

# LIPODISTROFIA E A SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

## LIPODYSTROPHY AND ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME

Vanessa Barsotti<sup>1</sup>, Carolina Reis Sgarbi<sup>1</sup>, Pauline Feliz Benedito Moreno<sup>1</sup>,  
Anna Carolina Simões Miotto<sup>1</sup>, Fernando José Góes Ruiz<sup>2</sup>

### RESUMO

A introdução da Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) - terapia anti-retroviral fortemente ativa - vem reduzindo a morbidade e a mortalidade em pacientes com AIDS. Entretanto, tratamentos prolongados, com combinações de drogas, são de difícil manutenção devido à má adesão e aos efeitos colaterais. O tratamento com anti-retrovirais, especialmente os inibidores da protease, fez surgir uma síndrome caracterizada por redistribuição anormal da gordura corporal, alterações no metabolismo glicêmico, resistência insulínica e dislipidemia, chamada de síndrome lipodistrófica do HIV (SLHIV). Atualmente, não existe nenhum consenso para prevenção ou tratamento da síndrome cuja causa permanece desconhecida. Esta revisão enfatiza os achados clínicos e os dados da literatura sobre a SLHIV, pois melhor entendimento desta síndrome por infectologistas, cardiologistas e endocrinologistas é essencial para o manejo da doença.

Descritores: AIDS, lipodistrofia, terapia anti-retroviral de alta atividade.

### ABSTRACT

The introduction of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) has reduced morbidity and mortality in patients infected with Acquired Immunodeficiency Syndrome. However, prolonged treatment with combination regimens can be difficult to sustain because of problems with adherence and side effects. Treatment with antiretroviral agents - protease inhibitors in particular - has uncovered a syndrome of abnormal fat redistribution, impaired glucose metabolism, insulin resistance and dyslipidemia, collectively termed lipodystrophy syndrome (SLHIV). Nowadays, no clinical guidelines are available for the prevention or treatment of SLHIV, and its cause have yet to be totally elucidated. This review emphasizes the clinical features and the data from previous studies about the SLHIV taking into account that a better understanding of this syndrome for HIV specialists, cardiologists and endocrinologists is fundamental for the disease control.

Key-words: AIDS, lipodystrophy, highly active antiretroviral therapy.

### INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (AIDS) foi descrita em 1981, nos Estados Unidos. Desde o surgimento dos primeiros casos, observou-se importante alteração nas características demográficas e epidemiológicas da doença. Inicialmente, a doença era restrita a áreas geográficas específicas, logo atingiu várias regiões do mundo, tornando-se uma pandemia.<sup>1</sup>

No início da epidemia, as principais vias de transmissão

da doença eram as relações homossexuais e o uso de drogas endovenosas. Os indivíduos com estes comportamentos foram denominados “grupos de risco”. Atualmente, observa-se aumento da transmissão por relações heterossexuais, sendo esta a principal via de contágio entre as mulheres. A modificação do perfil dos indivíduos infectados resultou em aumento crescente no número de mulheres com a doença e, conseqüentemente, de crianças infectadas pelo HIV através da via vertical, sendo assim, hoje não existem mais os “grupos de risco”.<sup>2</sup>

Com o advento da terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART), observou-se impacto na história natural da infecção pelo HIV. Desta forma, o emprego de combinações terapêuticas contendo drogas da classe dos Inibidores da Protease (IP) promoveu importante e sustentada supressão na replicação viral, elevando a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes soropositivos. No entanto, observou-se que a terapia anti-retroviral é acompanhada de alterações metabólicas, como dislipidemia, resistência insulínica, hiperglicemia e redistribuição da gordura corporal, fatores de risco para doença cardiovascular. O conjunto destas alterações é conhecido como Síndrome Lipodistrófica do HIV (SLHIV).<sup>3</sup>

Inicialmente, a SLHIV foi denominada “Crixbelly”, pois os primeiros casos de redistribuição da gordura corporal foram observados após a utilização do Crixivan® (Indinavir), medicamento da classe dos inibidores da protease. A associação entre o uso de indinavir e redistribuição da gordura corporal foi descrita em 1998, com o emprego de tomografia computadorizada demonstrando o aumento da gordura visceral nesses indivíduos. Com o surgimento de novos IPs, concluiu-se que a redistribuição da gordura corporal não era um efeito exclusivo do indinavir, sendo esta denominação abandonada.<sup>3</sup>

Miller e cols.,<sup>4</sup> após observarem as semelhanças clínicas entre pacientes com SLHIV e a síndrome de Cushing, passaram a denominá-la “pseudo-síndrome de Cushing”. Porém, estudos posteriores não demonstraram alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (EHHA) nos pacientes soropositivos para o HIV.<sup>5</sup>

Atualmente, algumas sinônimas são empregadas para a SLHIV, tais como síndrome da redistribuição da gordura corporal, síndrome metabólica associada à terapia anti-retroviral (ARV) ou, mais recentemente, lipodistrofia dislipidêmica associada ao HIV/HAART (HADL).<sup>3</sup>

A lipodistrofia do HIV caracteriza-se pela redistribuição da gordura corporal em pacientes soropositivos. Apesar de fortemente associada ao uso dos Ips, alguns inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (NRTIs), especialmente a estavudina (d4T®), também podem estar implicados em sua gênese.<sup>6</sup>

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 9, n. 3, p. 4 - 7, 2007

1 - Acadêmica do curso de Medicina - CCMB/PUC-SP  
2 - Professor do Depto. de Medicina - CCMB/PUC-SP  
Recebido em 16/11/2006. Aceito para publicação em 22/5/2007.  
Contato: fruiiz@puccsp.br

A lipodistrofia pode ser classificada clinicamente em tres categorias: 1 - lipoatrofia: caracterizada pela reducao da gordura nas regioes perifericas, como bracos, pernas, face e nadegas; 2 - lipo-hipertrofia: caracterizada pelo acumulo de gordura na regio abdominal, presenca de gibosidade dorsal, ginecomastia e aumento das mamas em mulheres; 3 - forma mista: caracterizada pela associacao de componentes das duas formas anteriormente descritas.<sup>7</sup>

A prevalencia de lipodistrofia em usuarios de IP e cerca de 64% e de 10,5% em homens e mulheres, respectivamente.<sup>6</sup>

Tsiodras e cols.<sup>7</sup> avaliaram 221 individuos com AIDS em terapia com IP e encontraram uma incidencia cumulativa de novos casos de lipodistrofia da ordem de 13%, estando os IPs independentemente associados com todos os componentes da síndrome.

Outra analise prospectiva acompanhando 366 pacientes soropositivos durante um ano, a partir do inicio da HAART, demonstrou incidencia cumulativa de 29% para lipoatrofia, 23% lipo-hipertrofia e 13% da lipodistrofia forma mista. Este estudo reforçou a hipotese de que alteracoes morfologicas e lipidicas sao comuns entre individuos que iniciaram pela primeira vez o uso da terapia anti-retroviral. Nesta analise, o uso dos IPs associou-se com todas as formas de lipodistrofia.<sup>6</sup>

A despeito de muitos estudos demonstrarem a relacao entre IP e lipodistrofia, alguns autores observaram que pacientes soropositivos sem terapia anti-retroviral, ou mesmo com esquemas sem IP, tambem apresentaram tais alteracoes, levantando a hipotese da existencia de outras etiologias para a lipodistrofia do HIV.<sup>7</sup>

Outro estudo<sup>8</sup> comparou a síndrome lipodistrofica (SL) de usuarios de IP (SL-IP) com a SL de pacientes utilizando NRTI e sem IP (SL-NRTI). Observou-se a ocorrencia da SL em ambos os grupos, sendo que a SL-NRTI diferiu da SL-IP pelo inicio precoce de sintomas e perda de peso; maiores niveis de lactato e alanina aminotransferase; e menor albumina, colesterol, triglicerides, glicose e insulina.<sup>8</sup>

Os pacientes em uso de HAART apresentam, em sua maioria, bom controle da doenca avaliado por demarcadores biologicos representados pelo numero de linfocitos CD4 e a contagem da carga viral RNA-HIV. Sendo assim, a suspensao, ou ate mesmo a substituicao do esquema terapeutico, representa decisao dificil para o medico e paciente. Entretanto, a ocorrencia de alteracoes metabolicas que elevam o risco cardiovascular bem como de alteracoes esteticas (secundarias a lipodistrofia e responsaveis por importantes problemas psicologicos) determinam o dilema de modificar ou nao o esquema anti-retroviral.

A fisiopatologia da SLHIV ainda nao foi totalmente elucidada. Assim sendo, torna-se dificil o estabelecimento da terapeutica mais eficaz. Estuda-se o efeito de dietas e programas de atividade fisica na lipodistrofia. O uso de metformina, na presenca de outras alteracoes metabolicas, parece ser opcao terapeutica promissora. Existem alguns relatos de caso utilizando hormonio do crescimento (GH) nesta populacao; contudo, ha controversias quanto aos efeitos do GH na homeostase glicidica e no desenvolvimento de neoplasias malignas, as quais estes pacientes ja sao mais susceptiveis.<sup>8</sup>

Os adipocitos sao celulas hormonal e metabolicamente ativas, secretando proteinas como o PAI-1, TNF, IL6, leptina e adiponectina. Dentre elas, os niveis de adiponectina correlacionam-se inversamente com obesidade, resistencia insulínica, diabetes tipo 2, doenca cardiovascular e lipodistrofia

congenita e adquirida em individuos nao infectados pelo HIV.<sup>9</sup>

Em um estudo<sup>10</sup> realizado com 112 pacientes soropositivos tratados com HAART, observou-se niveis maiores de adiponectina em pacientes sem lipodistrofia em comparacao com os individuos que apresentavam redistribuicao da gordura corporal. Este estudo sugere que a adiponectina estaria inversamente correlacionada com massa de gordura visceral, triglicerides, resistencia insulínica e diretamente associada com HDL colesterol e gordura periferica em pacientes soropositivos tratados com HAART.<sup>10</sup>

A leptina e um hormonio produto do gene *obese* (*ob*) sintetizada e secretada pelos adipocitos. Ja e bem estabelecido que em individuos nao infectados pelo HIV a leptinemia de jejum correlaciona-se positivamente com o acumulo de gordura central e total e com a resistencia insulínica.

Recentemente, tem-se observado que a reposicao de leptina em adultos com síndromes lipodistroficas adquiridas e congenitas (nao relacionadas com HIV) resulta em melhora do controle glicemico, em reducao dos niveis de triglicerides e, ate mesmo, em suspensao da terapia antidiabetica oral.<sup>10</sup>

Ate o presente momento, a literatura mundial nao dispoe de nenhum consenso que determine os criterios para o diagnostico e o tratamento da SLHIV. A despeito disto, algumas orientacoes e estrategias podem ser utilizadas. Os pacientes devem ser orientados sobre a possibilidade de ocorrencia desses sinais/sintomas e como lidar com eles.<sup>9</sup>

Bons resultados foram obtidos com metformina no sentido de reduzir a resistencia a insulina e à adiposidade central, embora tais resultados tenham ocorrido a expensas da perda de peso corporal.<sup>11</sup>

O uso de medicamentos esta indicado para o tratamento da hiperglicemia, do diabetes e das hiperlipidemias, quando tais condicoes estiverem associadas a niveis significativamente elevados de glicose e lipídios, de forma semelhante as condutas vigentes entre individuos HIV-negativos (nao infectados pelo virus da AIDS).<sup>11</sup>

Nas dislipidemias, o emprego de gemfibrozil e/ou estatinas (mais frequentemente a atorvastatina) tem sido sugerido por diversos trabalhos, lembrando que estas ultimas podem interagir com os IPs.<sup>12</sup>

Os fibratos atuam aumentando o catabolismo das lipoproteinas ricas em triglicerídios e as estatinas (inibidores da hidroximetilglutaril-CoA redutase) reduzem a sintese do colesterol pelos hepatocitos.<sup>12</sup>

Recomenda-se a pratica de exercicios fisicos (caminhadas diarias, ginastica, musculacao, esportes) e a manutencao de dieta pobre em carboidratos e rica em proteinas bem como parar de fumar.<sup>13</sup>

A reposicao de testosterona deve ser feita nos casos de hipogonadismo nos homens, pois niveis baixos deste hormonio estao associados ao acumulo de gordura no abdomen e a resistencia a insulina. Esta reposicao pode ser feita com decanoato de nandrolona ou cipionato de testosterona por tempo ainda nao claramente definido. Os efeitos colaterais mais comuns desta medicacao sao enxaqueca, hipertensao arterial e retencao hidrica e devem ser monitorados cuidadosamente.<sup>12</sup>

O uso do hormonio do crescimento humano somatotrofina parece determinar melhora das manifestacoes da lipodistrofia, reduzindo a adiposidade central e a giba de bufalo, revelando-se, contudo, ineficaz quanto as hiperlipidemias ou as alteracoes corporais perifericas.<sup>12</sup>

Como alternativa adicional, alguns pacientes tem sido submetidos as correcoes das alteracoes da forma corporal

através de cirurgia plástica, mas não se sabe quais riscos estão associados a estes procedimentos, como a lipoaspiração, ou a durabilidade dos seus efeitos.<sup>14</sup>

A perda de gordura da face tem sido muito valorizada ultimamente, pois compromete a estética, leva à diminuição da auto-estima e da qualidade de vida do paciente. No Brasil, tem sido utilizado, por cirurgiões plásticos e dermatologistas, o implante facial com metacrilato com excelentes resultados, levando a uma melhora do estado psicológico do paciente.<sup>14</sup>

O tratamento da perda de gordura no rosto consiste no preenchimento das áreas atrofiadas, podendo ser utilizados materiais preenchedores temporários ou permanentes. Os preenchimentos temporários consistem de auto-implante de gordura, ácido hialurônico, colágeno e ácido polilático. Sua duração varia de três a nove meses, de acordo com o material utilizado, e normalmente são utilizados em casos leves, ou em áreas onde o preenchimento permanente não pode ser utilizado.<sup>14</sup>

O metacrilato, a poliacrilamida e o silicone são preenchedores permanentes que têm demonstrado trazer melhores resultados, principalmente na relação custo/benefício. No Brasil, o mais utilizado é o metacrilato, pois além de se obterem excelentes resultados estéticos e duradouros com este material, ele tem um custo menos elevado. O tratamento consiste de injeções feitas paralelamente nas áreas atrofiadas. É um procedimento relativamente simples, mas que só deve ser realizado por profissional médico experiente e capacitado. A correção dessas alterações pode devolver ao paciente o aspecto normal, melhora sua auto-estima e permite uma convivência social mais tranquila.<sup>14</sup>

Até o presente momento, a lipodistrofia não deve determinar a interrupção do uso do IP, exceto nos casos em que haja comprometimento clínico muito relevante ou em que a lipodistrofia afete a adesão do paciente ao uso regular de seu esquema anti-retroviral.<sup>15</sup>

Esta síndrome e seu manejo adequado ainda constituem um grande desafio aos pesquisadores e clínicos que tratam pacientes com AIDS em uso de drogas anti-retrovirais.<sup>16</sup>

## OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho é realizar revisão bibliográfica sobre as alterações sofridas pelo organismo dos pacientes que fazem o tratamento da AIDS utilizando terapia anti-retroviral, especialmente os inibidores de protease.

## MATERIALE MÉTODO

Para o presente trabalho foi realizada, através da base de dados da Bireme e do Scielo, uma revisão de literatura dos artigos publicados no período de 1998-2007, que relacionam os tipos de tratamento da AIDS e seus efeitos sobre o organismo dos pacientes, como a lipodistrofia.

## DISCUSSÃO

A SLHIV, que inclui complicações metabólicas e alterações da distribuição de gordura, é um dos fatores mais importantes da terapêutica do HIV. As alterações metabólicas podem constituir-se como risco significativo no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, com conseqüências ainda desconhecidas. Apesar do impacto da Síndrome da Lipodistrofia ainda se conhece pouco acerca da sua patogênese, prevenção,

diagnóstico e tratamento.

Os IPs explicam a maioria das alterações metabólicas associadas à SLHIV. Vários estudos<sup>16</sup> registram o aumento do nível total das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), acompanhado pelo aumento dos níveis de LDL após o início da terapêutica com IPs. Reciprocamente, estes parâmetros melhoram substancialmente após a suspensão dos IPs. Além disso, alterações hiperlipidêmicas estão frequentemente associadas à hiperinsulinemia e/ou resistência à insulina.<sup>13</sup>

## CONCLUSÃO

As modificações da forma do corpo e alterações do metabolismo lipídico e glicídico vinculadas à AIDS vêm sendo estudadas com interesse crescente, principalmente após o advento dos IPs, tidos, atualmente, como os maiores responsáveis por essas complicações.

Os pacientes que estão iniciando tratamento com medicamentos anti-HIV devem ser monitorados para que as mudanças na gordura corporal sejam detectadas mais facilmente. As opções possíveis incluem escaneamentos, os quais fornecem uma imagem da distribuição da gordura, músculos e ossos no corpo, e a antropometria. E também, para futura referência, o médico deverá avaliar o peso, a pressão arterial, os níveis lipídicos, além da glicemia, para que desta forma possa detectar rapidamente possíveis alterações inerentes ao tratamento da AIDS.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. AIDS epidemic update: december 2002 [monografia na internet]. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/epidemiology/epi2002/en>.
2. Sepkowitz KA. AIDS - The First 20 Years. *N Engl J Med*. 2001; 344(23):1764-72.
3. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1998; 338(13):853-60.
4. Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet*. 1998; 351:871-5.
5. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. "Buffalo Hump" in men with HIV-1 infection. *Lancet*. 1998; 351:867-70.
6. Carr A. HIV protease inhibitor - Related lipodystrophy syndrome. *Clin Infect Dis*. 2000; 30(suppl. 2):5135-42.
7. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy - A 5-year cohort study. *Arch Intern Med*. 2000; 160:2050-6.
8. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipodystrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with nucleoside analogue therapy: Contribution to protease inhibition - Related lipodystrophy syndrome. *AIDS*. 2000; 14:F25-32.
9. Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dubé MP, Gerber JG, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an international AIDS society - USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 31:257-75.
10. Addy CL, Gavrilu A, Tsiodras S, Brodovicz K, Karchmer AW, Mantzoros CS. Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(2):627-36.

11. Hadigan C, Yawetz S, Thomas A, Havers F, Sax PE, Grinspoon S. Metabolic effects of rosiglitazone in HIV lipodystrophy. *Ann Intern Med.* 2004; 140:786-94.
12. Valente AMM, Reis AF, Machado DM, Succi RCM, Chacra AR. HIV lipodystrophy syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 49(6):871-81.
13. Roubenoff R, Weiss L, McDermott A, Heflin T, Cloutier GJ, Wood M, et al. A pilot study of exercise training to reduce trunk fat in adults with HIV-associated fat redistribution. *AIDS.* 1999; 13:1373-5.
14. Mansur C, Freitas RR, Rabelo FT, Mansur L, Rabelo FT, Santiago FCM, et al. Redistribuição da gordura corporal induzida pelos inibidores de protease em pacientes com Aids. *An Bras Dermatol.* 2006; 81(5 supl 3):S317-9.
15. Haerter G, Manfras BJ, Mueller M, Kern P, Trein A. Regression of lipodystrophy in HIV-infected patients under therapy with the new protease inhibitor atazanavir. *AIDS* 2004; 18(6):952-5.



**REVISTA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE SOROCABA**

Agradecemos a colaboração da Associação dos Docentes do CCMB/PUC-SP

**Diretoria**

*Enio Marcio Maia Guerra*  
*João Luiz Garcia Duarte*  
*Celeste Gomes Sardinha Oshiro*  
*José Eduardo Martinez*  
*Dirce Setsuko Tacahashi*  
*Nelson Boccato Jr.*