

AVALIAÇÃO DO EFEITO DA VITAMINA D SOBRE ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM CAMUNDONGOS SUBMETIDOS À TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Isadora Martins Borba (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Áurea Regina Telles Pupulin (Orientadora), e-mail: artpupulin@uem.br
Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências da Saúde / Maringá, PR.

Conforme tabela do CNPq/CAPES, área: Farmácia e subárea do conhecimento: Análise toxicológica

Palavras-chave: Colecalciferol, Antirretrovirais, Metabolismo.

Resumo

A adesão medicamentosa à terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) tem sido um desafio para saúde pública, isso se deve aos recorrentes efeitos colaterais dessa terapia, o que impacta na qualidade de vida dos usuários. Por tais motivos, tem se lançado mão de estudos, dentre eles: por meio de terapias complementares, na tentativa de melhorar índices metabólicos e imunitários. Nesse escopo, a suplementação de vitamina D3 tem sido pesquisada. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da administração da Vitamina D3 em camundongos Swiss submetidos à combinação de Lopinavir e Ritonavir, Lamivudina e Zidovudina. Para isso os animais (n=27) foram realocados em três grupos: grupo 1 (n=9) tratado com terapia HAART; grupo 2, com terapia HAART e vitamina D3, 500 UI/dia (n=12); e grupo 3 ou controle. Com base na análise descritiva, verificou-se que a média do ganho de peso do grupo 2 foi 40% maior quando comparada ao grupo 1; a suplementação de vitamina D3 reduziu em aproximadamente 9% o valor da média de colesterol total comparado ao grupo 1; a média triglicérides reduziu em 32%; as enzimas hepáticas contrastando grupos 1 e 2, houve uma redução favorecendo o grupo 2 de 50% do GGT, 14% de AST e 27% ALT. Contudo, ao aplicar o teste ANOVA não paramétrico para peso corporal, colesterol total e triglicérides os resultados não demonstraram significância estatística ($p>0.05$). Estudos mais robustos devem ser realizados para conclusões consistentes sobre posologia ideal e desfecho primário.

Introdução

O acesso ao tratamento por meio da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) combinada de alta atividade impactou de forma significativa na redução de infecções oportunistas e na mortalidade de pacientes acometidos por HIV (vírus da imunodeficiência humana). Em contrapartida, a adesão a esse tratamento tem sido um obstáculo para pacientes, principalmente devido aos eventos adversos associados à terapêutica, o que repercute diretamente na qualidade de vida dos pacientes a longo e a curto prazo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Por tais motivos tem-se investido em pesquisas que contribuem para a melhoria de alterações orgânicas e metabólicas causadas pelo tratamento. Dentre os efeitos negativos da HAART, podemos citar as hepatopatias, alterações renais, deficiência na redução da

absorção dos micronutrientes e depleção das reservas antioxidantes, aumento nos níveis de colesterol total e triglicérides, dentre outros (NARCISO et al., 2001). A vitamina D3, atualmente, tem sido muito estudada especialmente devido aos benefícios não esqueléticos, dentre eles a melhora da imunidade. Há ainda estudos que relacionam, no contexto do HIV, a deficiência de vitamina D, muitas vezes agravada pela introdução da HAART, com a diminuição da contagem das células CD4 (SHIVAKOTI et al., 2019). Contudo, há poucos estudos consistentes metodologicamente que apontem uma posologia ou indicações de uso capazes de correlacionar significância ou não da suplementação dessa vitamina, com base nos benefícios garantidos pela fisiologia de sua metabolização. Estudos com patologias de outras etiologias que não o HIV, também têm pesquisado sobre possíveis benefícios outros tratamentos a ainda sugerem ainda uma possível correlação entre a suplementação de D3 com o metabolismo lipídico e função hepática (TABRIZI et al., 2017).

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos metabólicos da administração da Vitamina D3 em camundongos Swiss submetidos à uma combinação antirretroviral bem difundidos no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018): Lopinavir e Ritonavir, Lamivudina e Zidovudina.

Materiais e métodos

Trata-se de um estudo experimental laboratorial em modelo animal, aprovado na Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), protocolo 6662180320, que avaliou a associação de vitamina D3 e o esquema terapêutico antirretroviral composto pela combinação de indicação pelo Ministério da Saúde brasileiro: Lamivudina e Zidovudina com Lopinavir e Ritonavir. Foi utilizado um ajuste da dose padrão, estabelecida na bula dos fármacos, para que o peso dos camundongos, Dessa forma a posologia diária foi: Lamivudina (300mg/dia) / Zidovudina(600mg/dia): 0,0002g por animal dissolvidos em 0.2ml e Lopinavir (800mg/dia) / Ritonavir (200mg/dia): 0,001g por animal dissolvido em 0,2 ml de água, 1 gota de vitamina D3, laboratório Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. 14.000 UI (DEPURA), equivalente a 0,035 ml, 500 UI. Os camundongos Swiss (n=27) de 35 a 40 dias foram divididos em dois grupos experimentais e um controle que receberam por meio de gavagem a seguinte composição: grupo 1 (n=9) tratado com terapia HAART; grupo 2, com terapia HAART e vitamina D3 (n=12); grupo 3 ou controle, apenas água. O estudo consistiu em sete dias de adaptação e quinze dias de experimento medicamentoso. Apesar da diferença das substâncias aplicadas em gavagem, é importante pontuar que os animais foram alocados com água e ração na mesma proporção, foram submetidos aos mesmos cuidados de higiene das caixas e manejados ao mesmo horário do dia.

Após o término do experimento e sacrifício, o metabolismo foi analisado por meio das dosagens séricas de colesterol, triglicérides, enzimas capazes de analisar a função hepática como: AST (aspartato aminotransferase), ALT (alanina aminotransferase) e GGT (gama glutamil transferase).

Frente a esses parâmetros foi realizada uma análise descritiva, os pré-requisitos para hipótese comparativa de variáveis independentes como o teste de normalidade Shapiro-Wilk, e posteriormente a aplicação do método ANOVA, análise de variância.

Resultados e Discussão

Inicialmente, foi realizado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk das variáveis numéricas dependentes e a maioria dos dados apresentaram distribuição não normal. Então, optou-se pelos testes não paramétricos para comparar os três grupos.

A análise descritiva (Tabela 1) demonstrou que o grupo 2 teve uma média de ganho de peso maior que o grupo 1, sendo que a suplementação de vitamina D3 aumentou em aproximadamente 40% o ganho de peso quando comparado ao grupo que recebeu apenas HAART, se aproximando, assim mais do ganho de peso do grupo 3 (controle) que representa um animal saudável. Quanto aos parâmetros lipídicos, a média de triglicerídeos contou com médias também favoráveis para o grupo 2 sobre o grupo 1, demonstrando uma redução de 32% nesse parâmetro. Além disso, a média do colesterol chegou a se igualar entre os grupos 2 e 3, sendo que a suplementação de vitamina D3 reduziu em aproximadamente 9% o valor do colesterol total comparado ao grupo 1. Por fim, foi realizada apenas a comparação entre as médias para enzimas hepáticas (GGT, AST e ALT), uma vez que foram mensuradas por *pool*, foi obtido também resultados do grupo 2 mais próximos ao padrão normal dado pelo grupo 3 e sobrepondo-se ao grupo 1. (Tabela 1). Dessa forma, comparando os grupos 1 e 2, houve uma redução favorecendo o grupo 2 de 50% do GGT, 14% de AST e 27%. Segundo a literatura, esperava-se o aumento dos grupos que receberam a HAART, visto que um dos efeitos colaterais das drogas inibidoras da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo, como a zidovudina e lamivudina, são quadros de esteatose já os análogos de nucleotídeo como ritonavir e lopinavir estão associados com quadros de dislipidemia e hepatotoxicidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Tabela 1: Resultados descritivos

	Grupo	Ganho de peso (g)	Triglicerídeos (mg/dL)	Colesterol total (mg/dL)	GGT (U/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)
N	1	9	7	7	7	7	7
	2	12	8	8	9	9	9
	3	6	6	6	6	6	6
Média	1	2.70	385	184	15.3	165	165
	2	4.45	263	168	7.65	143	122
	3	5.10	243	168	8.92	61.0	87.0
Mediana	1	4.14	317	199	-	-	-
	2	4.47	279	168	-	-	-
	3	4.63	189	171	-	-	-
Desvio padrão	1	4.49	150	48.1	-	-	-

Nota: grupo 1 consiste no tratamento de HAART; grupo 2, HAART e vitamina D3; grupo 3, controle.

Apesar de as médias sugerirem resultados positivos, a amostra conta com desvio padrão se mostrou relativamente alto para todos os parâmetros. Por conseguinte, após realizada a metodologia ANOVA, por meio do teste de Kruskal-Wallis. O ganho de peso demonstrou um valor $p=0.750$, o triglicerídeos apontou $p=0.174$ e o colesterol total $p=0.553$. Sendo esses três valores considerados como sem significância estatística ($p<0.05$), condizente com estudos prévios (ROSEN et al., 2012). Em contrapartida, o esquema terapêutico proposto apresenta menor toxicidade comparado a esquemas de segunda linha, o que pode demonstrar variações quando outras combinações são pesquisadas.

Conclusões

São necessários estudos com metodologia robusta, controlada e com uma amostra mais abrangente, visto que, nesse estudo em questão, apesar da obtenção de resultados descritivos sugestivamente positivos, esses não apresentaram significância estatística. Portanto, ainda não é passível de conclusão afirmar que a suplementação de vitamina D acompanhada do esquema de terapia antirretroviral, composta por Lamivudina/Zidovudina e Lopinavir/Ritonavir, possui influências positivas sobre os parâmetros metabólicos.

Agradecimentos

Presto agradecimento ao Programa de Iniciação Científica da Universidade Estadual de Maringá (PIBIC-UEM), que viabilizou esse estudo por meio do fomento da Fundação Araucária. Também agradeço a orientação da professora Áurea Pupulin e o respaldo do Laboratório de Parasitologia da UEM.

Referências

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo hiv em adultos**. Brasília, 2018. 416p.

NARCISO, P. et al. Metabolic and morphologic disorders in patients treated with highly active antiretroviral therapy since primary HIV infection. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 946, p. 214–222, 2001.

ROSEN, C. J. et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. **Endocrine Reviews**, v. 33, n. 3, p. 456–492, 1 jun. 2012.

SHIVAKOTI, R. et al. Effect of baseline micronutrient and inflammation status on CD4 recovery post-cART initiation in the multinational PEARLS trial. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 3, p. 1303–1309, 2019.

TABRIZI, R. et al. The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and liver function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review

30º Encontro Anual de Iniciação Científica
10º Encontro Anual de Iniciação Científica Júnior



11 e 12 de novembro de
2021

and meta-analysis of randomized controlled trials. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, v. 11, p. S975–S982, 2017.