

Marianne Falco

Aline de Cássia de Oliveira
Castro

Erika Aparecida Silveira

Terapia nutricional nas alterações metabólicas em pessoas vivendo com HIV/aids

Nutritional therapy in metabolic changes in individuals with HIV/AIDS

RESUMO

OBJETIVO: Analisar o efeito do tratamento nutricional sobre as alterações metabólicas provocadas pelo uso da terapia antirretroviral em adultos vivendo com HIV/aids.

MÉTODOS: Revisão sistemática de literatura no PubMed, Lilacs e Cochrane, entre 1996 e 2010, do tipo ensaio clínico, controlado, randomizado, crossover, adultos, vivendo com HIV/aids em uso de terapia antirretroviral e sem doenças oportunistas. A intervenção de interesse foi suplementação nutricional via oral e/ou mudança de estilo de vida por tratamento dietoterápico específico: dislipidemia, resistência insulínica, lipodistrofia e hipertensão arterial sistêmica. A escala de Jadad foi utilizada para classificação qualitativa dos artigos.

RESULTADOS: Foram localizados 385 artigos e sete foram incluídos. As intervenções utilizadas nesses estudos foram: dieta, dieta mais exercício físico, dieta mais suplemento e somente suplementos. Dislipidemia foi desfecho avaliado em todos os estudos. Os estudos que avaliaram suplementação com ômega 3 encontraram redução significativa dos triglicérides. Dieta específica mais suplementação de ômega 3 mostrou aumento de HDL-colesterol. Suplementação com nicotinato de cromo não teve efeito sobre a dislipidemia. Modificação de estilo de vida, incluindo dieta e atividade física, reduziu significativamente a circunferência da cintura, lipodistrofia e pressão arterial sistólica.

CONCLUSÕES: A redução de triglicérides pela suplementação com ômega 3 foi a intervenção nutricional com maiores evidências científicas. A prescrição de dieta específica parece ser a intervenção mais adequada para aumentar HDL-colesterol. Não é possível fazer inferências sobre o tratamento nutricional do colesterol total, LDL-colesterol e resistência insulínica. Modificações no estilo de vida podem promover melhora da lipodistrofia e pressão arterial.

DESCRITORES: Terapia Anti-Retroviral de Alta Atividade, efeitos adversos. Suplementos Dietéticos, utilização. Síndrome de Lipodistrofia Associada ao HIV, dietoterapia. Dislipidemias, dietoterapia. Sobreviventes de Longo Prazo ao HIV. Revisão.

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Goiás. Goiânia, GO, Brasil

Correspondência | Correspondence:

Marianne de Oliveira Falco
Faculdade de Nutrição
Pós-Graduação Nutrição e Saúde, Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Goiás
R. 227 – Quadra 68, s/nº
Setor Leste Universitário
74605-080 Goiânia, GO, Brasil
E-mail: mariannefalco@hotmail.com

Recebido: 20/7/2011
Aprovado: 16/2/2012

Artigo disponível em português e inglês em:
www.scielo.br/rsp

ABSTRACT

OBJECTIVE: To analyze the effect of nutritional treatment on metabolic changes caused by the use of antiretroviral therapy in adults with HIV/AIDS.

METHODS: A systematic review of literature was conducted in the PubMed, Lilacs and Cochrane databases, between 1996 and 2010, including crossover and randomized controlled clinical trials performed in adults with HIV/AIDS using antiretroviral therapy and without opportunistic diseases. The intervention of interest was oral nutritional supplementation and/or a change in lifestyle due to specific dietary treatment: dyslipidemia, insulin resistance, lipodystrophy and systemic arterial hypertension. The Jadad scale was used for a qualitative classification of articles.

RESULTS: A total of 385 articles were found, of which seven were included. The interventions used in these studies were as follows: diet, diet and physical exercises, diet and supplementation, and only supplementation. Dyslipidemia was the outcome assessed in all studies. Studies that assessed omega-3 supplementation found a significant reduction in triglycerides. The specific diet with omega-3 supplementation showed an increase in HDL-cholesterol. Chrome nicotinate supplementation did not have an effect on dyslipidemia. Changing one's lifestyle, including diet and physical activity, significantly reduced waist circumference, lipodystrophy and systolic blood pressure.

CONCLUSIONS: Reduction in triglycerides with omega-3 supplementation was the nutritional intervention with the strongest scientific evidence. Prescribing a specific diet appeared to be the most adequate intervention to increase HDL-cholesterol. Inferences could not be made about the nutritional treatment of total cholesterol, LDL-cholesterol and insulin resistance. Changes in lifestyle can promote an improvement in lipodystrophy and blood pressure.

DESCRIPTORS: Antiretroviral Therapy, Highly Active, adverse effects. Dietary Supplements, utilization. HIV-Associated Lipodystrophy Syndrome, diet therapy. Dyslipidemias, diet therapy. HIV Long-Term Survivors. Review.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que existiam 33,4 milhões de pessoas infectadas pelo HIV em 2009: 2,7 milhões de novos casos e 2 milhões de óbitos relacionados à aids.^a

A mortalidade e morbidade da infecção pelo HIV sofreram impacto importante nos últimos anos devido à evolução da terapia antirretroviral (TARV) de alta potência. No entanto, essa terapia provocou eventos metabólicos adversos caracterizados por dislipidemia, composição corporal/lipodistrofia, resistência insulínica/intolerância à glicose e hipertensão arterial sistêmica. A condição de viver com HIV/aids assumiu características semelhantes a outras doenças crônicas não transmissíveis, exigindo modificações nos hábitos

de vida, manejo farmacológico para prevenção de eventos cardiovasculares, entre outros.^b

A OMS preconiza que as intervenções nutricionais façam parte de todos os programas de controle e tratamento da aids, pois a dieta e a nutrição podem melhorar a adesão e a efetividade da terapia antirretroviral, além de contribuir com a melhoria das anormalidades metabólicas.^c Porém, não há consenso sobre o efeito da terapia nutricional em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) em uso de TARV.

O objetivo do presente estudo foi analisar o efeito do tratamento nutricional na melhoria das alterações metabólicas provocadas pelo uso da TARV.

^a Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. World Health Organization. AIDS epidemic update. Genebra: UNAIDS/WHO; 2009. 100p.

^b Ministério da Saúde (BR). Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV 2007/2008. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. 229p.

^c World Health Organization. Nutrient requirements for people living with HIV/AIDS. Reports of a technical consultation. Genebra: WHO; 2003. 31p.

MÉTODOS

Revisão sistemática de literatura por meio de protocolo de busca elaborado pelos autores e não registrado nas bases de dados específicas para revisão sistemática. Foram preestabelecidos e delimitados: tema de interesse, critérios de inclusão, estratégias de busca e seleção, avaliação da qualidade, formulário para obtenção dos dados colhidos, análise e apresentação dos resultados e interpretação dos resultados dos estudos. Utilizaram-se as recomendações para comunicação de estudos de revisão sistemática e meta-análise do “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement”^{7,12} como ferramenta de auxílio.

Foram identificados os estudos do tipo: ensaio clínico controlado, randomizado, cego ou aberto, e do tipo *crossover*, publicados entre 1996 e novembro de 2010, conduzidos em indivíduos adultos, de ambos os sexos, com HIV/aids e usuários de TARV, sem manifestação de doenças oportunistas. A limitação da data inferior da busca deveu-se ao ano de início da TARV. Foram incluídos estudos em inglês, espanhol, português e francês.

As intervenções de interesse foram tratamento nutricional para a melhoria das alterações metabólicas, por meio de suplementação via oral ou por dietoterapia específica mais modificações do estilo de vida. A suplementação foi considerada independente da dose, intervalo de administração e tempo de tratamento/intervenção. A intervenção foi considerada quando testada *versus* placebo ou ausência de intervenção. Foram analisados os resultados dessas intervenções para os desfechos: dislipidemia, resistência insulínica ou intolerância à glicose, lipodistrofia/composição corporal e hipertensão arterial sistêmica.

As medidas mmol/L, g/L, mg/dL foram convertidas segundo o Sistema Internacional de Medidas para mg/dL a fim de viabilizar a compreensão dos desfechos e proporcionar efeito de comparação.

Indivíduos com necessidade de alimentação enteral ou parenteral não foram incluídos nesta investigação por apresentarem necessidades e enfoques nutricionais diferentes dos abordados nas alterações metabólicas, e com provável presença de doença oportunista.

Os artigos foram analisados e avaliados quanto aos aspectos: autor, ano, país, tempo de acompanhamento, metodologia do estudo, tipo de população, tamanho amostral, tipo de intervenção, comparabilidade entre os grupos intervenção e controle no início do estudo, qualidade da aferição do desfecho, período de acompanhamento, resultados dos desfechos nos grupos intervenção e controle, adesão ao tratamento e efeitos adversos.

A escala de Jadad⁹ foi empregada de forma independente e cega por dois pesquisadores para classificação

qualitativa. Foram atribuídas pontuações aos estudos (de zero a cinco), com base nos critérios: método de randomização (sequências e critérios de aleatorização dos participantes), utilização do mascaramento (para os pacientes e pesquisadores) e descrição da proporção das perdas de seguimento.

O processo de localização e seleção de artigos foi conduzido por dois pesquisadores de forma independente e cega para evitar viés de seleção. Quando os pesquisadores não conseguiram estabelecer se o artigo seria incluído ou não, um terceiro pesquisador finalizou o processo de tomada de decisão. Não houve contato com autores.

A busca de literatura foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed, Lilacs e Cochrane (The Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL), por meio da combinação de três ações:

- *[(life and style and intervention or life and style and supplementations or nutritional and support or nutrition and therapy or exposure and dietetics or dietary and intake or food or food and consumption or eating or energy and intake or nutrient or diet)] AND [(lipodystrophy or hiv and associated and lipodystrophy and syndrome or body and fat and distribution or body and fat and redistribution or lipoatrophy or lipohypertrophy or body and composition or hypertension or insulin and resistance or glucose and intolerance or diabetes and mellitus or dyslipidemias or hypertriglyceridemia or hyperlipidemia or hypercholesterolemia or metabolic and syndrome or metabolic and abnormalities)] AND [(antiretroviral and therapy, and highly and active or haart)] AND Espécie=Humanos*

Os filtros “humans” e “all adults” foram empregados para aumentar a especificidade da pesquisa. Procedeu-se a busca manual na lista de referências de artigos de revisão, consensos e artigos localizados com essa estratégia de busca para garantir a inclusão de todos os artigos relevantes ao tema. Não foi realizado contato com pesquisadores clínicos para verificar possíveis pesquisas em andamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram localizados 385 artigos não duplicados nas bases pesquisadas. Sete foram incluídos após aplicação dos critérios de elegibilidade (Figura).

Os artigos encontrados na busca por resistência à insulina foram os mesmos da busca por intolerância à glicose.

Dos sete estudos, quatro foram realizados nos Estados Unidos,^{8, 17,18} dois no Canadá,^{1,2} um na França¹⁶ e um na Austrália.⁴ Os artigos foram publicados de 2005 a 2009 (Tabela 1).

Tabela 1. Descrição da intervenção, população-alvo, tempo de acompanhamento, metodologia e desfechos analisados. 2005-2009.

Autor/ Ano/País	Tempo de acompanhamento e metodologia	População-alvo Grupo intervenção (GI) Grupo controle (GC)	Intervenção	Desfechos analisados	Classificação Jadad
Aghdassi et al, ¹ 2009 Canadá	16 semanas Ensaio clínico randomizado controlado, duplo cego	GI: 23 c/ HIV GC: 23 c/ HIV di cálcio fosfato	Nicotinato de cromo (400 mg/dia)	Triglicerídeo Colesterol total LDL, HDL Composição corporal Resistência insulínica	5
Woods et al ¹⁸ 2009 EUA	13 semanas Ensaio clínico randomizado, controlado	GI: 21 c/ HIV GC: 26 c/ HIV dieta usual	Dieta (25% lipídio, fibra ≥ 40 g/dia, baixo índice glicêmico) + ômega 3 (3 g/dia)	Triglicerídeo Colesterol total LDL, HDL	3
Baril et al ² 2007 Canadá	24 semanas Ensaio clínico, randomizado controlado <i>crossover</i>	Fase duplo cega randomizada GI: 26 c/ HIV GC: 31 c/ HIV Fase aberta GI: 26 c/ HIV GC: 31 c/ HIV e após 12 primeiras semanas ômega 3	ômega 3 (3 g/dia)	Triglicerídeo Colesterol total LDL, HDL	3
Truchis et al ¹⁶ 2007 França	16 semanas Ensaio clínico randomizado, controlado duplo cego, <i>crossover</i>	Fase duplo cega randomizada GI: 58c/ HIV e hipertrigliceridemia GC: 62 c/HIV e hipertrigliceridemia placebo óleo de parafina Fase aberta: GI: 55 c/HIV e hipertrigliceridemia GC: 56 c/ HIV e hipertrigliceridemia	Equiparar os grupos com dieta da American Heart Association ^a por 4 semanas e depois ômega 3 (6 g/dia)	Triglicerídeo Colesterol Total HDL	5
Carter et al ⁴ 2006 Austrália	14 semanas Ensaio clínico randomizado, controlado, duplo cego	GI:5 c/ HIV GC: 6 c/ HIV azeite de oliva	Equiparar os grupos com orientação nutricional segundo National Heart Foundation Guidelines por 6 semanas, depois ômega 3 (9 g/dia)	Triglicerídeo Colesterol total	4
Fitch et al ⁸ 2006 EUA	6 meses Ensaio clínico randomizado, controlado	GI: 12 c/ HIV GC: 16 c/ HIV c/ orientação nutricional	Mudança de estilo de vida; Orientação nutricional (segundo NCEP ^b + DDP+ AACE ^b e dieta ^c + exercício físico	Triglicerídeo Colesterol total LDL, HDL Composição corporal Pressão arterial	3
Wohl et al ¹⁷ 2005 EUA	16 semanas Ensaio clínico randomizado, controlado	GI: 22 c/ HIV GC: 19 c/ HIV Todos receberam orientação para dieta e exercício físico por todo o seguimento, segundo recomendações da AHA	ômega 3 (3 g/dia)	Triglicerídeo Colesterol total LDL, HDL	3

^a Dieta AHA 15% a 18% proteínas, 45% a 55% carboidratos e 30% a 35% lipídeos, sem consumo de álcool

^b NCEP III: National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel Guidelines, DPP: Diabetes Prevention Program, AACE: American Association of Clinical Endocrinologists

^c Dieta 35% lipídeos (menos que 10% de gordura saturada, mais de 10% de gordura poli-insaturada com ênfase em consumo de ômega 3, mais de 20% de gordura monoinsaturada, 25 g a 35 g de fibra solúvel e insolúvel).

Uso de dieta, dieta e exercício físico, dieta e suplemento e somente suplemento estiveram entre as intervenções nutricionais utilizadas. Dois^{8,18} estudos utilizaram dieta como intervenção – um⁸ seguiu recomendações do National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel Guidelines (NCEP III)^{d,4} e o outro¹⁸ não

apresentou referência. A dieta foi utilizada como forma de equiparar o grupo intervenção (GI) e o grupo controle (GC) para aplicação da intervenção a ser testada.^{4,16} Os suplementos utilizados foram nicotinato de cromo e ômega 3, este testado em cinco estudos, com dose variando de 3 g a 9 g/dia (Tabela 1).

^d National Cholesterol Education Program (US). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2005. 48p. (NIH publication; n. 02-5215).

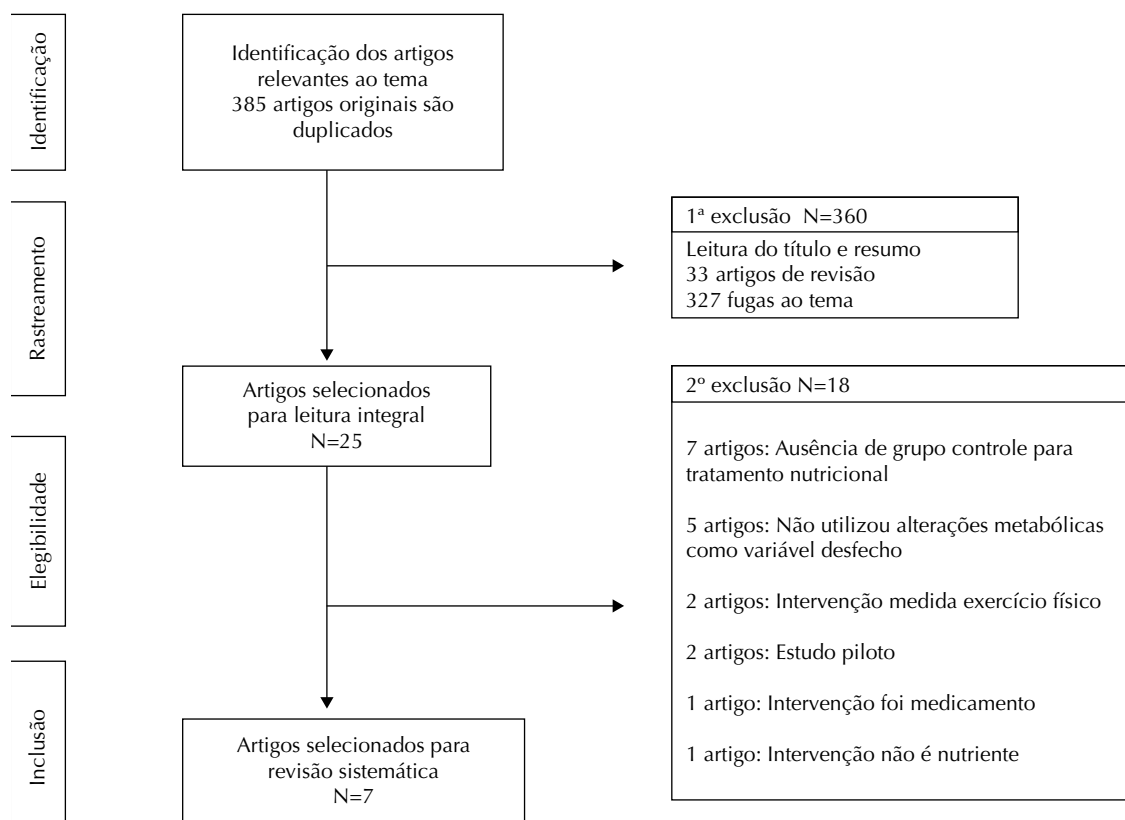


Figura. Fluxo de identificação, rastreamento, elegibilidade e inclusão dos ensaios clínicos para revisão sistemática.

O número de pacientes em cada grupo (GI e GC) variou de cinco a 62. Todos os estudos analisaram os pacientes que concluíram a pesquisa, denominados “completers”, exceto o estudo de Truchis et al,¹⁶ (2007) que também incluiu análise por intenção de tratar. A perda de seguimento ocorreu em seis estudos.^{1,2,4,8, 16,17} O período de acompanhamento variou de 13 semanas a seis meses (Tabela 1).

Dois estudos eram randomizados, controlados e duplo cegos;^{1,4} dois randomizados *crossover*^{2,16} e três randomizados controlados^{8,17,18} (Tabela 1). A confiabilidade intra e interexaminador, bem como medidas de associação, não foram relatadas nos artigos.

Dislipidemia foi presente em todos os estudos,^{1,2,4,8, 16, 17,18} lipodistrofia/composição corporal em dois^{1,8} e resistência insulínica/intolerância à glicose¹ e hipertensão arterial sistêmica⁸ em um artigo (Tabela 1).

A avaliação de qualidade dos ensaios clínicos, empregando a escala de Jadad,⁹ mostrou que todos apresentaram boa qualidade metodológica: dois obtiveram nota cinco^{1, 16}, um nota quatro⁴ e quatro nota três.^{2,8, 17,18} A maioria não apresentava mascaramento.^{2,8, 17,18} Os três^{1,4,16} estudos duplo-cegos apresentavam como intervenção nutricional suplementos alimentares, permitindo

uso de placebo e mascaramento adequado; um deles⁴ não descreveu a metodologia de randomização.

Os efeitos encontrados em cada intervenção conforme os desfechos dislipidemia, composição corporal/lipodistrofia, resistência insulínica/intolerância a glicose e hipertensão arterial sistêmica estão apresentados nas Tabelas 2, 3 e 4.

Efeito sobre dislipidemias

Cinco estudos analisaram o efeito da suplementação com ômega 3 na dislipidemia em PVHA em uso de TARV.^{2,4, 16, 17,18} Os ácidos graxos ômega 3 promovem redução dos triglicérides (TG) plasmáticos pela diminuição da síntese hepática de VLDL-colesterol na população em geral, podendo exercer outros efeitos cardiovasculares. Em altas doses (4 a 10 g ao dia), reduzem os TG e aumentam discretamente o HDL-colesterol, porém podem aumentar o LDL-colesterol. Ômega 3 pode ser administrado como terapia adjuvante na hipertrigliceridemia,⁶ porém não se conhece o seu efeito em pacientes em PVHA em uso de TARV.

Woods et al¹⁸ (2009) realizaram estudo cuja intervenção foi dieta específica mais suplementação de ômega 3 (3g/dia) e observaram reduções significativas nos TG no GI

Tabela 2. Resultados dos ensaios clínicos com intervenção nutricional sobre dislipidemia. 2005-2009.

Estudo (Autor/Ano/País)	Resultados encontrados			
	TG	CT	LDL	HDL
Aghdassi et al ¹ 2009 Canadá	↓ triglicérides no GI em relação à linha de base (-48 mg/dL)	NS	NS	NS
Woods et al ¹⁸ 2009 EUA	↓ triglicérides no GI em relação à linha de base (-70 mg/dL) e em relação ao GC (-70 mg/dL <i>versus</i> +30 mg/dL)	↓ colesterol total no GI na semana 3 em relação a linha de base (-22 mg/dL) e em relação ao GC (-22 mg/dL <i>versus</i> +5 mg/dL)	NS	↑ HDL no GI na semana 13 em relação à linha de base (+5 mg/dL)
Baril et al ² 2007 Canadá	↓ triglicérides no GI em relação ao GC (-97 mg/dL <i>versus</i> +27 mg/dL) – fase duplo cega	↓ colesterol total no GI em relação à linha de base (-15 mg/dL) – fase duplo cega	NS	NS
Truchis et al ¹⁶ 2007 França	(-100 mg/dL) e em relação ao GC (-100 mg/dL <i>versus</i> +10 mg/dL) – fase duplo cega ↓ triglicérides no GC em relação ao final da fase duplo cega (-150 mg/dL) – fase aberta ^a	NS	NA	NS
Carter et al ⁴ 2006 Austrália	↓ triglicérides no GI em relação ao GC (-269 mg/dL <i>versus</i> -61 mg/dL)	NS	NA	NA
Fitch et al ⁹ 2006 EUA	NS	NS	NS	NS
Wohl et al ¹⁷ 2005 EUA	↓ triglicérides no GI na semana 4 em relação à linha de base (-155 mg/dL) e em relação ao GC (-155 mg/dl <i>versus</i> +11 mg/dL) ↓ triglicérides no GI na semana 16 em relação à linha de base (-157 mg/dL)	NS	↑ LDL no GI na semana 16 em relação à linha de base (+26 mg/dL)	NS

^a Todos os pacientes receberam intervenção na parte aberta do estudo. TG: triglicérides; GI: grupo intervenção, GC: grupo controle; CT: colesterol total; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; NS: não significativo; NA: não avaliado.

em relação ao GC. O HDL-colesterol aumentou significativamente ao final do estudo no GI, em relação à linha de base, mas não houve diferença significativa no seu aumento entre o GI e GC. O colesterol total (CT) do GI apresentou diminuição significativa em relação à linha de base e em relação ao GC na semana três, de um período de acompanhamento de 13 semanas. Não foram observadas diferenças significativas para o LDL-colesterol.

A suplementação de ômega 3 (3 g/dia) também foi utilizada em estudo de Baril et al.² O GI apresentou redução significativa do TG em relação ao GC na primeira fase do estudo, mas não houve redução significativa em relação à linha de base. O CT apresentou redução no GI. Não houve alteração significativa para o LDL-colesterol e HDL-colesterol.

As mudanças na dieta dos pacientes não foram avaliadas, apesar de todos terem sido orientados a não alterar suas dietas e atividades físicas. O estudo é limitado ainda por seu desenho aberto, apesar de os autores afirmarem que o cenário do estudo imita o cenário da vida real, em que pacientes e médicos estão cientes de seu tratamento.

Truchis et al¹⁶ (2007) realizaram estudo randomizado em pacientes com hipertrigliceridemia após quatro semanas com dieta da American Heart Association.¹⁰ O GI recebeu ômega 3 (6 g/dia). Observou-se redução significativa do TG no GI em relação ao GC e em relação à linha de base na primeira fase do estudo na análise por intenção de tratar e nos *completers*. Houve redução do TG no GC na fase aberta do estudo em relação ao final da fase duplo cega. Não houve diferença estatística para o CT e HDL-colesterol.

Carter et al⁴ (2006) equipararam os pacientes adultos do sexo masculino com aconselhamento dietético, conforme National Heart Foundation,¹³ por seis semanas, e foram randomizados para receber ômega 3 (9 g/dia). Encontrou-se diferença significativa entre a redução dos níveis de TG entre GI e GC. Não houve diferença significativa do CT entre os dois grupos. Apesar de randomizado, controlado e duplo-cego, esse estudo apresentou pequeno número de participantes.

Wohl et al¹⁷ (2005) analisaram a suplementação de ômega 3 (3 g/dia) por 16 semanas. Os participantes (GI e GC) receberam informações gerais para reduzir o consumo de ácidos graxos trans, aumentar a ingestão

Tabela 3. Resultados dos ensaios clínicos com intervenção nutricional sobre a composição corporal e lipodistrofia. 2005-2009.

Estudo (Autor/Ano/País)	%G Total	%G Tronco	%G Braço	%G Perna	% Massa Magra	CC	Score lipodistrofia
Aghdassi et al ¹ 2009 Canadá	↓GT em relação à linha de base (-0,96%)	↓ gordura do tronco no GI em relação à linha de base (-1,05%)	↓ gordura do braço no GI em relação à linha de base (-0,55%)	↓ gordura da perna no GI em relação à linha de base (-0,74%)	↑ massa magra no GI em relação à linha de base (+0,83%)	NS	NA
Fitch et al ⁸ 2006 EUA	NA	NA	NA	NA		↓ circunferência da cintura do GI em relação ao GC (-2,6 cm versus +1,2 cm)	↓ lipodistrofia do GI em relação ao GC (-1,2 versus +0,9)

%G: percentual de gordura; CC: circunferência da cintura; GT: gordura total; GI: grupo intervenção; GC: grupo controle; NS: não significativo; NA: não avaliado.

Tabela 4. Resultados dos ensaios clínicos com intervenção nutricional sobre resistência insulínica e hipertensão. 2005-2009.

Estudo (Autor/Ano/País)	Resultados encontrados	
	Resistência insulínica	Hipertensão
Aghdassi et al ¹ 2009 Canadá	↓ Resistência insulínica em relação à linha de base (-0,43)	-
Fitch et al ⁸ 2006 EUA	-	↓ pressão sistólica no GI em relação ao GC (-13 mmHg versus +4 mmHg)

GI: grupo intervenção; GC: grupo controle.

de fibras e adotar um programa de exercício aeróbico diário. Diferença significativa foi observada na redução média dos níveis de TG no GI em relação à linha de base na semana quatro e na semana 16. Nessa semana, observou-se diferença significativa na redução de TG em relação ao GC. O LDL-colesterol aumentou, significativamente, no GI em relação à linha de base. O CT e o HDL-colesterol não se alteraram significativamente em nenhum dos grupos. A suplementação com ômega 3 reduziu o TG significativamente no GI quando comparado ao GC em pelo menos um momento do estudo.^{2,4,16,17,18} Essa redução aconteceu independentemente da dose de suplementação (3, 6 ou 9 g/dia), da presença ou ausência de dieta e exercício físico. O único estudo que utilizou 9 g/dia de ômega 3 apresentou as maiores reduções de TG.⁴ Apesar de apontar efeito positivo da suplementação em relação ao TG, a quantidade de suplementação prescrita (9 g/dia) pode dificultar a adesão ao tratamento. Assim, a capacidade dos pacientes tolerarem essa quantidade a longo prazo continua sem resposta.

Pacientes em uso de hipolipemiantes fizeram parte da amostra e não foi feita análise para separar o efeito do medicamento do efeito da intervenção nutricional, o que pode ser um viés importante. O mesmo ocorreu em outros dois estudos.^{2,17}

Não há evidências que subsidiem alguma conclusão quanto ao efeito de dietas específicas ou aconselhamento dietético e exercício físico no tratamento da hipertriglicéridemia em PVHA em uso de TARV. O estudo de Wohl¹⁷ (2005) usou orientação nutricional e recomendação para atividade física, além da suplementação de ômega 3, e obteve a maior redução de TG entre as pesquisas que usaram 3 g/dia. Conjunto de ações, incluindo dieta específica, exercício físico diário e suplementação com ômega 3, pode ser a proposta mais adequada para tratamento da hipertriglicéridemia, nesses pacientes.

Não foi observada redução significativa do CT em três^{4, 16, 17} de cinco estudos.^{2,4, 16, 17, 18} Dois^{2, 18} encontraram reduções significativas. Em um² deles, a redução foi em relação à linha de base. O ômega 3 pode reduzir o CT, mas os achados são controversos. Dos três^{2, 17, 18} estudos que avaliaram LDL-colesterol, dois^{2, 18} não encontraram reduções significativas e um¹⁷ estudo teve aumento significativo em relação à linha de base.

O HDL-colesterol não aumentou significativamente em três^{2, 16, 17} dos quatro^{2, 16, 17, 18} estudos que avaliaram esse aspecto. Em um,¹⁸ notou-se aumento significativo em relação à linha de base. Além do ômega 3, esse estudo utilizou como intervenção prescrição de dieta específica com baixa quantidade de gordura total e saturada, alta quantidade de fibras e ômega 3 e baixo índice glicêmico.¹⁸

Foram critério de elegibilidade níveis de TG elevados; em um, esse critério era níveis de TG elevados ou valores anormais de *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*.¹⁸ Com exceção de um⁴ estudo, todos

realizaram comparação entre os grupos intervenção e controle no início do estudo e não encontraram diferenças relevantes.

Dois^{4,16} dos cinco^{2,4,16,17,18} estudos que avaliaram o efeito da suplementação de ômega 3 sobre as dislipidemias utilizaram placebo no grupo controle. Esses mesmos dois estudos utilizaram orientações nutricionais antes da suplementação como forma de equiparar os grupos intervenção e controle. Em outro estudo, os pacientes (GI e GC) receberam orientação para dieta e exercício físico durante todo o seguimento.¹⁷

Não há evidências de um tratamento com efeitos significativos para reduzir CT e LDL-colesterol e aumentar o HDL-colesterol. São necessários mais estudos para comprovar seu efeito, mas sugere-se a individualização de plano alimentar com recomendações específicas para dislipidemia como forma mais eficaz de auxiliar a redução de CT e aumento de HDL-colesterol, por não apresentar efeitos negativos ou deletérios.

A suplementação de cromo com 400 µg/dia de nicotinato de cromo foi avaliada em estudo de 16 semanas, com redução significativa de TG no GI em relação à linha de base.¹ O cromo é um nutriente essencial para o metabolismo de glicose e de lipídios por potencializar a ação da insulina.⁵

Os autores apresentam limitações do estudo, como a heterogeneidade dos pacientes quanto aos parâmetros metabólicos, tempo de infecção pelo HIV, tempo de TARV e drogas, bem como imprecisão de avaliar a ingestão de cromo na dieta. A população é predominantemente do sexo masculino, o que pode ser um viés para o presente estudo.

Não foram realizados testes de avaliação entre GI e GC a fim de verificar efeito da intervenção ao final do estudo. A análise estatística foi feita apenas entre o momento inicial e final de cada grupo separadamente e não foi realizada análise por intenção de tratar.

A suplementação com cromo apresentou resultados significativos, porém pouco expressivos comparados às reduções com ômega 3. A existência de uma pesquisa com suplementação de cromo não é suficiente para sustentar conclusão de indicação ou não desse mineral.

Um estudo teve como intervenção mudança no estilo de vida sem suplementação.⁸ Esse estudo incluiu pacientes com síndrome metabólica aleatoriamente distribuídos em GI e GC. O GI recebeu aconselhamento sobre dieta saudável e atividade física durante todo o estudo. As características sociodemográficas e clínicas dos participantes dos dois grupos foram comparadas no início do estudo e não foram encontradas diferenças significativas. Após as 16 semanas de seguimento, não foram encontrados

efeitos significativos para TG, CT, HDL-colesterol e LDL-colesterol.

Houve pequeno número de participantes e curto tempo de seguimento, o que pode interferir nos resultados. Diferentemente de estudos que avaliaram efeito da suplementação de ômega 3 nas dislipidemias, esse estudo⁸ não incluiu necessariamente como critério de elegibilidade níveis elevados de TG.

Efeito sobre composição corporal e lipodistrofia

O primeiro relato de lipodistrofia surgiu em 1998, dois anos após o início do uso da TARV.³ Os primeiros estudos controlados buscando alguma ação que minimizasse as anormalidades metabólicas causadas pela TARV apareceram em 2006. A lipodistrofia caracteriza-se por redistribuição da gordura corporal, clinicamente dividida em lipo-hipertrofia central, lipoatrofia periférica e lipodistrofia mista.^{3,7,11}

A suplementação com nicotinato de cromo reduziu significativamente a gordura corporal total e as medidas de tronco, braço e perna em relação à linha de base.¹ Massa magra total aumentou; no entanto, a redução de porcentagem de gordura em braço e perna não caracterizou melhora de lipodistrofia. Não houve redução significativa da circunferência da cintura (CC).

Apesar de GI e GC serem homogêneos quanto à atividade física, alterações na atividade podem influenciar o resultado das modificações corporais. Esse aspecto não foi investigado ao final do segmento de 16 semanas. Não é possível se posicionar sobre o uso do nicotinato de cromo para tratar a lipodistrofia provocada pelo uso da TARV.

Fitch et al⁸ (2006) realizaram acompanhamento de seis meses e proposta de modificação de estilo de vida, incluindo dieta e exercício, e os indivíduos do GI apresentaram redução significativa da CC e da lipodistrofia quando comparados ao GC. O GI apresentou mudança de estilo de vida significativa em relação às linhas de base, enquanto o GC não apresentou alterações significativas.

As análises entre o momento inicial e final do GI e GC separadamente e a análise das diferenças no momento final entre GI e GC mostraram que o GI apresenta melhores resultados em relação ao GC. A diversidade de antirretrovirais utilizada pela amostra soma-se às limitações desta pesquisa.

Com base nos achados desta revisão, sugere-se a inclusão de dieta e exercício físico, i.e., mudança de estilo de vida, para redução da lipodistrofia e da circunferência de cintura.

Efeito sobre resistência insulínica

A resistência à insulina pode ser causada por: aumento de peso, alteração na distribuição de gordura corporal

e uso de inibidores de protease retroviral.¹⁴ Um¹ único estudo avaliou o efeito da suplementação com nicotinato de cromo para resistência à insulina.

Aghdassi et al¹ (2009) encontraram diminuição da resistência à insulina no GI após suplementação com nicotinato de cromo (400 mg/dia). A hipótese é que a suplementação com cromo aumente a sensibilidade à insulina e melhore a tolerância à glicose em indivíduos com diabetes do tipo 2 ou obesos, segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Porém, não há evidências científicas para sua recomendação.⁶

Não é possível sugerir uma conduta nutricional e/ou suplementação para tratamento da resistência à insulina, uma vez que um estudo avaliou esse desfecho.

Efeito sobre hipertensão arterial sistêmica

Um estudo desenvolvido por Fitch et al⁸ (2006) avaliou pressão arterial em PVHA em uso de TARV. A intervenção foi modificação do estilo de vida com dieta específica para controle de síndrome metabólica e atividade física. Houve redução significativa da pressão arterial sistólica no GI em relação ao GC.

As VI Diretrizes Brasileira de Hipertensão recomendam que o tratamento da hipertensão arterial sistêmica inclua modificações no estilo de vida.¹⁵ Essa recomendação parece ser válida para PVHA em uso de TARV, uma vez que há resultado positivo com modificação no estilo de vida, mesmo que apenas na pressão arterial sistólica. Entretanto, a análise de apenas um estudo não permite conclusões mais detalhadas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O número reduzido de ensaios clínicos localizados com o objetivo de avaliar o efeito do tratamento nutricional nas alterações metabólicas advindas do uso de TARV é uma limitação desta revisão. Além disso, houve heterogeneidade nos critérios de elegibilidade quanto às alterações metabólicas dos indivíduos incluídos nos estudos. Houve diferenças nos tipos e doses das

intervenções utilizadas, o que dificulta a comparação entre os estudos.

Alguns estudos não atendem aos requisitos essenciais para produção de evidência científica de qualidade elevada, especialmente com relação à falta de mascaramento. Porém, sabe-se que é difícil manter metodologia de mascaramento em ensaios clínicos cujo tratamento é intervenção nutricional com plano alimentar ou orientações para modificação de estilo de vida.

Existem poucas evidências sobre o tratamento nutricional para o controle das anormalidades metabólicas que acometem PVHA em uso de TARV. Os resultados são controversos e o conjunto das informações disponível na literatura científica é inconclusivo.

A redução de TG por meio da suplementação com ômega 3 é a intervenção dietética com maior evidência. A prescrição de dieta específica acrescida de suplementação com ômega 3 foi a única intervenção que proporcionou aumento de HDL- colesterol, porém essa intervenção foi avaliada em um estudo e necessita de maiores análises.

Não é possível fazer inferências sobre a melhor intervenção para redução de CT e LDL-colesterol. As modificações no estilo de vida, incluindo a prática de atividade física e modificações nos hábitos alimentares, parecem promover melhora do quadro de lipodistrofia e hipertensão arterial sistêmica. A resistência à insulina pode apresentar redução com suplementação de nicotinato de cromo.

Estudos randomizados controlados precisam ser desenvolvidos para elucidar o tratamento nutricional das dislipidemias, lipodistrofia, resistência à insulina e hipertensão arterial sistêmica em PVHA em uso de TARV. As evidências científicas disponíveis confirmam o que existe de recomendação sobre o tratamento dessas mesmas anormalidades em grupos não específicos. O desenvolvimento de pesquisas com esse enfoque possibilitará tratar com maior fidedignidade esses pacientes e reduzir o risco morbi-mortalidade cardiovascular, ampliando a expectativa de vida.

REFERÊNCIAS

1. Aghdassi E, Arendt BM, Salit IE, Mohammed SS, Jalali P, Bondar H, et al. In Patients with HIV-Infection, Chromium Supplementation Improves Insulin Resistance and Other Metabolic Abnormalities: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial. *Curr HIV Res.* 2009;7(6):1-8.
2. Baril JG, Kovacs CM, Trottier S, Roederer G, Martel AY, Ackad N, et al. Effectiveness and Tolerability of Oral Administration of Low-Dose Salmon Oil to HIV Patients with HAART-Associated Dyslipidemia. *HIV Clin Trials.* 2007;8(6):400-411. DOI:10.1310/hct0806-400
3. 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(7):F51-8.
4. Carter VM, Woolley I, Jolley D, Nyulasi JCI, Mijch A, Dart A. A randomised controlled trial of omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of hypertriglyceridemia in HIV-infected males on highly active antiretroviral therapy. *Sex Health.* 2006;3:287-90.
5. Davis CM, Vincent JB. Chromium oligopeptide activates insulin receptor tyrosine kinase activity. *Biochem J.* 1997;36(15):4382.
6. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(Supl 1):1-19.
7. Dong KL, Bausserman LL, Flynn MM, Dickinson BP, Flanigan TP, Mileno MD, et al. Changes in body habitus and serum lipid abnormalities in HIV-positive women on highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999;21(2):107-13.
8. Fitch KV, Anderson EJ, Hubbard JL, Carpenter SJ, Waddell WR, Caliendo AM, et al. Effects of a lifestyle modification program in HIV-infected patients with the metabolic syndrome. *AIDS.* 2006;20:1843-50
9. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
10. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, et al. AHA Dietary Guidelines. Revision 2000: A Statement for Healthcare Professionals From the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation.* 2000;102:2284-99.
11. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. Buffalo hump in men with HIV-1 infection. *Lancet.* 1998;351(9106):867-70. DOI:10.1016/S0140-6736(97)11443.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DJ, PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Ann Intern Med.* 2009;151:264-69.
13. National Heart Foundation of Australia. The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Lipid management guidelines - 2001. *eMJA.* 2001;175:S57-87. Disponível em: <http://www.heartfoundation.org.au/SiteCollectionDocuments/Lipid-management-guidelines.pdf>
14. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria. *Diab Care.* 2007;30(1):113-9.
15. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(Supl 1):1-51.
16. Truchis P, Kirstetter M, Perier A, Meunier C, Zucman D, Force G, et al. Reduction in Triglyceride Level With N-3 Polyunsaturated Fatty Acids in HIV-Infected Patients Taking Potent Antiretroviral Therapy: A Randomized Prospective Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44:278-285.
17. Wohl DA, Tien HC, Busby N, Cunningham C, MacIntosh B, Napravnik S, et al. Randomized Study of the Safety and Efficacy of Fish Oil (Omega-3 Fatty Acid) Supplementation with Dietary and Exercise Counseling for the Treatment of Antiretroviral Therapy-Associated Hypertriglyceridemia. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1498-504.
18. Woods MN, Wanke CA, Ling PR, Hendricks KM, Tang AM, Knox TA, et al. Effect of a dietary intervention and n-3 fatty acid supplementation on measures of serum lipid and insulin sensitivity in persons with HIV. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:1566-78.

Autores declaram não haver conflitos de interesse.