

## **AVALIAÇÃO DO EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D EM CAMUNDONGOS SUBMETIDOS A UM ESQUEMA ANTIRETROVIRAL DE ALTA POTÊNCIA**

Maria Claudia Maruchi Peres (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Aurea Regina Telles Pupulin (Orientador), e-mail: artpupulin@uem.br

Universidade Estadual de Maringá / CCS-DBS - Departamento de Ciências Básicas da Saúde, PR

**Área:** Ciências da Saúde – **Subárea:** Farmácia

**Palavras-chave:** Vitamina D, HIV/AIDS, terapia antirretroviral

### **Resumo:**

A terapia antirretroviral combinada (HAART) trouxe consigo muitos benefícios para os infectados com o HIV, mas também, muitos efeitos colaterais, entre eles: dano hepático, perda de peso, alterações renais e gastrintestinais. A vitamina D é um esteroide lipossolúvel com diversas funções no organismo, sendo responsável principalmente pela saúde dos ossos, mas também regulando o crescimento, os sistemas imune, cardiovascular e muscular entre outros. Sua síntese se dá por uma via de conversão que segue a sequência pele, fígado e rim. O presente estudo, com objetivo de analisar os efeitos desta vitamina somados ao uso da HAART nas enzimas hepáticas, no rim, no peso e no perfil lipídico, foi realizado com 30 camundongos divididos igualmente em três grupos experimentais, sendo o grupo 1 tratado apenas com água, grupo 2 apenas com HAART e grupo 3 com vitamina e HAART. A terapia escolhida envolveu três medicamentos: Raltegravir, Lopinavir/Ritonavir e Abacavir. Os resultados obtidos mostraram que o uso acoplado de vitamina D com a HAART, pode reduzir os níveis de triglicerídeos no sangue, diminuir danos hepáticos com redução dos valores de AST, ALT e GGT no grupo tratado com a vitamina e também realizar uma proteção renal, por conta dos baixos níveis de creatinina encontrados, comparando com o grupo tratado apenas com HAART. Portanto, é possível inferir que o uso suplementar de vitamina D pode ser cogitado para pacientes que fazem tratamento com HAART, visto que ela pode interferir positivamente em efeitos colaterais comumente presentes.

### **Introdução**

A introdução da *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART), trouxe benefícios ao tratamento da AIDS, como o aumento da sobrevivência e restauração parcial do sistema imune dos portadores do vírus, mas também diversos efeitos colaterais. Entre tais efeitos, se destacam alguns mais

citados na literatura, como danos hepáticos, perda de peso, alterações renais, gastrintestinais, etc. (Ministério da Saúde, 2013).

A toxicidade hepática representa um dos efeitos adversos mais graves associados aos antirretrovirais, podendo levar à perda aguda da função deste órgão. Outro achado laboratorial frequentemente presente em pacientes que utilizam HAART, é a elevação das transaminases, porém, ainda não há muito conhecimento sobre os mecanismos envolvidos neste processo. Uma das hipóteses mais citadas é o efeito tóxico direto dos fármacos sobre o fígado sobre os hepatócitos, seguido da recuperação de uma resposta inflamatória secundária à reconstituição imune.

A vitamina D (VD) é um esteroide solúvel em gordura essencial para a vida, pois, além de suas funções mais conhecidas relacionadas à saúde dos ossos, é responsável também por outras atividades, trabalhando como reguladora do crescimento, do sistema imunológico, do sistema cardiovascular, dos músculos, do metabolismo e da insulina. Sua síntese se dá por uma via de conversão que segue a sequência pele, fígado e rim.

Alguns estudos mostram que a vitamina D3 tem a capacidade de reduzir doenças cardiovasculares e hepáticas (AL-BAYYARI et al., 2021), além de atuar na redução de lipídios no sangue, como níveis de LDL e triglicerídeos (DIBABA, 2019). Foi possível também constatar em alguns estudos, que a vitamina D apresentou uma correlação positiva em pacientes com doença renal crônica, reduzindo o aparecimento de hiperparatireoidismo secundário (RESTREPO et al.).

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da suplementação com vitamina D3 sobre parâmetros clínicos, laboratoriais e comportamentais em camundongos submetidos ao uso da HAART.

## **Materiais e métodos**

Para realização do experimento foram utilizados: Vitamina D, ração (Nuvilab® CR1), cepilho, gaiolas de acrílico, medicamentos da terapia antirretroviral (Raltegravir 800mg/dia, Lopinavir/Ritonavir (Kaletra) 800mg/200mg, Abacavir 600mg) e materiais para coleta e análise de amostras sanguíneas.

Com autorização do Comitê de Conduta Ética no Uso de Animais em Experimentação da Universidade Estadual de Maringá, foram selecionados 30 camundongos machos da raça Swiss, os quais foram separados em três grupos experimentais, explicados a seguir:

- a) Grupo 1: 10 animais, tratados com duas gavagens de água (controle).
- b) Grupo 2: 10 animais, tratados com uma gavagem de água e outra de HAART.
- c) Grupo 3: 10 animais, tratados com uma gavagem de vitamina D e outra de HAART.

Foram feitas as gavagens, conforme explicado anteriormente, em cada um dos grupos durante 15 dias, trocando a gaiola e cama de cepilho a cada 2 dias. Ao final do experimento, realizou-se uma análise do peso dos camundongos e uma análise sorológica dos parâmetros: AST, ALT, GGT, triglicérides e colesterol.

## Resultados e Discussão

Para a obtenção dos resultados, foram utilizados alguns parâmetros, sendo o ganho de peso, colesterol e triglicérides (Tabela 1) analisados pelo teste One-Way ANOVA e GGT, AST, ALT e creatinina (Tabela 2) por meio de uma análise descritiva das médias dos valores, pois a obtenção destes resultados foi feita em *pool* (devido à quantidade limitada de soro que os camundongos possuem).

**Tabela 1** – Análise dos parâmetros de variação de peso, de colesterol e triglicérides por meio de média e desvio padrão.

Grupo	Ganho de peso	Colesterol	Triglicérides
1	4,2g ± 1,75g	229,3 ± 63,01 mg/dL	197,1 ± 49,34 mg/dL
2	3,8g ± 1,55g	272,1 ± 62,87 mg/dL	297,6 ± 65,62mg/dL
3	2,8g ± 1,48g	274,6 ± 35,65 mg/dL	277 ± 57,59 mg/dL

Observou-se nestes resultados (Tabela 1) que, com relação ao ganho de peso, o grupo 2 demonstrou um ganho 9,52% menor do que o grupo 1 e o grupo 3, 33,33% menor do que o grupo 1. Sobre o colesterol, o grupo 2 apresentou valores aproximadamente 18,66% maiores que o grupo 1, sendo que o grupo 3 apresentou valores 19,75% maiores que o grupo 1. Na análise dos triglicérides, observou-se um valor 50,98% maior do grupo 2 em relação ao 1 e 40,53% maior do grupo 3 em relação ao 1.

**Tabela 2** – Resultados de AST, ALT, GGT e de creatinina em média, obtidos por meio de uma análise em *pool*.

Grupo	AST	ALT	GGT	Creatinina
1	140 mg/dL	69 mg/dL	5,1 mg/dL	0,08 mg/dL
2	190 mg/dL	139 mg/dL	15,3 mg/dL	0,4 mg/dL
3	178 mg/dL	87 mg/dL	10,2 mg/dL	0,08 mg/dL

Observou-se (Tabela 2), na análise de AST, que o grupo 2 apresentou um aumento de 35,71% em relação ao grupo 1, e o grupo 3, um aumento de 27,14% em relação ao 1. Na análise da ALT, o grupo 2 apresentou uma média de valor aproximadamente igual ao dobro da média do grupo 1 (101,44%), sendo que o grupo 3 apresentou esta média apenas 26,08% maior que o grupo 1. Referente ao GGT do grupo 1, o grupo 2 apresentou o triplo do valor e o grupo 3, o dobro. Por último, na análise da creatinina, observou-se valores equivalentes entre os grupos 1 e 3 e um valor 5 vezes maior do grupo 2 em relação ao 1.

Na análise por meio do teste ANOVA, os resultados dos triglicérides apresentaram uma relevância estatística ( $p=0,002$ ), demonstrando que é possível que a vitamina D possa auxiliar na diminuição dos níveis deste composto no sangue. Apesar de o colesterol e o ganho de peso não terem tido resultados com relevância estatística, é possível inferir que provavelmente a vitamina D associada ao uso de HAART não interfira nestes parâmetros, e ainda que se obteve apenas uma média dos valores de AST, ALT e GGT, em todos estes parâmetros foi possível observar que os resultados do grupo 3 se aproximavam mais aos do grupo controle, do que os resultados do grupo 2 em relação ao grupo controle.

Por fim, na análise da creatinina, foi possível observar que o grupo 3 apresentou valores idênticos ao grupo 1, o que pode indicar uma certa proteção renal promovida pela vitamina D, haja vista que o grupo 2 obteve um índice 5 vezes mais alto que o grupo 1, demonstrando uma toxicidade renal advinda da terapia antirretroviral.

Portanto, de acordo com estes resultados e com estudos anteriores utilizados na análise da vitamina D relacionada com a função hepática (AL-BAYYARI et al., 2021), pode-se inferir que a vitamina D suplementar à terapia antirretroviral possa ter efeitos protetivos e promotores para o fígado dos pacientes que a utilizarem, sendo necessário a realização de estudos com uma maior população para analisar especificamente estes parâmetros.

## Conclusões

De acordo com os resultados obtidos, é possível que a associação do uso complementar da vitamina D com a terapia antirretroviral pode auxiliar no controle dos triglicerídeos, e provavelmente não interfere no ganho de peso e nos níveis de colesterol. Além disso, houve indícios de que ela pode reduzir os danos hepáticos, por conta da redução dos níveis de AST e ALT, e também reduzir danos renais pela terapia escolhida, pois os níveis de creatinina do grupo 3 foi idêntico aos do grupo 1, e o grupo 2 obteve um valor consideravelmente maior.

## Agradecimentos

Agradeço à minha coordenadora de projeto, professora Áurea Telles Pupulin por todas as orientações, à professora Sandra Vieira por todo o auxílio, à UEM pela concessão da bolsa e à minha família, meu maior suporte.

## Referências

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Alterações hepáticas relacionadas ao HIV. Brasília, 2013. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pcdt/12>>. Acesso em: 12/08/2021.

AL-BAYYARI, N., et al. Vitamin D3 reduces risk of cardiovascular and liver diseases by lowering homocysteine levels: Double-blinded, randomised, placebo-controlled trial. **British Journal of Nutrition**, 125(2), 2021. 139-146. Disponível em: <<https://doi.org/10.1017/S0007114520001890>>. Acesso em: 12/08/2021.

DIBABA, D.T. Effect of vitamin D supplementation on serum lipid profiles: a systematic review and meta-analysis. **Nutr Rev.**, 1;77(12):890-902, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz037>>. Acesso em: 12/08/2021.