécula gp120 e da ligação dos co-receptores, existe a fusão entre o vírus e a membrana plasmática da célula linfocitária, processo mediado pela molécula gp 41, presente no invólucro viral. O ARN viral é assim libertado no citoplasma da célula T auxiliar, juntamente com um conjunto enzimático essencial à replicação vírica. Aqui, através da enzima transcriptase inversa, o ARN é transformado numa dupla fita de ADN proviral. A dupla fita tem assim a capacidade de “migrar” desde o citoplasma até ao núcleo da célula infetada e, através da enzima integrase, unir-se ao ADN celular sob a forma de introns. Após este processo de integração, a fração de ADN proviral integrada dá início a processos de transcrição, com formação de mARN, e por conseguinte adquire a capacidade de produzir proteínas e enzimas que permitam a formação de novos viriões. Este processo de integração genómica viral no genoma da célula infetada e a reconstituição de novas partículas víricas não ocorre de forma simples nem espontânea, sendo para tal necessário que existam fatores celulares e víricos que ativem a sua replicação. Em condições ideais, as proteínas e componentes víricos sofrem processos de glicosilação e fosforilação necessárias à montagem de novos viriões. Os vírus ficam assim prontos para serem excitados da célula T infetada, através da fusão com a sua camada lipídica, sendo este o último processo de replicação e maturação da partícula vírica e estando altamente dependente de uma outra enzima, a protease, que permite ao vírus adquirir o seu invólucro externo final, e assim poder lançar-se à busca de uma nova célula alvo. [5]

O estudo e conhecimento aprofundado deste processo replicativo permitiu desenvolver diferentes vias de ação farmacológica. Novas drogas com novos mecanismos de ação permitem inativar ou mesmo destruir enzimas fundamentais ao processo replicativo do vírus, como a transcriptase inversa e a protease, abrindo assim novas hipóteses no combate a esta infeção. Com as novas terapias, a destruição maciça dos linfócitos T é bloqueada e a formação de novas partículas virais é cessada, impedindo o ciclo replicativo do VIH.



**iii. Transmissão do vírus**

Estão identificadas atualmente três vias de transmissão e contaminação vírica: **1.** sexual (seja entre casais homossexuais ou heterossexuais), **2.** através de contacto entre sangue ou outros fluidos potencialmente infetantes (como o líquido céfalo-raquídeo) não-contaminados e sangue ou outro fluido contaminado, por via parentérica ou percutânea, **3.** via vertical, seja na via intra-uterina, seja por consequência do parto e da exposição do recém-nascido ao sangue materno, ou ainda através da amamentação do recém-nascido.

**iv. Processo de infeção VIH**

O processo infeccioso causa disfunção imune das células T linfocitárias e sua depleção continuada e crónica através de diversos mecanismos: 1. destruição direta dos linfócitos por ação do vírus; 2. aumento da eliminação por outras células imunes dos próprios linfócitos T infetados; e 3. “exaustão” celular da célula infetada com consequente apoptose.

Sabe-se atualmente que a via de transmissão mais frequente é a via sexual. Neste caso, a transmissão acontece por contacto entre fluidos infetados e as mucosas (especialmente mucosas ulceradas ou inflamadas) nomeadamente através da infeção das células de Langerhans aí presentes. A lâmina própria das mucosas atua aqui como um primeiro obstáculo à infeção, limitando o acesso do vírus às células de Langerhans. Ultrapassado este obstáculo físico, o vírus poderá infetar células linfocitárias T presentes na submucosa, iniciando nestas células o seu ciclo replicativo. Quando um linfócito infectado adquire uma taxa de reprodutibilidade superior a 1 (um linfócito infectado consegue infetar um ou mais linfócitos saudáveis), o organismo fica permanente e irreversivelmente infectado. A partir deste momento, o vírus invade estruturas linfóides mais complexas, contactando com um maior número de linfócitos T e aumento assim a sua taxa de infeção.

Caso a transmissão ocorra por via sanguínea, o vírus circula até encontrar o baço e o seu tecido linfóide, repetindo os mesmos mecanismos infecciosos já descrito atrás.

**v. Desenvolvimento clínico da infecção VIH**

A infecção VIH, embora complexa e de evolução imprevisível em cada indivíduo, apresenta processos semelhantes e globais, podendo assim ser dividida em três fases essenciais: 1. A *primo-infecção*, também conhecida por infecção vírica aguda, surge entre 2 a 4 semanas pós infecção, apresentando-se com um quadro viral agudo:

Principais Sinais e Sintomas relacionados com infecção aguda por VIH-1:

<b>Sinais e Sintomas</b>	<b>Frequência (%)</b>
Febre	96
Linfadenopatia	74
Faringite	70
Exantema	70
Mialgia/artralgia	54
Trombocitopenia	45
Leucopenia	38
Diarreia	32
Cefaleia	32
Náuseas e vômitos	27
Elevação das transaminases	21
Hepatoesplenomegalia	14
Candidíase oral	12

Tabela 2: Sinais e sintomas associados à infecção viral aguda

Nesta fase, apesar de haver uma carga vírica aumentada devido à replicação intensa do vírus VIH, não existe habitualmente uma imunodepressão com as complicações graves que lhe estão associadas, pelo que dificilmente o paciente relaciona este “síndrome gripal” com a possibilidade de estar infectado. O vírus já se encontra presente nas secreções, podendo ser

transmitido por via sexual, sanguínea, vertical ou durante a amamentação. Laboratorialmente, em resposta à infecção, há um aumento do número de linfócitos T CD8<sup>+</sup>, que provoca uma diminuição abrupta da contagem vírica no sangue, mas que é incapaz de erradicar completamente o vírus do organismo; 2. *Infeção crónica Assintomática*, que se inicia cerca de 6 semanas após o contágio inicial e que pode durar entre 2 a 5 anos. Aqui há uma diminuição contínua da subpopulação linfocitária T auxiliar e um aumento correspondente da carga vírica sanguínea, associada a uma replicação intensa do vírus no tecido linfóide (resultando em linfadenopatias generalizadas). Existe, inicialmente, um certo equilíbrio entre a população CD4<sup>+</sup> e o vírus, até que o último suplanta a resposta imunitária e o indivíduo começa a apresentar sintomas constitucionais (caquexia) e manifestações clínicas sugestivas de imunodeficiência – candidíase, infeções herpéticas recorrentes. 3. *Fase sintomática, fase terminal, ou SIDA propriamente dita*, em que há uma depleção acentuada dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> ao mesmo tempo que existe um aumento contínuo (iniciado já na fase de infeção crónica assintomática) da virémia, associado à replicação vírica em tecido linfóide, havendo uma completa destruição de toda a sua arquitetura, comprovada por estudos histológicos. Nesta fase, se o doente infectado não tiver auxílio da terapêutica anti-retrovírica, a capacidade de resposta imune torna-se quase nula e conseqüentemente a pessoa fica altamente vulnerável a infeções oportunistas – pneumonia, meningite, encefalite, gastroenterite, retinite, tuberculose - e à ocorrência de neoplasias incomuns – Sarcoma de Kaposi, Linfoma Não-Hodgkin.[5] Sem terapia anti-retrovírica adequada, 98 % dos doentes infectados irão desenvolver SIDA 10 a 15 anos após a infeção primária, acabando por morrer no ano seguinte.[6]

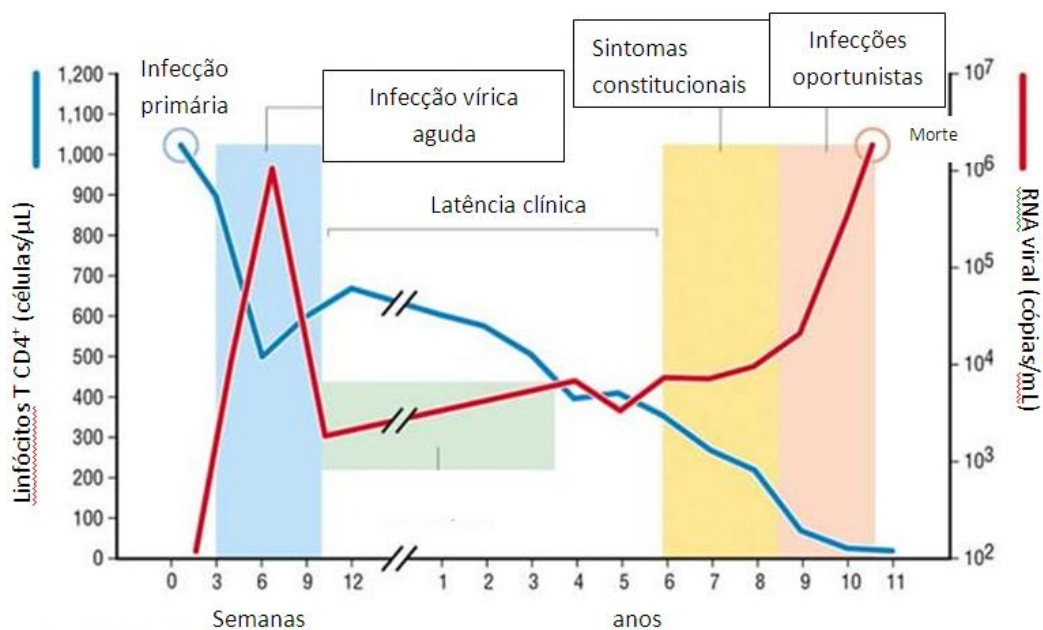


Gráfico 1: Desenvolvimento clínico da infecção por VIH

Como se pode observar, a infecção VIH é crónica, sendo que é impossível obter a eliminação do vírus em todos os tecidos dos organismos infetados. Este facto acontece por três mecanismos distintos: 1. replicação viral persistente; 2. evasão do controle ao sistema imune e 3. existência de reservatórios de células infetadas (“santuários”) menos sensíveis à ação dos fármacos anti-retrovíricos.

**vi. Estadiamento da doença**

Atualmente são usados dois parâmetros conjuntamente para categorizar e classificar os indivíduos infetados: **1.** as afeções clínicas associadas à infecção VIH e **2.** a contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup>:

	Categoria Clínica		
	A	B	C
Contagem T CD4 <sup>+</sup>	Assintomático ou LGP ou Infecção Aguda	Sintomático não A e não C	Condição indicadora de SIDA
≥500 cel/mm <sup>3</sup>	A1	B1	C1
200 – 499 cel/mm <sup>3</sup>	A2	B2	C2
<200 cel/mm <sup>3</sup>	A3	B3	C3

Tabela 3: Classificação clínica da infecção VIH

Para pertencer ao grupo A, o indivíduo infectado (com mais de 13 anos) tem de apresentar pelo menos uma das condições seguintes: estar assintomático; linfadenopatia generalizada persistente; infecção aguda primária (sinais e sintomas descritos na tabela 2) ou história de infecção aguda pelo VIH.

Os indivíduos pertencentes ao grupo B (com mais de 13 anos) apresentam as seguintes condições decorrentes do estado de falência imune causada pela infecção, ou que o tratamento destas condições foi influenciado negativamente pela co-existência de infecção VIH: angiomatose bacilar; candidose orofaríngea, candidose vulvovaginal persistente; displasia do colo útero; febre ou diarreia com mais de um mês de evolução; leucoplasia pilosa oral; Herpes-Zoster em dois dermatomas diferentes; púrpura trombocitopénica idiopática; listeriose, doença inflamatória pélvica; neuropatia periférica.

Para pertencer ao grupo C, o doente necessita de ter uma das seguintes condições definidoras de SIDA: candidose das vias respiratórias inferiores; candidose esofágica; cancro do colo útero invasivo; coccidiomicose disseminada ou extra-pulmonar; criptosporidiose

extrapulmonar ou intestinal crônica; doença por citomegalovírus; encefalopatia com exclusão de outra causa que não a infecção por vírus VIH; herpes simples com mais de um mês de duração; histoplasmose disseminada; isosporose crônica; Sarcoma de Kaposi, linfoma de Burkitt; linfoma cerebral primário; linfoma Não-Hodgkin; infecção extra-pulmonar ou sistêmica por *Mycobacterium avium* complex ou *M. kasasii*); infecção pulmonar ou extra-pulmonar por *M. tuberculosis* ; pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*; leucoencefalopatia multifocal progressiva; septicemia recorrente por *Salmonella enteritidis*; toxoplasmose cerebral.

Qualquer indivíduo classificado num determinado estágio não pode ser reclassificado como pertencente a um estágio menos grave.

. Esta classificação tem como propósito maior ser um auxílio ao tratamento de dados epidemiológicos da infecção VIH/SIDA, não devendo ser usada pelo clínico como um indicador ou definidor restrito do estado atual do paciente, ou do tratamento a preconizar.

#### **vii. Diagnóstico da infecção**

Para haver um diagnóstico correto da infecção VIH é necessário encontrar na amostra biológica, a presença de anticorpos anti-VIH ou a existência específica do vírus ou de algum dos seus componentes (nomeadamente antigénios), que podem ser encontrados entre 3 a 12 semanas após o contágio.

Atualmente, os testes de rastreio da infecção VIH são bastante fiáveis. O teste padrão de rastreio da infecção é o teste de ELISA, ou imunoensaio enzimático, que tem uma sensibilidade superior a 99,5 %. Os novos testes, que podem ser usados na verificação da infecção tanto pelo subtipo VIH-1 como para o VIH-2, detetam a presença de anticorpos anti-VIH e do seu antígeno p24. São técnicas laboratoriais com alta sensibilidade (grande capacidade de detetar a presença do vírus quando a pessoa está realmente infetada,) mas com algum risco de ocorrência de falsos positivos, muito embora os testes atuais tenham já uma

maior especificidade que os inicialmente utilizados. Estes falsos positivos são consequência da existência de auto-anticorpos, infecções virais agudas concomitantes, doença hepática ou existência de anticorpos contra antígenos classe II. Por esta razão, qualquer imunoenensaio enzimático que resulte positivo ou inconclusivo, tem de ser confirmado por outro método laboratorial mais específico, como é o Western Blot. Com este método, é comparado um padrão previamente conhecido como positivo para a infeção por VIH com o padrão da amostra. Para um teste ser considerado positivo, é necessário que pelo menos duas das três faixas representativas da aglutinação entre os antigenos p24, gp41 e gp 120/60 sejam coincidentes entre os dois testes. Ainda assim, o Western Blot pode cursar com resultados indeterminados, sendo necessário repetir este teste serológico com um intervalo de 3 meses. Para melhor compreensão dos passos a seguir, e apresentado um algoritmo:

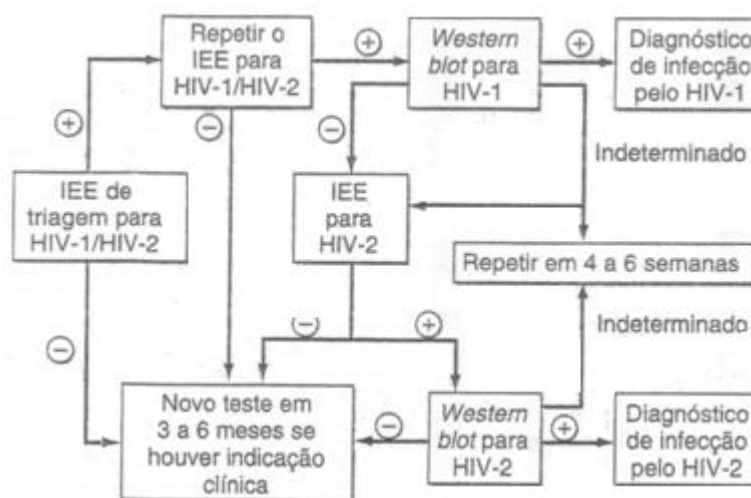


Figura 3: Algoritmo para o uso de testes serológicos no diagnóstico da infeção VIH.  
Fonte:[5]

Caso este algoritmo não permita concluir com certeza da existência (ou não) da infeção pelo VIH, poderá optar-se por técnicas de deteção direta do VIH. Pode ser usado um teste de deteção do antígeno p24 dissociado de imunocomplexos, um teste de deteção do

RNA VIH por PCR, do RNA VIH com teste bDNA ou, finalmente, medição dos níveis de RNA VIH por NucliSens.

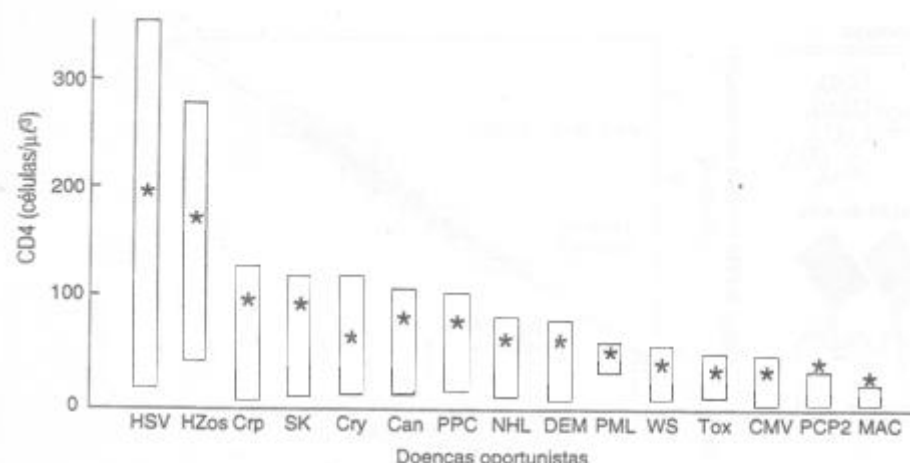
Estas técnicas, além da capacidade na identificação da infecção, são um importante auxílio na monitorização da resposta à terapêutica TARVc.

### **viii. Monitorização laboratorial**

A prática clínica permitiu, ao longo dos anos, relacionar diretamente o estado geral do doente infectado, a sua capacidade imunológica e a capacidade de sobrevida com os níveis séricos das células T CD4<sup>+</sup> e a carga vírica do VIH. Estes parâmetros são, atualmente, utilizados para monitorizar a evolução do doente infectado e a resposta à TARVc.

A contagem total das células T CD4<sup>+</sup> está diretamente relacionada com a capacidade imunológica do doente infectado. São várias as afeções capazes de provocar danos ao organismo humano, com aumento da sua prevalência e gravidade consoante maior o grau de imunossupressão do indivíduo. A relação entre os diversos estados de depressão imunológica (observável pelo decréscimo na contagem de linfócitos T CD4) e o aparecimento de específicas infeções oportunistas é observável pelo gráfico seguinte:





**Gráfico 2: Relação entre a contagem de células T CD4<sup>+</sup> e o desenvolvimento de doenças oportunistas.** As barras representam as contagens de linfócitos T CD4<sup>+</sup> entre os quais são passíveis de ocorrer as infeções correspondentes; a média pelo asterisco. HSV – Herpes Simples Virus, *Hzos* – Hepes-Zoster, *Crp* – Criptosporidiose, *SK* – Sarcoma de Kaposi, *Cry* – Meningite Criptocócica, *Can* – Esofagite por Candida, *PPC* – Pneumonia primária por *Pneumocystis jiroveci*, *NHL* – Linfoma Não-Hodgkin, *DEM* – Complexo Demencial por SIDA, *PML* – Leucoencefalopatia multifocal progressiva, *WS* – Síndrome de Emaciação, *Tox* - Encefalite por *Toxoplasma gondii*, *CMV* – Infeção por Citomegalovírus, *PCP2* - Pneumonia recidivante por *Pneumocystis jiroveci* *MAC* – Bacteriemia por *Mycobacterium avium*.

Fonte: [5]

Contagens de linfócitos T CD4<sup>+</sup> inferiores a 400 células CD4<sup>+</sup>/mL estão associadas a um aumento do risco de contrair uma doença oportunista e conseqüentemente a um maior risco de mortalidade. Segundo as normas internacionais mais recentes, quando a contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> descer abaixo de 350/ml, deverá ser iniciada TARVc nos doentes infetados VIH, mesmo que assintomáticos. Esta, de um modo geral, consegue um aumento de 50-150 células/ml no primeiro semestre, indo até um aumento de entre 50 e 200 células/ml nos anos subsequentes, [7] reduzindo drasticamente a probabilidade de o indivíduo infectado vir a padecer de infeções oportunistas.

Se a contagem de linfócitos é o indicador clínico mais importante do estado imunitário atual do doente, a quantificação do ARN viral tem importância relevante pelo facto de ser o indicador principal da resposta da infeção à terapêutica anti-retrovírica e pelo seu valor

prognóstico no que diz respeito ao risco de evolução para SIDA. A valores mais elevados de virémia correspondem probabilidades agravadas de evolução mais rápida para estágios terminais de infeção.

Com a introdução da TARV, deixou de ser somente necessário fazer uma monitorização do doente ao longo do tempo de infeção. Começou a ser necessário encontrar testes que informassem sobre a sensibilidade do VIH aos vários tipos de fármacos anti-retrovíricos. Os testes de resistência do VIH à TARV podem ser feitos por uma abordagem genotípica (preferida no centros de estudo atuais), em que se compara o genótipo do vírus colhido do doente infectado com o genótipo de vírus em que os perfis de resistência aos vários fármacos anti-retrovíricos são já conhecidos. Esta análise permite orientar as opções terapêuticas no tratamento. Outra via de abordagem é a fenotípica, que permite comparar a atividade das enzimas transcriptase inversa e da protease do vírus do portador infectado *in vivo*, com a atividade das mesmas enzimas também do vírus do portador afetado, mas num ambiente experimental com aplicação dos diferentes fármacos anti-retrovíricos. Isto permite saber quais as drogas a que o vírus é mais suscetível. Estes testes podem ser usados tanto na escolha da TARV para doentes *naive*, como para fazer uma nova seleção de fármacos em que a terapêutica prévia tenha falhado.

## TARV<sub>c</sub> (Terapia Anti-Retrovívica Combinada)

### **i. Introdução**

Desde que foi descoberto, há 28 anos, até aos dias atuais, a perspetiva clínica sobre o VIH mudou abruptamente. O que era inicialmente uma patologia sem tratamento e inevitavelmente conducente à morte, passou a uma doença crónica, passível de ser controlada, que permite ao indivíduo afetado levar uma vida normal, com baixo risco de infeções oportunistas responsáveis por uma morte precoce e dolorosa. O principal fator responsável por esta modificação na evolução clínica da infeção VIH foi a introdução da TARV<sub>c</sub>.

Esta terapia deu os seus primeiros passos em 1985, quando foi desenvolvido o primeiro anti-retrovívico, a Zidovudina (ZDV), um ITIAN. A introdução deste fármaco e a descoberta de outras moléculas ativas na supressão da replicação vírica vieram permitir, no início do século XX, à introdução de uma terapia associada dupla entre os fármacos deste grupo. Os estudos entretanto iniciados visaram obter um maior conhecimento sobre toda a estrutura e processo replicativo víricos, conhecimento este que possibilitou o desenvolvimento de outros grupos de fármacos, com atuação nos diferentes estágios do processo infeccioso do vírus. Atualmente existem três grupos de fármacos fulcrais no tratamento da infeção VIH/SIDA: Os ITIAN, os ITINAN e os IP. Outros grupos de fármacos estão também já licenciados, começando a ser usados como rotina (mas não como primeira linha) no tratamento desta infeção: Antagonistas dos Co-receptores CCR5, Inibidores da Entrada e os Inibidores da Integrase. A exceção é feita ao Inibidor da Integrase Raltegravir, que poderá ser usado como primeira linha no tratamento da infeção VIH.

**ii. Grupos farmacológicos**

*Inibidores da Transcriptase Inversa Análogos de Nucleosídeos/nucleotídeos (ITIAN)*

Tal como foi referido anteriormente, a enzima transcriptase inversa é fundamental para o processo inicial da infeção das “células alvo”. Por este motivo, foi no desenvolvimento de um mecanismo inibitório à sua atuação que se iniciaram as primeiras pesquisas em fármacos anti-retrovíricos, culminando em 1985 com a descoberta da ZDV, que em 1987 foi aprovada. Hoje em dia, estão aprovados 7 fármacos desta classe: ZDV, ddI, d4T, 3TC, ABC, FTC (nucleosídeos) e o TDF (nucleotídeo). Dentro destes grupos, há a referir que a ZDV e o d4T são fármacos análogos da timidina, acarretando um maior risco de efeitos secundários sobre os perfis metabólicos dos doentes submetidos a esta terapia.

Este grupo, além de atuar sobre a enzima transcriptase inversa, tem ainda influência sobre outras reações enzimáticas envolvendo o ADN celular e, mais especificamente, os mecanismos mitocondriais de produção energética, que podem levar a efeitos colaterais altamente prejudiciais ao organismo.

*Inibidores da Transcriptase Inversa Não Análogos de Nucleosídeos (ITINAN)*

Dentro deste grupo farmacológico encontram-se aprovados 4 fármacos: NVP, EFV, DLV e a Etravirina. Estes dois últimos não são usados atualmente como primeira linha no tratamento anti-retrovírico. Tal como o grupo anterior, este grupo farmacológico atua sobre a enzima transcriptase inversa, inibindo-a e bloqueando assim a replicação viral. Ao contrário dos ITIAN, tem a particularidade de apenas ter ação sobre a enzima transcriptase inversa do VIH-1, não atuando sobre outras enzimas influentes nos processos celulares. Deste modo, não causa transtornos metabólicos tão severos como os que são encontrados com o uso dos inibidores nucleosídeos/nucleotídeos, oferecendo um maior perfil de segurança aquando

da sua escolha. No entanto, e por ser tão específico para a enzima transcriptase inversa do VIH-1, este grupo farmacológico não exerce qualquer efeito sobre a infeção pelo VIH-2.

#### *Inibidores da Protease (IP)*

Outro mecanismo essencial à formação final de novos viriões é a cisão das longas fitas proteicas presentes no citoplasma celular, em cadeias mais ou menos curtas, de forma a reconstruir os componentes de novas partículas “víricas-filhas”. Este passo é mediado pela protease codificada também pelo ADN viral, podendo esta enzima ser alvo de processos inibitórios através do uso de 8 fármacos principais: SQV, IDV, NFV, FPV, LPV, ATZ e DRV.

Todos estes fármacos apresentados são usados associados a uma baixa dosagem de um outro IP, o RTV. O RTV funciona então como potenciador do fármaco ao qual está associado. Como é usado em doses muito baixas, o risco de poder causar efeitos secundários indesejáveis é grandemente minimizado.

#### *Inibidores da Integrase (II's)*

Aprovado e introduzido em 2007, o Raltegravir é o único membro deste grupo a ser usado correntemente, e como primeira linha, no tratamento da infeção VIH. Eficaz contra os sub-tipos VIH-1 e VIH-2, é usado mesmo em estirpes altamente resistentes à ação dos fármacos pertencentes aos outros grupos e que são utilizados há mais tempo na terapêutica anti-retrovírica.

Provavelmente muito em breve irá surgir uma nova molécula com o mesmo mecanismo de ação do Raltegravir, e que parece muito promissora no tratamento da infeção do VIH.

**iii. Quando, Quem e Como iniciar a terapêutica**

O objetivo principal da terapia anti-retrovírica é reprimir a replicação vírica do VIH e, por consequência, preservar a função imune o maior tempo possível. Com a supressão virológica poderá ocorrer uma recuperação do sistema imunitário do hospedeiro, o que conduz a um aumento da capacidade do organismo infectado de impedir o aparecimento de infeções oportunistas e de outras comorbilidades. A redução da virémia VIH para níveis indetetáveis parece diminuir também a possibilidade de transmissão inter-humana.

Em Outubro de 2011 foram desenvolvidas e publicadas novas recomendações pelo *European AIDS Clinical Society* respetivamente à aplicação da terapia anti-retrovírica. Assim, é preconizado que:

1. Doente **Sintomático** (doença oportunista definidora de SIDA ou sintomas relacionados com a própria infeção VIH – grupos B e C da classificação CDC) independentemente da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> - Iniciar TARVc
2. Doente **Assintomático**:
  - <350 Células T CD4<sup>+</sup>/μL – Iniciar TARVc
  - 350 – 500 Células T CD4<sup>+</sup>/μL – Considerar TARVc
  - > 500 Células T CD4<sup>+</sup>/μL – Deferir início de TARVc
3. - Condições possivelmente associadas à infeção VIH não pertencentes aos grupo B e C da CDC (doença hepática, linfoma de Hodgkin, neoplasias associadas ao VIH, prejuízo neurocognitivo associado ao VIH) independentemente da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> - Iniciar TARVc
- Condições possivelmente associadas à infeção VIH não pertencentes aos grupo B e C da CDC (neoplasias não definidoras de SIDA sob tratamento de quimioterapia ou radioterapia, doenças auto-imunes, alto risco ou história de doença cardiovascular) – Considerar TARVc

4. Grávida (independentemente da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>) – Iniciar TARVc
5. Infecção VIH primária (independentemente da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>) – Considerar TARVc
6. Hepatites víricas crónicas
  - HBV sob terapia Anti-HBV (independentemente da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>) – Iniciar TARVc
  - HBV não necessitando de terapia anti-HBV: se entre 350 – 500 Células T CD4<sup>+</sup>/μL – Iniciar TARVc; Se > 500 Células T CD4<sup>+</sup>/μL – Diferir TARVc
  - HCV sob terapia anti-HCV: entre 350 – 500 Células T CD4<sup>+</sup>/μL – Iniciar TARVc; Se >500 Células T CD4<sup>+</sup>/μL – Diferir TARVc
  - HCV sem possibilidade de terapia anti-HCV: entre 350 – 500 Células T CD4<sup>+</sup>/μL – Iniciar TARVc; Se >500 Células T CD4<sup>+</sup>/μL – Considerar TARVc

**Todos os doentes, qualquer que seja a sua condição, com contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> < 350 /μL devem ser submetidos a terapia TARVc.**

Anos de experiência clínica levaram à conclusão de que monoterapia não deve nunca ser usada para o controle da infeção VIH, pelo seu alto e rápido risco de causar resistência aos fármacos em uso. Pelo contrário, as recomendações atuais aconselham o uso de terapia de combinação tripla, com regimes que aliem o uso de dois ITIAN associados a um ITINAN ou a um IP (potenciado pelo RTV). Estas recomendações foram também revistas, formalizando escolha de terapias ótimas e as suas alternativas a aplicar aos pacientes indicados anteriormente:

1 ITRNAN  
+  
2 ITIAN

### Terapia ótima

- a) EFV + ABC/3TC ou TDF/FTC
- b) NVP + TDF/FTC
- c) ATV/r + ABC/3TC ou TDF/FTC
- d) DRV/r + ABC/3TC ou TDF/FTC
- e) LPV/r + ABC/3TC ou TDF/FTC
- f) RAL + TDF/FTC

1 IP  
+  
2 ITIAN

### Terapia alternativa

- a) IP's alternativos: SQV/r ou FPV/r
- b) ITIAN's alternativos: TDF/3TC ou ZDV/3TC ou ddi/3TC ou ddi/FTC

A seleção destes regimes não deve ser feito de modo rígido, mas antes deve obedecer a uma avaliação clínica a ser individualizada para cada caso, tendo em conta fatores como: 1) comorbilidades do paciente (doença cardiovascular, doença hepática, perfil psiquiátrico e dependência de drogas), 2) os efeitos adversos potenciais das drogas respetivas de cada regime; 3) interações potenciais entre os fármacos a aplicar e outras drogas que o paciente possa utilizar; 4) existência ou não de gravidez; 5) os resultados dos testes genotípicos de resistência aos fármacos; 6) o sexo; 7) a contagem T CD4<sup>+</sup> prévia ao tratamento se a terapêutica de escolha for a NVP (ITINAN); 8) a existência do alelo HLA-B\*5701 se uma opção de tratamento for o ABC (ITIAN) e 9) o potencial do paciente em aderir ao tratamento preconizado. Após a escolha e instituição do tratamento, é recomendado a monitorização dos níveis plasmáticos de ARN viral, que deverão ser inferiores a 50 cópias/ml ao fim de 6 meses de terapêutica. Deve simultaneamente haver um aumento de entre 100 a 150 µ/L na contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>. Caso estes valores não sejam alcançados, é sugestivo que o tratamento



esteja em falência, devendo o clínico ponderar o uso de um esquema alternativo após exclusão de fatores como a não adesão por parte do doente.

Atualmente os testes de genotipagem, fenotipagem e resistência vírica permitem ao clínico saber antes de iniciar a terapêutica, qual o regime mais apropriado a oferecer ao doente infectado, ou melhor, qual o regime e quais os fármacos em relação aos quais já existirão resistências do vírus infectante. Com estes procedimentos, procura-se evitar a falência terapêutica, ou, caso esta esteja em curso, alterar o mais rapidamente possível os esquemas a usar. Há, no entanto, o problema da toxicidade farmacológica associado ao uso dos fármacos anti-retrovíricos e dos seus efeitos diretos sobre todo o metabolismo quer dos diferentes órgãos que compõem o organismo, quer do próprio sistema celular. Embora exista já estudos específicos que relacionem com elevado grau de certeza o aparecimento de determinadas alterações metabólicas e físicas com fármacos específicos, ainda hoje é impossível ao clínico antecipar qual a suscetibilidade de cada indivíduo e qual a resposta do organismo à toma de certos fármacos anti-retrovíricos. Estes efeitos adversos, consequentes à toma medicamentosa, podem levar à interrupção voluntária da terapêutica instituída de livre vontade por parte do doente, ou podem mesmo, em casos mais graves, levar a alterações endócrinas e metabólicas com aumento do risco de morbidade e mortalidade do doente infectado. É necessária uma monitorização contínua dos doentes que iniciam terapêutica anti-retrovírica por parte dos seus médicos-assistentes. Só desta forma se conseguirá detetar precocemente qualquer efeito indesejável da medicação quer a nível clínico, quer a nível analítico ou mesmo imagiológico. É necessário um acompanhamento contínuo, por parte do clínico, do estado do doente submetido a terapêutica, fazendo um acompanhamento de todas as alterações que possam ser relatadas ou observadas quer analiticamente ou imagiologicamente.

## **Consequências da terapia TARV**

Antes da década de 90, o acompanhamento do doente infectado tinha como objetivos principais a prevenção e tratamento das doenças relacionadas com a intensa e grave imunossupressão associada à infecção VIH, nomeadamente das infeções oportunistas e das neoplasias que cursavam com altas taxas de mortalidade. A introdução da terapia usando combinações de diferentes classes de fármacos anti-retrovíricos veio aumentar em larga escala a sobrevivência dos doentes infectados e reduzir a mortalidade e a morbilidade decorrente da infecção VIH/SIDA.

Os doentes passaram a viver mais e com melhor qualidade de vida; no entanto, o acompanhamento contínuo dos doentes infectados sujeitos a terapia, veio revelar algo inesperado e que, a médio/longo prazo, levou vários pacientes a desistir da medicação: alterações físicas (lipodistrofia) e metabólicas, capazes de colocar em risco a vida destes mesmos pacientes. Estes efeitos adversos, consequência da toxicidade farmacológica e da interação entre os fármacos usados e o metabolismo celular básico, conduziram ao aparecimento de uma nova entidade nosológica associada à infecção VIH, que se designou **Síndrome lipodistrófica**.

### **i) Alterações corporais.**

Afetando exclusivamente os doentes sob terapêutica anti-retrovírica [8], a lipodistrofia, como o nome indica, é uma alteração da estrutura, da arquitetura e da distribuição normal da gordura existente no corpo humano. Em doentes sujeitos à TARVc, estas alterações corporais são clinicamente identificáveis por duas formas de apresentação: lipoatrofia periférica e lipohipertrofia central. Uma definição de lipodistrofia, correta e globalmente aceite por toda a comunidade científica ainda não é consensual, o que leva à existência de valores completamente díspares entre os diversos estudos efetuados sobre a

prevalência desta afeção na população infetada, com variações situadas entre os 2 e os 84%. O diagnóstico é feito através de considerações observacionais por parte dos clínicos envolvidos no processo terapêutico, das análises dos resultados obtidos com “dual-energy x-ray absorptiometry” em medições da gordura dos membros, ou resultados obtidos através de TAC ou RMN no estudo de gordura abdominal (figura 4). A redistribuição da gordura está relacionada ainda com o sexo, a idade, raça, a duração da infeção, o estágio inicial aquando o início da terapêutica, ou mesmo o tipo de terapêutica instituída. Tantas variáveis usadas no estudo da lipodistrofia não permitem ainda obter uma definição correta e assertiva da mesma.

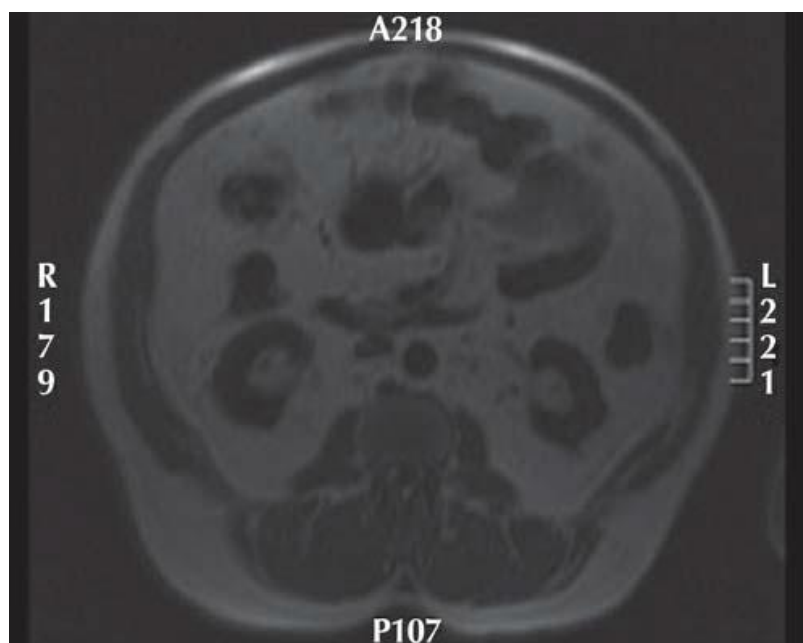


Figura 4: RMN abdominal de um doente com aumento da gordura abdominal. É observável a deposição de gordura em redor do omento.

Fonte: [89]

Os estigmas da lipoatrofia e da lipohipertrofia podem ocorrer conjuntamente num mesmo indivíduo ou separadamente [9] [10], Os estudos atuais tanto referem uma diferente fisiopatogenia no desenvolvimento de cada uma das afeções [11] [13], como vias comuns a ambas as alterações. [12] Uma revisão aprofundada dos mecanismos de origem das alterações a nível da gordura corporal será abordada um pouco mais á frente neste trabalho.

A lipoatrofia manifesta-se clinicamente pela perda de gordura subcutânea, sendo melhor identificável em localizações periféricas como os membros inferiores e superiores (onde é possível observar a proeminência de veias, tendões e estruturas ósseas locais), as nádegas e as regiões peribucal, periorbital e temporal da face. Apenas quando 30% da gordura subcutânea é perdida é que esta se torna evidente clinicamente [12]. A sua prevalência entre os doentes infetados submetidos a terapia TARVc, varia entre os 13 e 38 % [11]. (Figura 5)

Os estudos mais recentes associam o estigma da lipoatrofia com o uso directo dos ITIAN. [14]. Dentro deste grupo de anti-retrovíricos, são mais usados no tratamento da infeção VIH/SIDA em países desenvolvidos os seguintes: ABC, ddI (atualmente pouco utilizado), 3TC, TDF e o FTC (Inibidores análogos dos nucleosidos não-análogos da Timidina) e ainda o d4T e a ZDV (Inibidores análogos dos nucleosidos análogos da Timidina). Estes últimos (ZDV e d4T) têm maior relação com o aparecimento da lipoatrofia que o grupo dos não-análogos da Timidina [11]. De facto, vários estudos demonstram que doentes com lipoatrofia severa parecem melhorar quando há substituição de um análogo da Timidina para o TDF ou para ABC [15][16][17]. Comparando os dois fármacos análogos da Timidina, estudos antigos indicavam uma maior capacidade por parte do d4T em induzir a atrofia da gordura subcutânea [18], mas investigações mais recentes mostram que tanto a ZDV como o d4T têm uma responsabilidade semelhante na indução desse fenómeno. [14] Comparando os fármacos não-análogos da Timidina, diferentes estudos mostram uma relativa inocuidade por parte do ABC, do 3TC do TDF e do FTC na indução de lipoatrofia, mas mais recentemente o ddI é apontado como tendo um papel importante no seu aparecimento [11].

Numa perspetiva clínica e objetiva está definido que, para prevenir ou mesmo tentar reverter uma lipoatrofia existente, é necessário mudar o tratamento baseado tanto em ZDV como em d4T para um outro ITIAN com menor toxicidade dando preferência ao uso de ABC; 3TC, TDF e FTC (em detrimento do ddI).

Em relação aos fármacos pertencentes ao grupo dos IP's, há estudos que não relacionam seu uso e o estigma lipoatrófico [19], havendo outros que os associam (à exceção do ATV) ao aparecimento da lipoatrofia, ainda que numa extensão muito menor que a referida para os ITIAN [20]. Há contudo um efeito mais profundo na lipoatrofia quando um IP é usado em junção com um ITIAN, em comparação à toma de um ITIAN sem o uso de terapia de IP concomitante, o que nos leva a supor que os IP, mais que um efeito direto e indutor de lipoatrofia, têm um efeito sinérgico e potenciador dos efeitos dos ITIAN, devendo o clínico estar atento a este risco. De salientar que as combinações ITIAN com IP potenciado continuam a ser recomendadas como de “primeira linha”, nomeadamente com o uso do DRV/r. No que respeita aos ITIAN, não parece haver um contributo destes para o aparecimento do estigma lipoatrófico. [21]

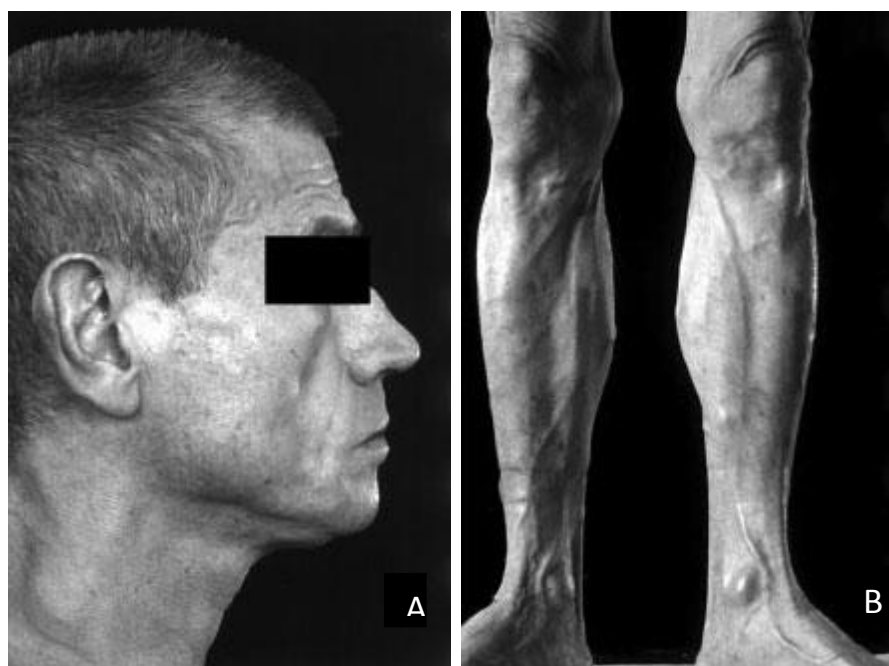


Figura 5 - **A:** Lipoatrofia dos músculos da face, nomeadamente das regiões peribucal, periorbital e temporal  
**B:** Lipoatrofia periférica, com perda da gordura subcutânea nas extremidades, com proeminência das veias e dos tendões.

Fonte:[111]

Associada ou manifestando-se independentemente à lipoatrofia, a lipohipertrofia manifesta-se fisicamente por um aumento da deposição de gordura visceral na área abdominal

central, acumulação de gordura na região cervical inferior e posterior (dando origem ao aspeto designado por “dorso de búfalo” altamente característico), região cervical anterior, região supra-púbica, e frequentemente, deposição de gordura nas mamas tanto dos indivíduos do sexo masculino como no sexo feminino. O diagnóstico da lipodistrofia é feito com base no exame físico e através de análise dos resultados obtidos por exames imagiológicos, nomeadamente a TAC e a RMN.



Figura 6 - **A**: Deposição visceral de gordura  
**B**: Acumulação de gordura na região dorsocervical (“dorso de búfalo”)

Fonte: [11]

Até ao momento não foram encontradas relações entre os ITIAN e os ITINAN e o fenómeno da lipohipertrofia, o qual aparece relacionado sobretudo com o uso de IP's [22]. Em oposto aos ITIAN, onde diferentes fármacos parecem ter diferentes influências sobre o fenómeno da lipoatrofia, no que respeita aos IP não existe diferença entre o fármaco utilizado e a incidência do fenómeno lipohipertrófico. [23] [24][25]

Em relação ao Raltegravir, não parece haver relevância estatística entre o seu uso e o estigma da lipodistrofia [26] [27]. Apenas um caso relatado associou o uso de Raltegravir com este estigma. [28].

## **ii) Alterações metabólicas**

Intimamente associadas sob o ponto de vista clínico e fisiopatológico às compartimentalizações distróficas da gordura corporal, as alterações metabólicas são uma consequência grave e altamente prejudicial ao organismo humano da toxicidade farmacológica decorrente da terapia anti-retrovírica. Estas sequelas incluem a dislipidemia, nomeadamente a hipercolesterolemia (aumento do colesterol total, colesterol LDL e VLDL e diminuição dos colesterol HDL) e hipertrigliceridemia, a resistência à insulina e a diabetes. [29]

É importante referir que a infeção VIH/SIDA, só por si, é capaz de originar alterações metabólicas semelhantes às observadas em consequência da terapêutica retrovívica, podendo ser também responsável por dislipidemia, com aumento dos níveis de triglicéridos, de colesterol total e colesterol LDL, e com diminuição do colesterol HDL [30]. A intolerância e resistência à insulina também têm sido relacionadas com a infeção VIH/SIDA primária independentemente da exposição a fármacos. [9] De modo a mostrar que as alterações encontradas em doentes submetidos a terapia anti-retrovívica são consequência direta dos fármacos e não apenas da infeção em si, indivíduos voluntários saudáveis foram submetidos a terapia anti-retrovívica, verificando-se aumento dos níveis lipídicos e um aumento súbito da resistência à insulina nestes. [31]

Aparentemente existe uma forte relação entre a terapia usando IP e o aparecimento de dislipidemia, com elevação no colesterol total (ocorre em 10%-50% dos casos), colesterol LDL, triglicéridos (ocorre em cerca de 40% a 80% dos casos) [32]. A terapia atual com este

grupo de fármacos é feita usando uma associação entre RTV (em baixa dose, procurando-se dar um efeito potenciador) e outro anti-retrovírico pertencente a esta classe, como o LPV, SQV, ATZ, FPV e DRV. Desde logo, e dado que o RTV é usado em praticamente todos os esquemas terapêuticos contendo IP's, é necessário demonstrar se este é também um indutor de alterações lipídicas e se há sinergismo com a associação de dois fármacos na alteração da ficha lipídica do doente infectado. Neste sentido, o estudo AI424-089 faz uma comparação entre a administração de ATZ por si só com a administração de ATZ/r. Os resultados demonstram um aumento mais marcado do colesterol total e do colesterol LDL nos indivíduos a fazer terapêutica associada em relação à terapêutica isolada. (15% vs. 6 % para o colesterol total e 23% vs. 16% no aumento de colesterol LDL) [33]. Outro estudo mais recente comparando a toma de FPV associado com 100 mg de RTV com a toma de FPV associada a 200 mg de RTV mostrou um aumento no nível dos triglicerídeos aquando a toma de FPV com uma quantidade maior de RTV, embora a contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> alcançada tenha sido semelhante para ambos os casos. A ideia que resulta é que o RTV, por si, provoca graves alterações lipídicas quando usado em doses mais altas, mas a sua eficácia mantêm-se semelhante, devendo assim ser usado na menor quantidade possível, de modo a permitir o seu efeito potenciador e minimizar os efeitos metabólicos. Comparando os fármacos mais usados na terapia anti-retrovírica, o efeito do ATZ sobre os lípidos parece ser mínimo; tanto enquanto o SQV como o DRV têm um efeito moderado que se manifesta sobretudo por hipertrigliceridemia (aumento de cerca de 39 mg/dL) [34]. Com maior impacto nas alterações lipídicas, encontram-se o FPV e o LPV, verificando-se um aumento marcado dos lípidos séricos, especialmente dos triglicerídeos. [31] Também com o IDV e o NFV [35] parece haver um aumento marcado do perfil lipídico do doente.

Estes efeitos nefastos são também encontrados em doentes com formulações baseadas no uso de ITINAN, embora numa proporção e frequência muito menor em comparação ao uso



dos IP [36][37]. É de notar ainda que com o grupo dos ITINAN há também uma elevação dos níveis de colesterol HDL, que pode ter um efeito protetor ao organismo humano [38] Os dois fármacos pertencentes a este grupo não apresentam variabilidades estatisticamente significativas, ainda que a NVP pareça apresentar um perfil lipídico mais favorável, com maiores aumentos nos níveis de HDL e menor aumento nos níveis de triglicerídeos em comparação com EFV.

Entre os ITIAN, está demonstrado uma relação entre o d4T, o ddI e a ZDV e um aumento do colesterol total, dos níveis de LDL e dos triglicerídeos [29][40]. Aparentemente, o uso de TDF provoca apenas uma ligeira elevação dos níveis de colesterol e triglicerídeos e a associação entre TDF e 3TC parece provocar alterações moderadas nos perfis metabólicos dos pacientes, sendo por isso esta a associação aparentemente a mais recomendada. No entanto outros estudos advogam que a terapia menos indutora de alterações lipídicas é a associação entre TDF e FTC. Aparentemente, o ABC provoca um aumento nos lípidos semelhante ao provocado pelo TDF (e menos que os restantes ITIAN's), sendo também de considerar aquando da instituição de terapêutica [39]. São necessários mais estudos sobre os efeitos a longo prazo dos ITIAN no metabolismo lipídico. Ainda assim este grupo farmacológico parece ter uma menor repercussão sobre a ficha lipídica comparativamente aos IP's. [40].

O fármaco Raltegravir não apresenta riscos na indução de alterações da ficha lipídica. [42][43] [44]

Atualmente, a prevalência de dislipidemia em pacientes submetidos à TARV atinge o dobro do valor da população geral não-infetada. [40]

No que respeita às alterações da resistência à insulina – uma afeção que atinge em muito menor escala os doentes infetados por VIH/SIDA não submetidos a TARV e é quatro vezes superior em indivíduos submetidos a TARVc do que em indivíduos não submetidos a esta terapêutica [41] - parece haver grande influência negativa por parte dos IP's (atinge cerca

de 61% de infetados submetidos a terapia [45]). Também na indução da resistência à insulina o ATZ aparenta ter um efeito quase nulo [46]. Um outro estudo comparando os efeitos do ATZ e do SQV, demonstram que este último também parece não apresentar efeitos significativos na influência da tolerância à glicose [47], tal como acontece com o FPV. Ao invés destes, o LPV/r apresenta alterações estatisticamente significativas na alteração à tolerância à glicose. [48] tal como o RTV isoladamente e o IDV. [49]

Há ainda pouco estudos que relacionem o uso específico de cada fármaco pertencente ao grupo dos ITIAN. De momento está verificado a associação entre o uso de d4T [50], de 3TC . [Falta artigo -> PC JOANA] e o aumento da resistência à insulina. No entanto, é de esperar que tanto a ZDV como o ddI, pelo que efeito que exercem na indução da lipoatrofia, tenham também uma relação causal com o aparecimento de resistência à insulina. [50]

O grupo dos ITINAN parece ser metabolicamente neutro, não apresentando influência direta sobre a resistência à insulina. [21]

Não foram encontrados estudos que relacionasse a toma de Raltegravir e os efeitos sobre a tolerância à glicose.

### **iii) Efeitos Cardiovasculares**

As alterações a nível anatómico e a nível metabólico revistas anteriormente estão intimamente relacionadas. Os distúrbios lipodistróficos são consequência das alterações endócrinas que resultam do disfuncionamento lipídico do organismo, aliado a outras alterações a nível fisiopatológico do funcionamento enzimático celular. A acumulação lipídica a nível do pâncreas, do fígado ou da musculatura esquelética contribui para a resistência à insulina que, por sua vez, exacerba os problemas de compartimentalização lipídica [31]. Como já foi referido, esta associação entre os distúrbios físicos e as alterações endócrinas levou à introdução do conceito de uma **síndrome lipodistrófica**. É de notar que esta síndrome apresenta características semelhantes à **síndrome metabólica**, já introduzido na literatura científica, associado estilo de vida dos países industrializados e às elevadas taxas de obesidade neles existentes. Fatores como a hiperinsulinemia, a intolerância à glicose, a obesidade central (abdominal), a hipertensão, um perfil lipídico aterogénico (que agrupa níveis baixos de colesterol HDL, hipertrigliceridemia e altos níveis de LDL/IDL/VLDL), um estado protrombótico e pró-inflamatório, são comuns entre as duas síndromes mencionados. Sabe-se que o risco cardiovascular da pessoa não infetada com síndrome metabólica está aumentado em 2 a 4 vezes mais sobre a população não-infetada que não sofre do síndrome [51][52], pelo que extrapolando, nos pode levar à associação entre um aumento do risco cardiovascular em doentes infetados sofrendo de síndrome **lipodistrófica**. Atualmente, existe uma maior prevalência de síndrome lipodistrófica na população VIH/SIDA sob terapia TARV que a síndrome metabólica na população em geral. [26] O risco cardiovascular é, de facto, a uma preocupante consequência da toxicidade farmacológica associada à terapêutica anti-retrovírica, sendo responsável por 10% da mortalidade do doente infectado com VIH/SIDA, estando em 4º lugar das afeções que causam a morte do doente infectado, logo a seguir às doenças do fígado terminais, às neoplasias e aos eventos relacionados com a SIDA. [53]

Ainda assim, é hoje em dia claro que qualquer terapia anti-retrovírica, por mais agressiva que se torne, é sempre melhor que nenhuma terapia. [54]

Sabe-se que a terapia anti-retrovírica aumenta o risco cardiovascular, nomeadamente a prevalência de enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão arterial. No entanto, é ainda difícil perceber a extensão da responsabilidade desta terapia na sequência de eventos. São muitas as variáveis a considerar aquando do cálculo de risco de evento cardiovascular. Algumas, como a dislipidemia, a intolerância à insulina e a deposição de gordura visceral com aumento do perímetro abdominal, estão bem estudadas e fortemente associadas tanto à terapia anti-retrovírica como ao conseqüente evento cardiovascular. Há no entanto outros fatores de risco cardiovascular, como o sexo, a idade, os hábitos tabágicos (mais de 50 % dos doentes com VIH são consumidores de tabaco [55][56]), a própria infeção por vírus VIH (e a sua capacidade de induzir disfunção a nível endotelial ou mesmo hiperproliferação da íntima da artéria carótida), até ao aumento da produção de lipoproteínas pró-aterogénicas como os triglicéridos, colesterol total e LDL e apolipoproteínas B, C-III, E e H). [57][58][59] Dada a coexistência de vários destes fatores em pacientes submetidos a TARVc, é difícil inferir com certeza qual a responsabilidade desta medicação na ocorrência dos eventos cardiovasculares. [54]. É de salientar que o tempo necessário para que ocorram alterações na estrutura endotelial ou das paredes coronárias coronária é bastante longo, ultrapassando em certos casos os 10 anos, enquanto a terapêutica anti-retrovírica, nomeadamente a introdução dos IP, ocorreu apenas em 1995. São necessários mais anos de estudos controlados para avaliar ao certo a exata influência dos anti-retrovíricos no aumento do risco cardiovascular. Ainda assim, há já estudos publicados que nos permitem inferir alguma causalidade entre os diferentes grupos terapêuticos e o risco cardiovascular, bem como distinguir quais os fármacos de cada grupo que são mais agressivos e tóxicos a este nível, permitindo ao clínico atual opções terapêuticas

menos aterogénicas uma outra organização e maior cuidado aquando da escolha terapêutica. [59]

Neste sentido, o estudo D:A:D (“*Data Collection On Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study*”) propôs-se a estudar a relação entre o risco cardiovascular (nomeadamente o risco de enfarte de miocárdio), e o uso de 13 diferentes fármacos pertencentes aos três grandes grupos utilizados na TARV atualmente. Os resultados obtidos demonstram que, relativamente ao grupo dos IP’s, existe um risco aumentado de enfarte do miocárdio em indivíduos submetidos a terapêutica com IDV ou com LPV, não existindo existência estatística na exposição prolongada com NFV ou SQV. Uma limitação deste estudo foi não avaliar o risco de enfarte nos indivíduos expostos ao ATZ, um fármaco com menor potencial dislipidémico e com menor capacidade de causar intolerância à insulina; desta forma poder-se-ia inferir qual a verdadeira relação entre o aumento do colesterol total e da glicose e os eventos cardiovasculares. Outros estudos demonstram que apesar do perfil lipídico de um doente submetido a terapia com ATZ poder ser mais favorável quando comparado a outros IP, o seu potencial risco cardiovascular é semelhante ao encontrado com o a utilização de outros fármacos deste grupo. [60] A ideia de que há uma relação significativa entre o uso geral do IP e o aumento do risco cardiovascular é assumida, como foi verificado através do estudo feito entre 1996 e 1999 pelo *French Hospital Database* onde em 60 enfartes do miocárdio ocorridos, 49 estavam sob terapêutica com, IP’s. Um outro estudo do *Frankfurt cohort study* associou também o uso de IP’s com o aumento do risco cardiovascular.

Em relação aos fármacos ITINAN, no estudo D:A:D não foi encontrada qualquer associação entre o uso quer do EFV quer da NVP e o aumento do risco cardiovascular. [21] Facto curioso é que, como foi salientado anteriormente, o EFV condicionar um aumento dos níveis dos triglicéridos, mas este fato não parece aumentar o risco cardiovascular do doente. Há ainda a referenciar que a NVP pode condicionar um aumento dos níveis de colesterol

HDL, o que teoricamente seria um fator protetor ao aparecimento de enfarte do miocárdio. No entanto os resultados de alguns estudos sugerem que não existe relação estatisticamente significativa entre o seu uso e a diminuição do risco cardiovascular. [21]

Sobre os fármacos ITIAN, este estudo encontrou relação estatisticamente significativa entre o uso da ddI e do ABC e a ocorrência de enfarte do miocárdio. Sobre o ABC, é de referir a variedade de resultados obtidos em estudos diferentes. Estudos há que relacionam o seu uso com um aumento do risco cardiovascular [61] [62] enquanto noutros não é encontrada esta evidência. [63][64]. Não foram encontradas relações entre uso de ZDV, d4T, 3TC, FTC ou TDF e os eventos cardiovasculares.

No que diz respeito ao uso do Raltegravir, apesar de ainda não haver muita informação, parece não existir um aumento do risco cardiovascular com o seu uso. Pelo contrário, este fármaco parece baixar o risco lipídico do doente infectado, reduzindo por conseguinte o risco de acidentes cardiovasculares. [65]

É contudo necessário deixar reforçada a ideia de que estes estudos são ainda muito recentes e podem não valorizar de forma correta o risco entre o uso de certos fármacos e a ocorrência de fenómenos de aterosclerose acelerada. Além disso, o risco cardiovascular é multifatorial, e não deve ser relacionado unicamente com a toma de fármacos anti-retrovíricos.

## **Patofisiologia**

Resultante do uso da terapia anti-retrovírica, as alterações morfológicas e os distúrbios metabólicos atrás apresentados são consequência das interações e modificações que os fármacos induzem a nível celular, em associação com outros fatores de risco como o sexo, a contagem de linfócitos CD4<sup>+</sup> e o tempo de infeção por VIH. [9] Das quatro classes de medicamentos mais frequentemente usada, os ITINAN aparentam ser metabolicamente neutros. O aumento dos níveis de LDL, HDL e triglicerídeos secundários ao seu uso, carecem ainda de mecanismos explicativos. [9] Em oposto aos ITINAN, a literatura atual tem verificado a influência tanto dos ITIAN como dos IP's nos principais processos celulares de controlo mitocondrial e diferenciação adipocitária, com consequentes alterações lipodistróficas, aumento da resistência à insulina e dislipidémia. É por vezes complicado individualizar os contributos de cada classe de fármacos na fisiopatologia celular, pois habitualmente são usados em associação, apresentando efeitos sinérgicos. [8]

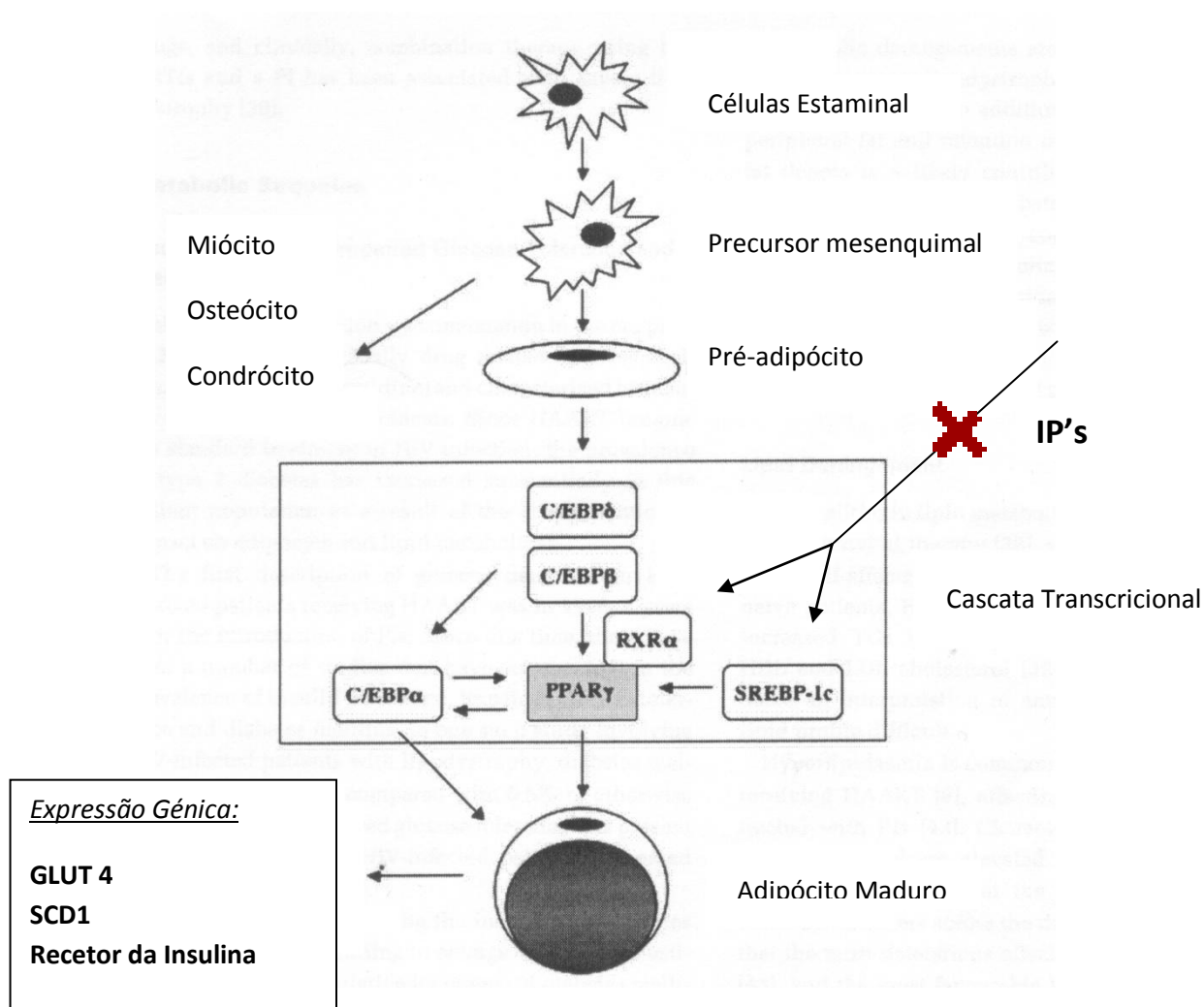
Nos últimos 20 anos, a investigação científica permitiu relacionar diretamente os ITIAN, os seus efeitos secundários a nível metabólico (resistência à insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia) e as alterações corporais (nomeadamente a lipoatrofia), com a toxicidade mitocondrial. [66] A mitocôndria é encontrada em todas as células humanas à exceção das hemácias, produzindo energia sob a forma de ATP, que é posteriormente utilizado pelas células para o seu ciclo natural. Este organelo é ainda fundamental nos processos de divisão e diferenciação celular, tendo um particular controlo na morte celular programada e na apoptose celular [68] [69]. Aspeto particular destes organelos é o facto de o ADN mitocondrial se replicar independentemente do ADN nuclear, devido à existência da ADN polimerase gama. É esta enzima que sofre inibição por parte dos ITIAN, tanto análogos como os não análogos da timidina, com consequente disfunção mitocondrial.

Estes fármacos representam nucleosídeos/nucleotídeos artificiais que actuam como substratos alternativos ou “falsos blocos de construção”, competindo com os nucleosídeos fisiológicos e diferindo deles numa simples alteração numa molécula de açúcar. A incorporação de análogos nucleosídeos/nucleotídeos aborta a síntese de ADN mitocondrial, dado que as pontes de fosfodiesterases não podem ser formadas para estabilizar a dupla cadeia de ácido nucleico. Acrescido a esta inibição, existem evidências que os ITIAN podem provocar mutações no próprio ADN mitocondrial, levando a complicações mais severas como acidose láctica, miopatia, neuropatia e cardiomiopatia. [72] Estudos *in vitro* demonstram uma relação entre o uso de diferentes ITRN e a diminuição do conteúdo do mtADN (ADN mitocondrial) no tecido muscular esquelético [67], em células hepáticas e em células dos túbulos renais proximais. A intensidade de depleção de mtDNA pode ser representada pela seguinte organograma: ddI > d4T > ZDV > 3TC > FTC = ABC = TDF. A depleção mitocondrial resultante dos últimos quatro fármacos, ainda que apresentada, é considerada como nula. [73] Estas evidências encontradas *in vitro* estão de acordo com os resultados obtidos em estudos *in vivo* apresentados previamente, onde os últimos fármacos demonstravam menor capacidade de provocar distúrbios orgânicos que os três primeiros. Associado a estes estudos, sabe-se agora que a diminuição e disfunção mitocondrial é resultante de uma hiperexpressão da proteína LON. Esta proteína interage com a ADN polimerase, inativando-a, por mecanismos ainda desconhecidos. Um estudo recente [74] demonstrou a relação entre o uso de d4T e o aumento da proteína LON, e conseqüentemente, com a disfunção mitocondrial. Todos estes mecanismos de lesão mitocondrial resultam em diminuição da produção de ATP e produção de radicais livres de oxigénio, altamente nocivos e causadores directos de disfunção e apoptose adipocitárias, clinicamente aparente pelo aparecimento da lipoatrofia.



A fisiopatologia da resistência à insulina provocada pelos ITIAN é explicada pela disfunção adipocitária que resulta do seu uso. Sendo uma via comum à resistência à insulina provocada pelo uso de IP's, o seu mecanismo será explicado mais à frente.

Para melhor compreender o papel dos IP no processo fisiopatológico é necessário primeiro saber como funciona a cascata da diferenciação adipocitária e a influência dos fatores de transcrição no processo de desenvolvimento desde a célula estaminal até ao adipócito maduro:



A interferência na ativação do recetor retinóide X (RXR) e a alteração na expressão do fator de transcrição SREBP1C (passos fundamentais na diferenciação adipocitária) estão na génese da patologia causada pelos IP. Estes efeitos resultam na diminuição da ativação do

heterodímero PPAR- $\gamma$ , provocando uma diminuição acentuada da diferenciação adipocitária [79][80], e um aumento da apoptose dos adipócitos periféricos. A supressão do heterodímero PPAR- $\gamma$  pelos IP leva a uma lipogénese e à síntese hepática de colesterol. [81], com aumento dos seus níveis séricos, verificados *in vivo*. Há igualmente um aumento na secreção de citocinas inflamatórias (como o TNF-alfa e a IL-6) e a uma diminuição da secreção/expressão de adiponectinas. [82]. O TNF-alfa, através da redução da atividade do recetor cinase à insulina, do substrato recetor insulínico existente nas células e do transportador de glucose (GLUT-4), medeia o desenvolvimento da resistência à insulina. Este aumento da quantidade e da capacidade atuante do TNF-alfa resulta de uma ativação direta da sua transcrição génica por parte deste grupo de fármacos. Também a IL-6 é reconhecida na sua atuação sobre o metabolismo da glicose, mediando a resistência à insulina através da diminuição da ativação do substrato recetor à insulina (SRI-1). Esta citocina tem também capacidade de induzir a produção hepática de triglicéridos [75], provocando o seu aumento sérico sob o uso de vários IP (nomeadamente o LPV, NFV e RTV) [76], como foi descrito *in vivo*. A adiponectina é um polipeptídeo com semelhança estrutural ao TNF-alfa, mas ao invés deste, é um potente sensibilizador celular à insulina, estando também relacionada com um forte potencial anti-aterogénico, anti-inflamatório e anti-tumoral. Sendo sintetizada e secretada exclusivamente pelo tecido adiposo, é de esperar que a sua concentração esteja diminuída devido ao uso da TARVc. A diminuição da sua concentração está relacionada com o desenvolvimento da diabetes tipo II e com o enfarte do miocárdio, embora com esta última situação ainda não haja uma relação directa estatisticamente observável [77][78].

O adipócito maduro estimula a expressão genica de GLUT 4. Este transportador é fulcral na entrada de glucose no tecido muscular. O uso dos IP, além de diminuir a maturação do adipócito (diminuindo assim a expressão genica de GLUT 4) provoca também um efeito inibitório direto da proteína GLUT 4 codificada, diminuindo assim por duas vias a entrada de

glicose nas células do organismo. Embora os estudos revelem uma diminuição do GLUT 4 associado à terapia com todos os fármacos IP atualmente existentes [84], a resistência à insulina, como foi revisto anteriormente, não ocorre em relação a todos os fármacos. A título de exemplo, o uso de IDV aumenta a os níveis de resistência à insulina, enquanto o uso de ATV não está associado a alterações ao metabolismo da glicose. Mecanismos explicativos destas diferenças carecem ainda de explicação.

Estes mecanismos explicam também as alterações da resistência à insulina provocadas pelos ITIAN.

O uso de “microarrays” na análise genómica, mostrou que o uso de IP, nomeadamente o IDV, SQV e LPV, induzem a expressão génica de reguladores inibitórios da diferenciação adipocitária (Wnt10a) e de genes relacionados com a resistência à insulina, como o fad2, explicando a associação entre estes fármacos e as alterações metabólicas apresentadas. [73]

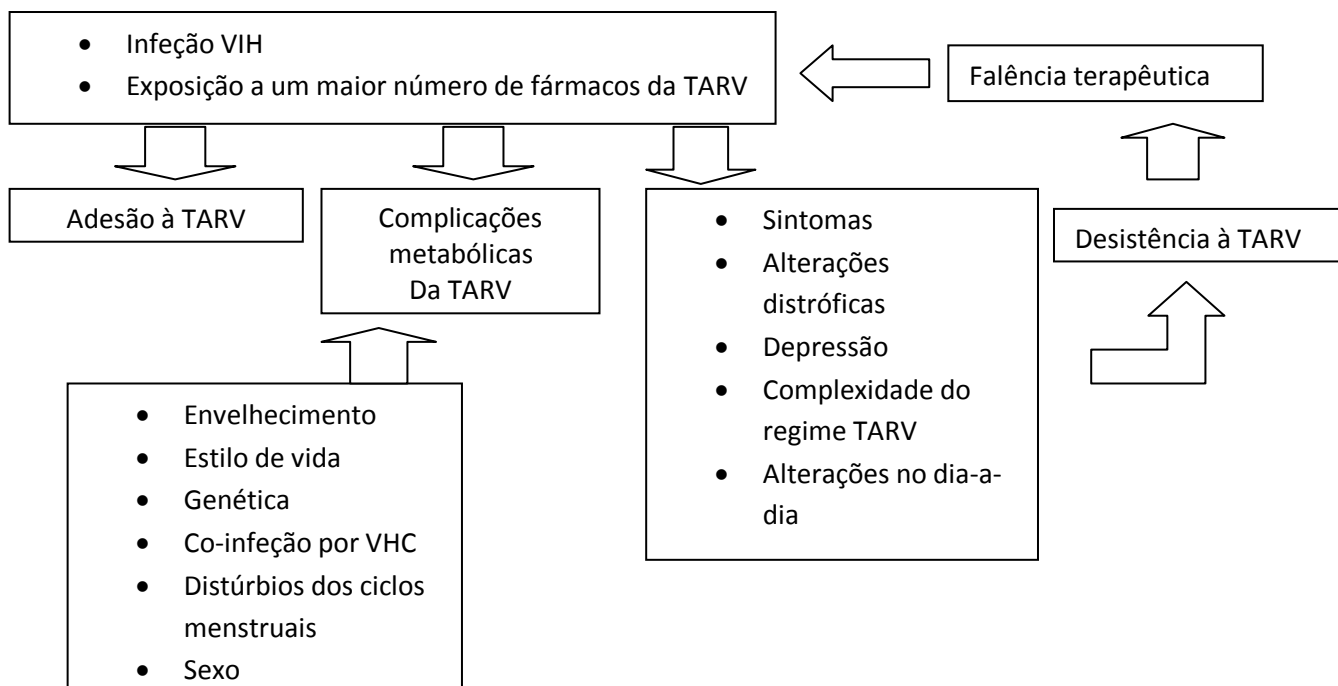
## **Tratamento das consequências do dismetabolismo lipídico**

Até à introdução da TARVc, os doentes com infeção VIH desenvolviam manifestações clínicas como consequência direta da infeção e da inaptidão imunológica que se instalava e agravava progressivamente. Era comum surgirem infeções por Herpes simplex, Cândida albicans, leucoplasia e alguns tumores como o sarcoma de Kaposi, associado a uma síndrome de emaciação, com depleção de massa magra corporal e deposição de massa adiposa. Estas alterações causavam inibições e desconforto ao doente infectado pelas modificações graves que induziram na sua auto-imagem.. [85]

A introdução da TARVc veio diminuir a prevalência destas situações, mas levou ao aparecimento de outras complicações com um grande impacto negativo no dia-a-dia do doente infectado. Apesar das afeções metabólicas serem preponderantes e de indiscutível importância na monitorização do estado de saúde do doente infectado. Dado o seu potencial risco cardiovascular e o seu risco de indução de morbimortalidade. O que mais preocupa os doentes são as alterações corporais induzidas pelos fenómenos de lipodistrofia. Esta degradação de auto-imagem pode responsável pelo abandono da TARVc pelos indivíduos infetados.

**ALTERAÇÕES CORPORAIS E COMPLICAÇÕES METABÓLICAS DA TERAPÊUTICA ANTI-RETROVÍRICA (TARV) NO DOENTE INFETADO POR VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

Uma relação conceptual entre a TARV, os efeitos adversos desta e a adesão à terapêutica poderá ser esquematicamente representada por::



A alteração corporal mais comum, descrita tanto pelos pacientes como pelos médicos acompanhantes, é a lipoatrofia (entre 46.8 % para os doentes e 49.4 % para os médicos), seguida da lipohipertrofia (28.7 % para os doentes e 25.7 % para os clínicos). [86]



Lipoatrofia



Lipohipertrofia

Gentilmente cedido por Dr. Joaquim Oliveira

Estas modificações na arquitetura corporal, dificilmente reversíveis, causam mal-estar contínuo, depressão, estigmatização social e isolamento. Mais de metade dos doentes referiu que estas alterações lhes causavam algum desconforto no seu dia-a-dia e produziam sentimento de vergonha social, influenciavam a escolha de roupa e a vida sexual, conduzindo a uma baixa auto-estima, depressão e ansiedade.

Estes efeitos nefastos da terapêutica levam a um progressivo desânimo por parte do doente com riscos inerentes de abandono ou má adesão à terapêutica; esta falência terapêutica leva ao aparecimento de resistência medicamentosas, progressão da infeção, aumento dos custos de tratamento e aumento da probabilidade de transmissão na comunidade (por aumento da infecciosidade dos doentes).

De modo a reduzir estes potenciais efeitos adversos, novas intervenções estão agora a ser implementadas sobre cada um dos elementos estudados consequentes à terapia anti-retrovírica - lipoatrofia, lipohipertrofia, diabetes, dislipidémia e risco cardiovascular. [87][88]

Sobre a lipoatrofia, estigma relatado mais prevalente, estão de momento demonstrados quatro estratégias que podem levar a um aumento da massa gorda subcutânea: 1) a suplementação dietética com Uridina tem apresentado algum valor terapêutico; este nucleosídeo aparenta prevenir e tratar a depleção de ADN mitocondrial. Embora os resultados apresentados até agora sejam favoráveis, os grupos estudados foram ainda pequenos. Uma validação decorrente de um estudo em maior escala é ainda necessária. 2) o uso de agentes sensibilizadores da ação da insulina parece também ajudar à diminuição da depleção de massa subcutânea, ao estimular a adipogénese por efeito agonista ao PPAR $\gamma$ . Em estudos pequenos, a Rosiglitazone parece mostrar resultados positivos no aumento de massa gorda a nível dos membros, mas carece ainda de estudos em grupos maiores e com maior duração, como é caso da Pioglitazone, onde estudos de maior escala mostram um aumento da massa corporal. 3) A alteração do esquema anti-retrovírico a utilizar, ou mesmo a iniciação terapêutica com

fármacos potencialmente menos implicados na indução deste estigma deve também ser uma hipótese a colocar. Nesse sentido, a substituição de ITIAN (especialmente os análogos da timidina) para fármacos de outros grupos, parece diminuir em larga escala os estigmas lipoatróficos. 4) a abordagem cirúrgica pode também ser colocada como hipótese, estando de momento dois produtos aprovados nesta terapêutica: ácido profilático e Hidroxiapatite de cálcio, injetáveis, com resultados satisfatórios.

Um novo método está a ser desenvolvido com algum sucesso por cirurgiões plásticos, fazendo transplantes autólogos da região dorsocervical ou gordura abdominal subcutânea para as zonas hipoatrofiadas.

Quanto à lipohipertrofia, há quatro estratégias a adotar para a minimizar. A primeira incide sobre alterações na dieta associadas à prática de exercício físico. Estudos demonstram uma diminuição significativa na diminuição do perímetro abdominal, pressão sanguínea sistólica e da hemoglobina A1c, que levam a uma melhoria do risco cardiovascular dos doentes. Outra estratégia possível passa pelo recurso à hormona de crescimento. Estudos atuais demonstram que esta terapia tem efeitos na redução do perímetro abdominal, da concentração lipídica sérica, aumento da sensibilidade à insulina e diminuição de resistência à glicose. Esta terapêutica tem os inconvenientes de (aparentemente) necessitar de ser crónica e de ser cara, aliados a um risco potencial de aparecimento de novos tumores. Mais estudos terão de ser realizados para podermos tirar conclusões sobre a segurança desta terapêutica. Tal como no tratamento da lipoatrofia, também aqui o uso de agentes sensibilizadores da insulina podem ser usados, nomeadamente a Metformina. Estudos demonstram que esta causa uma redução do perímetro abdominal, aumento da sensibilidade à insulina e diminuição global do peso do doente tratado. A última estratégia passa pela via cirúrgica (excisão/lipoaspiração), sendo útil quando usada localmente em zonas de adiposição lipídica como na zona mamária ou a nível do dorso, havendo no entanto a grande probabilidade de recidiva.

Nos casos em que o doente infectado ainda não apresenta diabetes instalada, a intolerância à glicose pode ser resolvida com alterações no estilo de vida, diminuição do peso corporal e controlo dos fatores de risco. Caso exista já uma diabetes, o tratamento é focado em controlar a HbA1c (mantendo-a em níveis inferiores a 7%), usando terapêutica com antidiabéticos orais, nomeadamente com o uso de metformina e pioglitazona associados. Caso o tratamento seja refratário aos ADO, é justificável o recurso a insulina.

Em doentes com dislipidemia leve ou moderada, a correção pode ser feita com alteração dos hábitos dietéticos (dieta hipolipídica), exercício físico e manutenção de um peso corporal dentro dos parâmetros de normalidade. Caso estas medidas não sejam suficientes, alterações na terapia anti-retrovírica devem ser consideradas, desde que não haja compromisso da eficácia desta. Se estas atitudes não forem suficientes, deve-se recorrer a agentes farmacológicos hipolipemiantes. São usadas para este efeito as estatinas (Atorvastatina ou Rosuvastatina) associadas ou não ao Ezetimibe quando há predomínio de uma hipercolesterolemia sobre a hipertrigliceridemia. Os fibratos (Fenofibrato ou Gemfibrozil) estão recomendados quando há uma prevalência da hipertrigliceridemia sobre a hipercolesterolemia. Após o início destes hipolipemiantes, a sua resposta deve ser avaliada após três a seis meses por determinação analítica da ficha lipídica.

Quando postas em prática, e se eficazes, estas medidas tendem a diminuir globalmente o risco cardiovascular do doente infectado, reduzindo assim os perigos de morbimortalidade que estão associados à TARVc.

Fármacos que podem ainda ser prescritos com o objetivo de reduzir o risco de acidentes cardiovasculares são: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina, Antagonistas dos Receptores de Angiotensina, Bloqueadores dos Canais de Cálcio e Beta-Bloqueantes.



## **Conclusão**

Desde que foi isolado, há 28 anos atrás, o conhecimento referente ao Vírus da Imunodeficiência Humana tem evoluído a grande velocidade. Hoje em dia, há dados bastante concretos e em constante atualização da sua epidemiologia a nível mundial, da sua constituição antigénica, mecanismos biomoleculares de infeção, replicação no interior das células-alvo e da evolução clínica do doente infectado. Sabemos como se transmite, identificamos comportamentos de risco para a sua transmissão e conhecemos também os mecanismos celulares que usa para estes fins. Por se tratar de um vírus altamente lesivo para o organismo infectado ao provocar depressão imunitária progressiva, abrindo caminho e espaço ao aparecimento de patologias oportunistas potencialmente fatais, desde cedo a investigação científica tem centrado esforços na descoberta de fármacos capazes impedir a proliferação deste patogéneo. Atualmente dispomos de agentes terapêuticos que, embora ainda não consigam a cura efetiva do organismo infectado, têm já uma grande capacidade de inativar e impedir a sua replicação, sobretudo quando usados em combinação. A inibição eficaz da replicação vírica, permite ao hospedeiro alguma recuperação das capacidades de resposta imunitária. A TARVc é, de facto, um passo fundamental no controle da infeção, aumentando em larga escala a capacidade e tempo de sobrevivência dos indivíduos infetados, permitindo-lhes levar uma vida normal e produtiva e com uma esperança de vida muito próxima da da população não infetada.

Apesar de ser indubitavelmente um marco positivo para o Homem na sua “luta” contra esta pandemia, a introdução da TARVc veio revelar, devido aos seus mecanismos de ação a nível celular, efeitos secundários altamente prejudiciais ao ser humano, com prejuízo tanto a nível da sua saúde biológica (como o aumento da incidência de diabetes, de dislipidemia, de hipertensão e consequentemente, do risco cardiovascular), como a nível físico (com alterações

na fisionomia e redistribuição da gordura corporal, altamente inconvenientes traumatizantes). Estes efeitos adversos a nível da morfologia corporal, muito para além da degradação da auto-imagem, também têm repercussões devastadoras a nível das interações sociais do doente infetado, a nível da sua relação com a doença e na sua adesão à terapêutica proposta. As alterações lipodistróficas, quando presentes, devem ser um dos alvos de enfoque do clínico assistente. Se estas modificações decorrerem da ação direta da terapia anti-retrovírica e se, em simultâneo, esta terapêutica é a única forma de manter a infeção controlada, resta-nos encontrar, desenvolver e selecionar fármacos (e suas combinações) com menor potencial de induzir alterações a nível biológico impedindo assim que os efeitos secundários sejam um obstáculo à manutenção da terapêutica ideal.

De facto, após a revisão de vários os artigos com temáticas referentes às alterações causadas pelos diferentes fármacos usados na terapêutica anti-retrovírica, e fazendo uma comparação entre as atuais recomendações a nível europeu, poder-se-á concluir que se tem adotado uma política correta e adequada sobre os dois aspetos mais importantes para os infetados VIH: máximo de eficácia no controle da doença com a menor toxicidade possível. Dos fármacos atualmente aprovados, comprovou-se que aqueles que conseguem aliar um melhor perfil de atuação a uma menor toxicidade a nível da indução de resistência à insulina e indução da dislipidemia (reduzindo assim o risco cardiovascular global e os fenómenos lipodistróficos) são o EFV, o ATV/r, o DRV/R, o Raltegravir, o 3TC, TDF e FTC. Estes fármacos são hoje os recomendados por entidades oficiais de vários países como os de primeira linha de escolha na composição dos esquemas terapêuticos anti-retrovíricos. Estas recomendações assentam no conhecimento adquirido quanto à eficácia e segurança dos fármacos referidos, poupando os doentes tratados a mortes precoces por acidentes cardiovasculares.

## **Referências Bibliográficas**

1. UNAIDS, *Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010*, 2010, UNAIDS. p. 7-19.
2. Santo, H.E. and M. Alves, *Infecção VIH/SIDA, a situação em Portugal*, 2010, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. p. 4-26.
3. Valadas E. França L. Antunes F: *20 Years of HIV-2 Infection in Portugal: Trends and Changes in Epidemiology*. *Clinical Infectious Diseases* (2009); 48:1166–1167.
4. Kindt T., Goldsby R., Osborne B., *Kuby Immunology*, 2007. W. H. Freeman & Company. P.508-521
5. “Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders”, *Harrison’s Principles of Internal Medicine*, 18<sup>th</sup> Edition ,McGraw Hill, p. 1506-1585.
6. Cooper DA: *Life and death in the cART era*. *Lancet*. (2008). 26;372(9635):266-267
7. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al., *CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced VIH-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss VIH Cohort Study*. *Arch Intern Med*, (2003). 163:2187-95.
8. Bradbury R. Samaras K: *Antiretroviral therapy and the human immunodeficiency virus – improved survival but at what cost?* *Diabete, Obesity and Metabolism*. (2008) 10:441-450.
9. Falutz J.: *Therapy Insight. Body-shape changes and metabolic complications associated with HIV and Highly Active Antiretroviral Therapy*. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* (2007). 3(9):651-661.
10. Bacchetti P et al. (2005) *Fat distribution in men with HIV infection*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 40: 121-131.
11. Waters L. Nelsn M: *Long-term complications of antiretroviral therapy: lipoatrophy*. *Int J Clin Pract*. (2007). 61 (6): 999-1014.

12. Hammond E, Mckinnon E, Nolan D., *Human Immunodeficiency Virus treatment – Induced Adipose Tissue Pathology and Lipoatrophy: Prevalence and Metabolic Consequences*. *Clinical Infectious Diseases*, (2010), 51(5):591-599.
13. Tsiodras S. et al (2010)., *The HIV-1/HAART associated metabolic syndrome - novel adipokines, molecular associations and therapeutic implications*. *Journal of Infection*, 61: 101-113.
14. Shlay J. et al., *The Effect of Individual Antiretroviral Drugs on Body Composition in HIV-Infected persons Initiating Highly Active Antiretroviral Therapy*.(2009). 51(3):298-304.
15. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, et al. *A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacements for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy*. *AIDS*. (2006), 20(16):2043-2050.
16. Podzamczar D, Ferrer E, Sanchez P, et al.; *ABCDE (Abacavir vs. D4T plus Efavirenz) study team: less lipoatrophy and better lipid profile with Abacavir as compared to stavudine: 96-week results of a randomized study*. *J Acquir Immune Defic Syndr* (2007), 44:139-147.
17. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. *Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV*. *N Engl J Med* (2006), 354: 251-260.
18. Dubee MP, Zackin R, Tebas P, et al. *Prospective evaluation of regional body composition in antiretroviral naïve subjects randomized to receive zidovudine + lamivudine or didanosine + stavudine combined with nelfinavir, efavirenz or both: A5005s, a substudy of ACTG 384*. *Antivir Ther* (2002), Abstract 27.
19. University of California, San Francisco. Veterans Affairs Medical Center. Infectious Disease Section, San Francisco. *Fat distribution in women with HIV infection*. *J Acquir Immune Defic Syndr* (2006), 42:562-571.

20. Kim RJ, Wilson CG, Wabitsch M, Lazar MA, Stepan CM. *HIV protease inhibitor-specific alterations in human adipocyte differentiation and metabolism*. Obesity (2006), 14:994-1002.
21. Jeroen P. et al: *Hypertriglyceridemia, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease in HIV-Infected Patients: Effects of Antiretroviral Therapy and Adipose Tissue Distribution*. International Journal of Vascular Medicine (2012).
22. Walmsley S. Cheung AM. Fantus G. et al: *A Prospective Study of Body Fat Redistribution, Lipid and Glucose Parameters in HIV-Infected Patients Initiating Combination Antiretroviral Therapy*. HIV Clin Trials (2008). 9(5): 314-323.
23. Tsiodras S. et al (2010)., *The HIV-1/HAART associated metabolic syndrome - novel adipokines, molecular associations and therapeutic implications*. Journal of Infection, 61: 101-113.
24. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. *A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors*. AIDS (1998); 12:51-58.
25. Heath K.V. et al: *Incidence of morphological and lipid abnormalities: gender and treatment differentials after initiation of first antiretroviral therapy*. International Journal of Epidemiology (2002); 31:1016–1020.
26. FDA Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting ISENTRESS™ (Raltegravir) 400 mg For Treatment of HIV (NDA-22-145) September 5, 2007.
27. Minami R., Yamamoto M., Takahama S., Ando H., Miyamura T., Suematsu E.: *Comparison of the influence of four classes of HIV antiretrovirals on adipogenic differentiation: the minimal effect of raltegravir and atazanavir*. J Infect Chemother. (2011). 17(2):183-188.

28. Ceccarelli G. d'Ettorre G. Marchetti F. Rizza C. Mastroianni CM. Carlesimo B. Vullo V. *Development of Buffalo Hump in the course of antiretroviral therapy including raltegravir and unboosted atazanavir: a case report and review of the literature.* J Med Case Reports. 2011. 5(1):70.
29. Nachega J. Trotta M. Nelson M. Ammassari A. *Impacto f Metabolic Complciations on Antiertroviral Treatmente Adherence: Clinical and Public Health Implications.* Current HIV/AIDS Reports (2009). 6:121-129
30. Boyd SD., *Management of HIV infection in treatment-naive patients: a review of the most current recommendations.* Am J Health Syst Pharm.( 2011), 68(11):991-1001.
31. Moyle G:*Metabolic Issues Associated With protease Inhibitors.* J Acquir Immune Defic Syndr (2007). 45(1):S19-S26
32. Calza L. Manfredi R. Chiodo F. *Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in Hiv-infected patients.* Antimicrob chemother (2003). 53(1):10-14.
33. Malan N. Krantz E. David N. et al. *Efficacy and safety of antiretroviral-based therapy in antiretroviral naive hiv-1 infected subjects, both with and without ritonavir: 48 week results from Ai424-089.*
34. Hill A. Sawyer W. Gazzard B. *Effects of First-Line Use of Nucleoside Analogues, Efavirenz, and Ritonavir Boosted Protease Inhibitors on Lipid Levels.* HIV Clin Trials. (2009). 10(1):1-12.
35. Young J. Weber R. Rickenbach M. Et al. *Lipid profiles for antiretroviral-naive patients starting PI-and NNRTI-based therapy in the Swiss HIV Cohort Study.* Antivir Ther. (2005). 10(5):585-591.
36. Domingos H. Cunha R. Paniago A. Et al: *Metabolic Effects Associated to the Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in AIDS Patients.* The Brazilian Journal of Infectious Diseases. (2009). 13(2):130-136.

37. Van Leth F. Phamuphak P. Stroes E, et al. *Nevirapine and Efavirenze elicit different changes in lipid profiles in anti-retroviral-naïve patients infected with hiv-1*. Plos med (2004). 1(1): e19.
38. Tashima K. Stryker R. Skiest D. et al. *Lipid profiles & clinical lipodystrophy in study 006 patients (abstract 1304)*. In 39<sup>th</sup> interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy (San Diego) Washington, DC: American society for microbiology (1999).
39. Crane HM. Et al: *Impact of NRTIs on lipid levels among a large HIV-infected cohort initiating antiretroviral therapy in clinical care*. AIDS (2011), 25:185–195.
40. Domingos H. Cunha R. Paniago A. Et al: *Metabolic Effects Associated to the Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in AIDS Patients*. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. (2009). 13(2):130-136.
41. Samaras K: *Metabolic consequences and therapeutic options in highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-1 infection*. (2007). 61:238-245.
42. C. Allavena, O. Mounoury, A. Rodallec, V. Reliquet, E. Billaud, and F. Raffi: *Efficacy and Safety of an NRTI-Sparing Dual Regimen of Raltegravir and Ritonavir-Boosted Protease Inhibitor in a Triple Antiretroviral Class-Experienced Populatio*. HIV Clin Trials. (2009). 10(5):337–340.
43. Markowitz M. Nguyen B. Gotuzzo E. et al: *Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study*. J Acquir Immune Defic Syndr (2007). 46:125–33.
44. Cocohoba J: *The SWITCHMRK studies: substitution of lopinavir/ritonavir with raltegravir in HIV-positive individuals*. Expert Rev Anti Infect Ther. (2009). 7(10):1159-1163.

45. Brown T: *Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study*. Arch Intern Med (2005). 165 (10):1179-84.
46. Noor M. Prker R. O'Mara E. Grasela D. Currie A. Hodder S. et al: *The effects of HIV protease inhibitors Atazanavir and Lopinavir/Ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults*. AIDS (2004).18:2137-2144.
47. Jackson A. Patel N. Lo G. et al: *Effects of atazanavir or saquinavir once daily with ritonavir 100 mg and tenofovir/emtricitabine as initial therapy for hiv-1 infection on peripheral glucose disposal: a randomized open-label study*.
48. Nor M. Flint O. Maa J. et.al: *Effects of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir on glucose uptake and insulin sensitivity: demonstrable differences in vitro and clinically*. AIDS. (2006). 20(14):1813-1821.
49. Noor M. Lo J. Mulligan K. et al: *Metabolic effects of indinavir in healthy HIV seronegative men*. AIDS (2001). 15:11-18.
50. Hadigan C., Meigs JB. Et al: *Metabolic Abnormalities and Cardiovascular Disease Risk Factors in Adults with Human Immunodeficiency Virus Infection and Lipodystrophy*. Clinical Infectious Diseases (2001); 32:130–139
51. Lakka H. et al. *The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men*. JAMA (2002). 288: 2709-2716.
52. Dekker J. et al: *Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the hoorn study*. Circulation (2005) 112: 666-673.
53. Reisler R. Han C. Burman W. Tedaldi E. Neaton J.: *Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART*. J Acquir Immune Defic Syndr. (2003). 34:379-386.
- 54.. Melzi S. Carezzi L. Cossu M. e tal: *Lipid Metabolism and Cardiovascular Risk in HIV-1 Infection and HAART: Present and Future Problems*. Hindawi Publishing Corporation – Cholesterol. (2010) 2010:13 pages.



55. Tesoriero J. Gieryic S. Carrascal A. Lavigne H: *Smoking among HIV positive New Yorkers: prevalence, frequency, and opportunities for cessation*. AIDS Behav. (2010). 14(4):824-835.
56. Pines H, Koutsky L, Buskin S: *Cigarette smoking and mortality among HIV-infected individuals in Seattle, Washington (1996-2008)*. AIDS Behav. (2011). 15(1):243-251.
57. Bonnet D. Aggon Y. Szezepanski I. Bellal N. Blanche S: *Arterial stiffness and endothelial dysfunction in hiv-infected children*. AIDS (2004). 18: 1037-1041.
58. Hsu P. Lo J. Franklin A. Bolger A. Martin J. Deeks S. Water D. *Progression of atherosclerosis as assessed by carotid-intima-media thickness in patients with HIV infection*. Circulation (2004). 109:1603-1608.
59. Anuurad E. Semrad A. Berglund L: *Human Immunodeficiency Virus and Highly Active Antiretroviral Therapy-Associated Metabolic Disorders and Risk Factors for Cardiovascular Disease*. Metabolic Syndrome and Related Disorders. (2009). 7(5):401-410.
60. Rhew D. Bernal M. Aguilar D, Iloeje U. Goetz M: *Association between protease inhibitor use and increased cardiovascular risk in patients infected with human immunodeficiency virus: a systematic review*. Clinical Infectious Diseases (2003). 37:959–972.
61. Lundgren J. Neuhaus J. Babiker A. et al: *Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in hiv-infected patients*. AIDS (2008). 22(14):17-24.
62. Lang S. Mary-kause M. Cotte L: *Impact of specific NRTI and PI exposure on the risk of myocardial infarction: a case-control study nested within CO4*. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (2009). Abstract 576.
63. Benson C. Ribaud H. Zheng E. et al: *No association of abacavir use with risk of myocardial infarction or Sever cardiovascular disease events: results from ACTG A5001*. In: Program and abstracts of the 16<sup>th</sup> conference on retroviruses and opportunistic infection, (2009). Abstract 721.

64. Cutrell A, Brothers C, Veo J, Hernandez J, Lapierre D: *Abacavir and the potential risk of myocardial infarctio*. Lancet (2008). 371 (9622):1413.
65. Olalla J, Del Arco A, De la Torre J, Salas D, Prada JL, García-Alegría J: *Raltegravir in patients at high vascular risk*. Medicina Clinica (2011). 68(1):131-138.
66. Cote H: *Possible ways nucleoside analogues can affect mitochondrial DNA content and gene expression during HIV therapy*. Antivir Ther (2005). 10 (2). M3-11.
67. Birkus G, Hitchcock MJ, Cihlar T: *Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors*. Antimicrob Agents Chemother (2002). 46: 716-23.
68. Scheffler IE: *A century of mitochondrial research: achievements and perspectives*. Mitochondrion (2001); 1(1): 3-31.
69. Kroemer G, Reed JC: *Mitochondrial control of apoptosis*. Biochemical and Biophysical Research Communications 304 (2003) 433–435.
70. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B: *Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity*. Obes Rev (2005). 6: 13-21.
71. Rajala M, Scherer P. *Minireviem: the adipocyte – at crossroads of energy homeostasis, inflamamation, and atherosclerosis*. Endocrinoly (2003). 144: 3765-3773.
72. Van Der Watt G: *Mitochondrial dysfunction and human immunodeficiency virus infection*. JEMDSA (2011). 16(2):94-100.
73. Mallewa j, Wilkins E, Vilar J, et al: *HIV-associated lipodytropy: a review of underlying mechanisms and therapeutic options*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2008). 62:648-660.
74. Pinti M, Gibellini L, et al: *Upregulation of nuclear-encoded mitochondrial LON protease in HAART-treated HIV-positive patients with lipodystrophy: implications for the pathogenesis of the disease*. AIDS (2010). 24:840-850.

75. Fasshauer M. Paschke R: *Regulation of adipocytokines and insulin resistance*. Diabetologia (2003). 46:11594-11603.
76. Mallewa j. Wilkins E. Vilar J. et al: *HIV-associated lipodystrophy: a review of underlying mechanisms and therapeutic options*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2008). 62:648-660.
77. Rathman W. Haastert B. Herder C. et al: *Differential association of adiponectin with cardiovascular risk marker in men and women? The KORA survey 2000*. Int J Obes (Lond) (2007). 31:770-776.
78. Laughlin GA. Barrett-Connor E. May S. et al: *Association of adiponectin with coronary heartm disease and mortality: the Rancho Bernardo study*. Am J Epidemiol (2007). 165:164-174.
79. Lenhard J. Furfine E. Jain R. et al: *HIV protease inhibitors block adipogenesis and increase lipolysis in vitro*. Antiviral Res (2000), 47: 121-129.
80. Bastard J. Caron M. Vidal H. et al. *Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipoatrophic adipose tissue from HIV-1 infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance*. Lancet (2002), 359: 1026-1031.
81. Miserez A. Muller P. Spaniol V: *Indinavir inhibits sterol-regulatory element-binding protein-1c-dependent lipoprotein lipase and fatty acid synthase gene activations*. AIDS (2002), 16:1587-1594.
82. Jones S. Janneh O. Back D. Pirmohamed M: *Altered adipokine response in murine 3T3-F442A adipocytes treated with protease inhibitors and nucleoside reverse transcriptase inhibitors*. Antivir Ther (2005), 10: 207-213.
83. Vigouroux C. et al: *Adiponectin and leptin levels in HIV-infected subjects with insulin resistance and body fat redistribution*. J Acquir Immune Defic Syndr (2002). 31: 514-520.

- 84 Hruz P: *Molecular mechanisms for altered glucose homeostasis in HIV infection*. Am J Infect Dis (2006). 2:187-192.
85. Cabrero E. Griffa L. et al: *Prevalence and Impact of Body Physical Changes in HIV Patients Treated With Highly Active Antiretroviral Therapy: Results from a study on Patient and Physician Perceptions*. AIDS patient care and STDs (2010). 24(1): 5-13.
86. Nachega J. Trota M. Nelson M. Ammassari A.: *Impact of Metabolic Complications on Antiretroviral Treatment Adherence: Clinical and Public Health Implications*. Current HIV/AIDS Reports (2009). 6:121-129.
87. Tebas P.: *Interventions for Body Habitus Changes Associated with HIV Infection and Its Treatment*. Current HIV/AIDS Reports (2007), 4:86-92
88. Sattler F: *Pathogenesis and Treatment of Lipodystrophy: What Clinicians Need to Know*. Top HIV Med. (2008). 16 (4): 127-133
89. Wohl DV.: *Considering Metabolic Issues When Initiating HIV Therapy*. Current HIV/AIDS Reports (2007), 4:119-125.