

Subnutrição e hipovitaminose A em pacientes com AIDS

Malnutrition and hypovitaminosis A in AIDS patients

Suzana Aparecida Silveira, José Fernando de Castro Figueiredo,
Alceu Jordão Junior, Maria do Rosário D. de Unamuno,
Maria de Lourdes Veronese Rodrigues e Hélio Vannucchi

Resumo Para avaliar os estados nutricional e de vitamina A, foram realizadas medidas antropométricas e dosagens bioquímicas em indivíduos infectados pelo HIV-1 da região de Ribeirão Preto, SP, Brasil. O retinol plasmático foi dosado por HPLC e as reservas hepáticas de vitamina A avaliadas pelo teste do RDR (relative dosis response). Os pacientes com AIDS apresentaram subnutrição significativa, com alterações mais marcantes nas medidas antropométricas relacionadas à gordura corporal, com relativa preservação dos parâmetros relacionados com a massa muscular (subnutrição marasmática). Valores de retinol plasmático abaixo de $1,05\mu\text{mol/L}$ foram verificados em 25% dos pacientes com AIDS e em 17,3% dos pacientes infectados pelo HIV. Valores do RDR indicativos de baixa reserva corporal de vitamina A ocorreram em 28% dos indivíduos estudados. Não houve correlação dos níveis de retinol sérico com o número de linfócitos CD4^+ , com o tempo de diagnóstico clínico de AIDS, com a PCT e o IGB.

Palavras-chaves: AIDS. Desnutrição. Hipovitaminose A. Vitamina A.

Abstract Anthropometric measurements and biochemical determinations were performed on HIV-infected individuals and on patients with AIDS from the Ribeirão Preto region, SP, Brazil, in order to evaluate their nutritional and vitamin A status. Plasma retinol was measured by HPLC, and hepatic vitamin A stores were evaluated by the Relative Dose Response (RDR) test. Patients with AIDS presented significant undernutrition, with more marked alterations in the body fat compartment and a relative preservation of the parameters related to muscle mass (pattern of malnutrition predominantly of the marasmus type). Plasma retinol values below $1.05\mu\text{mol/L}$ were observed in 25% of the patients with AIDS and in 17.3% of HIV-infected patients and RDR values indicating low body stores of vitamin A were detected in 28% of the subjects. There was no correlation between serum retinol levels and CD4 lymphocyte counts, clinical diagnosis of AIDS, low BMI or AFI. On the other hand, hypovitaminosis A status was associated with low BMI.

Key-words: AIDS. Malnutrition. Hypovitaminosis A. Vitamin A.

Divisões de Moléstias Infecciosas e Tropicais e de Nutrologia do Departamento de Clínica Médica e Departamento de Otorrinolaringologia. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Apoio financeiro: CNPq processo 522342/95-7.

Endereço para correspondência: Dr. José Fernando de Castro Figueiredo. Departamento de Clínica Médica, Divisão de Moléstias Infecciosas e Tropicais/Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Av. Bandeirantes 3600. Campus Universitário de Monte Alegre, 14048-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Recebido para publicação em 21/5/98.

Asubnutrição protéico-energética é freqüente na AIDS e pode ocorrer precocemente². Apesar disso, não está clara a importância da desnutrição como fator agravante da imunodepressão e/ou acelerador da sua evolução^{14 22}.

Em 1959, Schrimshaw et al¹⁸ descreveram associação de alterações do estado nutricional e maior susceptibilidade a infecções. A resposta imune celular e a produção de anticorpos podem apresentar anormalidades em estados de déficit nutricional^{6 21}. Dentre as carências nutricionais que vêm sendo implicadas na maior suscetibilidade a doenças infecciosas, estão as hipovitaminoses, incluindo-se a hipovitaminose A. Além de suas funções gerais no organismo, merece destaque o papel dessa vitamina nos processos de defesa frente às infecções. Alterações na quantidade, características e distribuição de linfócitos em órgãos linfóides têm sido relatadas na deficiência de vitamina A¹⁰. O retinol aumenta a função de células NK *in vitro*^{4 10}

e doses suplementares de vitamina A alteram a resposta de células fagocitárias, estimulando a fagocitose e a citotoxicidade mediada por células¹⁷. Anormalidades da produção de células T também foram descritas em casos de deficiência de retinol¹⁹.

Parece razoável supor, portanto, que carências nutricionais, subclínicas ou manifestas, podem contribuir para o aparecimento de alterações nos mecanismos de defesa do indivíduo infectado pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), favorecendo de modo significativo o desenvolvimento da imunodeficiência.

O objetivo do presente trabalho foi avaliar o estado nutricional global e os níveis de vitamina A de pacientes de uma região do Brasil com alta prevalência de AIDS. O estudo se justifica pela carência de dados sobre avaliação nutricional global e do estado da vitamina A em pacientes com AIDS no país¹⁵.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Casuística. Foram avaliados 73 pacientes adultos, de ambos os sexos, com sorologia positiva para HIV-1 e 20 indivíduos saudáveis, soronegativos para HIV-1, selecionados por aspectos sócio-econômicos e de ingestão alimentar semelhantes aos pacientes anti-HIV-positivos. O diagnóstico de infecção pelo HIV-1 foi feito através da detecção de anticorpos no soro, por método imunoenzimático (Abbott® Recombinant HIV-1/HIV-2 - IEA). Os resultados positivos por esse método foram confirmados pelo teste de aglutinação de partículas de gelatina (Serodia®, Fujirebio Inc., Tokyo, Japan).

Para os fins de análise dos resultados, os pacientes infectados pelo HIV foram agrupados, respeitando-se os critérios dos CDC⁵, em dois grupos: o primeiro composto pelos 23 indivíduos anti-HIV-positivos com contagem de linfócitos CD4+ igual ou superior a 200 células/mm³ e

ausência de condições clínicas de AIDS (Grupo HIV) e o segundo grupo composto pelos 50 pacientes anti-HIV-positivos com contagem de linfócitos CD4+ inferior a 200 células/mm³ e/ou com condições clínicas incluídas na definição de AIDS, segundo os critérios dos CDC (Grupo AIDS). Um terceiro grupo foi constituído pelos 20 indivíduos saudáveis, anti-HIV-negativos (Grupo Controle). O trabalho foi aprovado pela Comissão de Normas Éticas e Regulamentares do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. A caracterização geral dos casos acha-se expressa na Tabela 1.

Métodos. **Avaliação nutricional antropométrica:** Para a avaliação antropométrica foram obtidos os seguintes parâmetros: peso corporal, altura, prega cutânea tricipital (PCT), peso ideal, % de peso ideal, índice de massa corporal (IMC), circunferência muscular do

Tabela 1 - Caracterização geral dos pacientes incluídos no estudo.

Grupos	Idade (anos)	Sexo (número)		Tempo de HIV+ (meses)	Tempo de AIDS (meses)	Infecções anteriores (número)	Linfócitos totais (mm ³)	Linfócitos CD4+ (mm ³)
		M	F					
HIV +	32,70 ± 9,93	9	14	27,9 ± 21	-	0,4 ± 0,76	2254 ± 784	491 ± 156
AIDS	33,50 ± 8,20	38	12	22,0 ± 21	11,8 ± 12,5	2,14 ± 1,14	1290 ± 633	93 ± 113
Controle	39,00 ± 14,8	3	17	-	-	-	-	-
p	> 0,05@	< 0,05#		> 0,05@	-	< 0,05@	< 0,05@	< 0,05@

@ = Tese t de Student; # = Qui quadrado.

braço (CMB) e índice de gordura do braço (IGB).

Para a análise dos resultados foram considerados os valores referenciais desses parâmetros^{3 8 11 24 25}.

Avaliação nutricional bioquímica: A dosagem de proteínas totais e albumina no soro foi realizada por método automatizado (Roche®) e a dosagem de creatinina urinária segundo Clark & Thompson⁷. Os valores de creatinina ideal foram considerados segundo Heymsfield et al¹² e o índice creatinina-altura (ICA) foi determinado pela equação creatinina urinária atual/creatinina urinária ideal x 100. Os resultados do ICA foram interpretados segundo Riella¹⁶.

Avaliação bioquímica do estado de vitamina A: A dosagem de retinol plasmático foi realizada empregando-se cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) segundo a técnica de Arnaud et al¹, utilizando detector espectrofotométrico (Shimadzu® 6AV, Japan), coluna de 25cm x 0.46cm (Shim-pack® CLC - ODS, Japan) e pré-coluna de 1cm x 4mm (Shim-pack® CLC - G - ODS, Japan). Os reagentes utilizados foram de procedência Merck®, Darmstadt, Germany, para HPLC.

Adotou-se como limite inferior da normalidade para o retinol plasmático o valor de 1,05µmol/litro²⁶.

Teste de dose-resposta relativa (RDR): foi realizado da seguinte maneira: após jejum noturno de 12 horas, foi obtida amostra de sangue e, a seguir, foi administrada uma dose de 450 Equivalentes de Retinol (Arovit®, Roche), por via oral. Após 5 horas da administração da vitamina A foi colhida nova amostra de sangue e o índice do teste de RDR foi calculado, expresso em porcentagem, de acordo com a seguinte fórmula: $RDR = (R_5 - R_0) / R_5 \times 100$, onde R_5 = retinol plasmático obtido após 5 horas da dose oral do palmitato de retinol e R_0 = retinol plasmático de jejum. Foi considerado normal o RDR com porcentagem inferior a 20%, de acordo com a padronização existente na literatura^{9 26}.

Análise estatística: As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em termos de média e desvio padrão e o teste t de Student foi utilizado na comparação entre dois grupos. A análise de variância (ANOVA) foi empregada na comparação entre mais de dois grupos. As proporções foram comparadas pelo teste do qui-quadrado (χ^2) e teste exato de Fischer. As correlações entre variáveis foram estabelecidas pelo Coeficiente de Correlação de Spearman. O nível de significância estatística adotado foi de 0,05.

RESULTADOS

Os resultados das avaliações nutricionais antropométrica e bioquímica estão relacionados na Tabela 2.

O número de pacientes e respectiva porcentagem em relação ao total de casos, nos

quais se observou níveis de retinol sérico abaixo de 1,05µmol/L bem como de RDR > 20%, estão relacionados na Tabela 3.

Foram realizados testes de correlação da contagem de linfócitos totais e CD4+/mm³ com

Tabela 2 - Valores médios das medidas antropométricas e bioquímicas nos diferentes grupos de pacientes estudados.

	HIV ^a n = 23	AIDS ^b n = 50	Controle c n = 20	SE*
Peso (kg)	65,04 ± 11,73	58,00 ± 12,78	67,25 ± 9,46	p<0,05 entre a/b e b/c
Altura (m)	1,65 ± 0,07	1,68 ± 0,08	1,63 ± 0,07	p<0,05 entre b/c e b/a
Peso ideal	61,30 ± 6,44	64,90 ± 6,31	59,11 ± 5,53	p<0,05 entre a/c e b/c
Peso ideal (%)	105,42 ± 19,94	89,92 ± 17,92	123,54 ± 30,17	p<0,05 entre a/b e b/c
IMC (Kg/m ²)	23,76 ± 4,20	20,28 ± 3,99	25,29 ± 3,94	p<0,05 entre a/b e b/c
PCT (mm)	13,80 ± 7,90	7,55 ± 6,03	20,95 ± 6,61	p<0,05 entre todos
CMB (cm)	23,58 ± 4,02	22,73 ± 3,36	23,31 ± 2,51	p>0,05 entre todos
IGB (mm/dm ²)	1,13 ± 0,70	0,60 ± 0,53	1,69 ± 0,54	p<0,05 entre todos
ICA	86,54 ± 29,67	68,86 ± 27,94	NR	p<0,05
IMC ideal (%)	108,63 ± 19,45	91,12 ± 18,14	116,89 ± 18,70	p<0,05 entre a/b e b/c
PCTideal (%)	89,90 ± 46,03	55,14 ± 38,11	131,82 ± 38,76	p<0,05 entre todos
CMB ideal (%)	98,00 ± 16,06	91,53 ± 13,35	99,18 ± 10,78	p>0,05 entre todos
Prot. totais (g%)	9,06 ± 1,18	9,21 ± 1,40	NR	p>0,05
Albumina (g%)	4,05 ± 0,69	3,99 ± 0,82	NR	p>0,05

SE = significância estatística; * Teste t de Student; NR = não realizado

os níveis plasmáticos de retinol de jejum e com as medidas antropométricas (IMC, PCT e IGB) obtidas nos pacientes infectados pelo HIV e nos pacientes com AIDS. Os valores de retinol plasmático de jejum foram também

correlacionados com os valores das medidas antropométricas destes pacientes bem como com o tempo transcorrido desde o diagnóstico de AIDS e a dosagem sérica da vitamina A. Os resultados acham-se expressos na Tabela 4.

Tabela 3 - Frequência de valores anormais obtidos na avaliação do estado da vitamina A, nos diferentes grupos.

Parâmetro	Grupos						SE
	AIDS ^a		HIV ^b		Controle ^c		
	nº	%	nº	%	nº	%	
Retinol <1,05µmol/L	12	25,0	4	17,3	0	0,0	> 0,05 (a/b)
RDR > 20%	11	28,2	3	27,6	-	-	> 0,05

SE = significância estatística, Teste exato de Fisher.

Tabela 4 - Índices de significância estatística (p) obtidos no Coeficiente de Correlação de Spearman entre variáveis estudadas nos grupos HIV e AIDS.

Correlação	Grupos	
	HIV	AIDS
	Índice de significância estatística (p)	
IMC x CD4+	0,86	0,05
PCTx CD4+	0,74	0,76
IGB x CD4+	0,92	0,82
IMC x Retinol	0,79	0,01
PCTx Retinol	0,30	0,09
IGB x Retinol	0,32	0,13
Retinol x CD4+	0,73	0,18
Retinol x Tempo de AIDS	-	0,79

DISCUSSÃO

São poucos os trabalhos na literatura que avaliaram, de maneira pormenorizada, as medidas antropométricas em pacientes infectados pelo HIV e em pacientes com AIDS. A maioria deles avaliou a perda ponderal e o IMC, sem menção de outros parâmetros²³.

A perda de peso é freqüente na AIDS, sendo normalmente superior a 10% do peso habitual e coincide com a progressão da doença^{14 20}. No presente trabalho, a média do peso encontrada nos indivíduos do grupo HIV foi de 65,04kg, sendo de 58,00kg no grupo AIDS e 67,25kg no grupo Controle. Os valores percentuais em relação ao peso ideal confirmam o déficit ponderal nos pacientes com AIDS ao revelarem média de 89,92% do peso ideal, contra índices médios de 105,42% no grupo HIV e de 123,54% no grupo Controle. Como o peso corporal guarda relação com a estatura do indivíduo, déficits ponderais como expressão de subnutrição são melhor avaliados através do IMC. No presente estudo, 78,1% dos pacientes com AIDS apresentavam IMC abaixo dos valores normais. Estes achados

estão de acordo com os referidos na literatura. Kotler et al¹⁴ verificaram redução expressiva do IMC em pacientes com AIDS ao passo que Semba et al²⁰ encontraram valores de IMC abaixo de 19kg/m² em 34% dos pacientes. Essa prevalência de valores baixos de IMC explica-se, nesse estudo, pela inclusão de pacientes assintomáticos.

A PCT expressa a quantidade de gordura corporal do indivíduo. Este parâmetro mostrou-se bastante alterado nos pacientes com AIDS, que apresentaram valores médios de 7,55mm. No grupo HIV encontramos valores de 13,80mm e, no grupo controle, 20,95mm. Os valores médios em relação à PCT ideal foram 55,14% no grupo AIDS, 89,90% no grupo HIV e 131,82% no grupo controle.

O IGB mostrou-se também significativamente reduzido nos pacientes com AIDS em relação aos grupos HIV e Controle. Houve diferença significativa também entre o grupo HIV e Controle, tal como observado em relação à PCT. Como o IGB deriva da PCT, esse fato explica a linearidade desses resultados.

A CMB avalia a magnitude da massa muscular corporal, dando noções quantitativas da reserva protéica do organismo. Este parâmetro esteve relativamente bem preservado nos pacientes estudados. A CMB média foi de 22,73cm nos pacientes com AIDS, 23,58cm no grupo HIV e 23,31cm no grupo controle. Os valores médios de porcentual em relação à CMB ideal foram de 91,53%, 98% e 99,18% nos grupos AIDS, HIV e Controle, respectivamente, sem diferença estatística entre os mesmos.

Dessa forma, a avaliação antropométrica mostrou, de modo geral, que os pacientes com AIDS apresentavam subnutrição significativa, quando comparados com os indivíduos infectados pelo HIV e com os controles. As diferenças mais marcantes foram observadas em relação às medidas antropométricas gerais (peso e IMC) e às relacionadas à gordura corporal (PCTe IGB). A medida antropométrica relacionada à massa muscular (CMB) estava relativamente preservada. Esses resultados, em conjunto com os observados em relação à dosagem de albumina sérica e ao ICA, permitem a conclusão de que o padrão de subnutrição predominantemente encontrado na AIDS é do tipo marasmático. Não houve correlação das medidas antropométricas gerais (IMC, PCT e IGB) com a contagem de linfócitos CD4 dos pacientes dos grupos AIDS e HIV.

Com relação ao estado da vitamina A, verificamos valores abaixo de 1,05µmol/L em 25% dos pacientes com AIDS e em 17,3% dos infectados pelo HIV. Valores do RDR indicativos de baixa reserva corporal de vitamina A foram

verificados em cerca de 28% dos pacientes anti-HIV-positivos, independentemente de apresentarem ou não imunodeficiência significativa. Esses dados apontam para uma alta prevalência de hipovitaminose A nos pacientes infectados pelo HIV na região de Ribeirão Preto, SP, Brasil. Os valores de retinol plasmático de jejum não se correlacionaram com a contagem de linfócitos CD4+ e nem com o tempo de diagnóstico clínico de AIDS. Por outro lado, o estado de hipovitaminose A esteve associado a baixos valores de IMC nos pacientes com AIDS, o que não se observou em relação à PCT e ao IGB.

Um aspecto de grande importância foi a verificação de baixos níveis de retinol em proporção significativa dos indivíduos infectados pelo HIV, assintomáticos e sem distúrbios aparentes de ingestão vitamínica. Perdas anormais, associadas à infecção pelo HIV¹³, poderiam, pelo menos em parte, justificar esses resultados.

Os dados do presente trabalho reforçam a impressão de que a hipovitaminose A pode ocorrer na AIDS de forma independente do grau de desnutrição global e da intensidade da imunodepressão do paciente²³. Novos estudos devem ser feitos para avaliar o impacto dessas alterações nutricionais na evolução clínica e na sobrevida dos pacientes. A esse respeito, Tang et al²² não verificaram, em pacientes norteamericanos, associação dos níveis de retinol com a evolução da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arnaud J, Fortiz I, Blachier S, Kia D, Favier A. Simultaneous determination of retinol, alpha-tocopherol and beta-carotene in serum by isocratic high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography* 572:103-116, 1991.
2. Beach RS, Mantero-Atienza E, Shor-Posner G, Javier JJ, Szapocznik J, Morgan R, Sauberlich HE, Cornwell PE, Eisdorfer C, Baum MK. Specific nutrient abnormalities in asymptomatic HIV-infection. *AIDS* 6:701-708, 1992.
3. Blackburn GL, Bistran BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutrition and metabolic assessment. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1:11-22, 1977.
4. Bowmann TA, Goodewardene IM, Pasatiempo AM, Ross AC, Taylor CE. Vitamin A deficiency decreases Natural Killer cells activity and interferon production in rats. *Journal of Nutrition* 120:1264-1273, 1990.
5. Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 41:1-3, 1992.
6. Chandra RK. Micronutrients and immune functions. An overview. *Annals of the New York Academy of Sciences* 587:9-15, 1990.
7. Clark Jr LC, Thompson HL. Determination of creatine and creatinine in urine. *Analytical Chemistry* 21:1218-1221, 1949.
8. Frisancho AR. Triceps skin fold and upper muscle size norms for assessment of nutritional status. *American Journal of Clinical Nutrition* 27:1052-1058, 1974.
9. Furr HC. Training manual for assessing vitamin A status by using the modified Relative Dose Response and the Relative Dose Response assays. Washington, DC, 1992.
10. Goss GD, McBurney MW. Physiological and clinical aspects of vitamin A and its metabolites. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 29:185-215, 1992.

11. Gurney JM, Jelliffe DB. Arm anthropometry in nutritional assessment normogram for rapid calculation of muscle circumference and cross-sectional muscle and fat areas. *American Journal of Clinical Nutrition* 26:912-915, 1973.
12. Heymsfield SB. Anthropometric measurement of muscle bone-free arm area. *American Journal of Clinical Nutrition* 36:680-690, 1982.
13. Jordão Jr AA, Figueiredo JFC, Silveira S, Junqueira-Franco MVM, Vannuchi H. Excreção urinária de vitamina A e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico em pacientes com AIDS. *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo* 53:11-15, 1998.
14. Kotler DP. Effect of malnutrition on the progression of AIDS. *HIV-Advances in Research and Therapy* 3:17-23, 1993.
15. Pereira PC. Impacto nutricional na Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA): relação com o estado clínico-imunitário dos indivíduos. Tese de Doutorado, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, 1992.
16. Riella MC. Avaliação nutricional e metabólica. *In: Riella MC (ed) Suporte Nutricional Parenteral e Enteral*, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.19, 1985.
17. Ross AC. Vitamin A status: relationship to immunity and the antibody response. *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine* 200:303-320, 1992.
18. Schrimshaw NS, Taylor CE, Gordon JE. Interactions of nutrition and infection. *American Journal of the Medical Sciences* 237:367-403, 1959
19. Semba R, Muhilal L, Ward BJ, Griffin DE, Scott AL, Natadisastra G, West KP Jr, Sommer A. Abnormal T-cell subset proportions in vitamin A-deficient children. *The Lancet* 341:5-8, 1993.
20. Semba R, Caiaffa WT, Grahan NM, Cohn S, Vlahov D. Vitamin A deficiency and wasting as predictors of mortality in human immunodeficiency virus-infected injection drug users. *Journal of Infectious Diseases* 171:1196-1202, 1995.
21. Smith SM, Levy NS, Hayes CE. Impaired immunity in vitamin A-deficient mice. *Journal of Nutrition* 117:857-865, 1987.
22. Tang AM, Grahan NM, Semba RD, Saah AJ. Association between serum vitamin A and E levels and HIV-1 disease progression. *AIDS* 11:613-620, 1997.
23. Tassie JM, Besson J, Perez M, Berard A, Cuzin L, Marchou B, Auvergnat JC. Selenium (SE), vitamin A (VA), Vitamin E (VE) serum depletions are correlated with weight loss and not CD4-cell depletion or AIDS status. *In: Abstract of XI International Conference on AIDS, Vancouver, Canada, We. p. B.-3261, 1996.*
24. Thomas AE, McKay DA, Cutlip MB. A normogram method for assessing body weight. *American Journal of Clinical Nutrition* 29:302-304, 1976.
25. Vannucchi H, Cunha DF, Dutra de Oliveira JE, Marchini JS. Arm fat index as an alternative parameter in the assessment of nutritional status of hospitalized patients. *Journal of Nutritional Medicine* 3:31-34, 1992.
26. World Health Organization. Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes. Report for a World Health Organization/UNICEF consultation. Geneva, Switzerland, 1994.