

ACÇÃO DO ATAZANAVIR SOBRE OS PARÂMETROS HEMOSTÁTICOS EM MODELO ANIMAL¹

ATAZANAVIR EFFECTS ON HEMOSTATIC PATTERNS IN ANIMAL MODEL

**Diego Becker Borin², João Felipe Peres Rezer²,
Katia Nascimento², Nathana Jamile Mezzomo², Juliana Fleck³,
Claudio Alberto Martins Leal³ e Daniela Bitencourt Rosa Leal⁴**

RESUMO

A utilização da terapia antirretroviral tornou evidente a regressão das manifestações clínicas dos portadores do HIV, acompanhada por uma melhora nas condições físicas e psicológicas do paciente. No entanto, junto aos benefícios da medicação, surgem também as complicações relacionadas com a toxicidade destas drogas. Neste estudo, observaram-se os efeitos adversos da terapia antirretroviral, utilizando como fármaco o inibidor da protease atazanavir. Foram utilizados 30 ratos Wistar, divididos em dois grupos de 15 cada, no qual um deles recebeu 1,5 mg/dia do fármaco por via oral e outro recebeu água destilada, por um período de 18 dias. Após, foram coletadas amostras de sangue para determinar o perfil lipídico, o perfil hematológico, a glicemia e os tempos de protrombina e tromboplastina parcial. Foi observada uma diferença significativa entre a contagem de plaquetas nos dois grupos testados. Acredita-se que um tempo maior de tratamento com o atazanavir poderia evidenciar maiores alterações nos exames laboratoriais.

Palavras-chave: antirretroviral, plaquetas.

ABSTRACT

With the increasing use of antiretroviral, it became evident the regression of HIV clinical manifestations and an improvement on physical and psychological conditions of patients. However, concurrent with the benefits of medication,

¹ Trabalho de Iniciação Científica - PROBIC.

² Acadêmicos do Curso de Biomedicina - UNIFRA.

³ Professores do Curso de Biomedicina - UNIFRA.

⁴ Orientadora - UNIFRA.

there are also complications related to the toxicity of drugs. On this study, there are side effects of antiretroviral therapy using atazanavir, a protease inhibitor. The antiretroviral was used on 30 rats divided on two groups of 15 each one (control and treatment). One of them received 1,5 mg/day of the drug orally and the other one received only distilled water for 18 days. After that, lipid and hematological profiles, blood glucose, prothrombin time and partial thromboplastin time were determined by laboratory trials. Although, it was observed only a significant difference between the platelet counts of the two groups tested. A longer time of treatment with atazanavir could lead to more significant changes in laboratory exams.

Keywords: *antirretroviral, platelets.*

INTRODUÇÃO

Com o advento da terapia antirretroviral combinada e de drogas mais potentes, tornou-se evidente a regressão de manifestações clínicas da infecção pelo HIV e o surgimento de melhora na qualidade de vida e na condição física e emocional dos portadores do HIV/AIDS. Associado a esse fato, também observa-se diminuição das internações hospitalares na ocorrência de infecções oportunistas e da mortalidade. Diante disso, a AIDS passa a ter características de uma doença crônica e potencialmente controlável (VITORIA, 1998). No entanto, concomitante aos benefícios advindos do uso da medicação, evidenciam-se complicações relacionadas com a toxicidade das drogas, a resistência viral e a necessidade de alta adesão ao tratamento, as quais permanecem como sérios problemas, tornando-se necessária a avaliação cuidadosa de riscos e benefícios da terapia antirretroviral (TARV) no momento da sua indicação (BRASIL, 2004). Fatores como a quantidade de medicamentos, as reações adversas (intolerância), a necessidade de períodos de jejum, a incompatibilidade entre as drogas, a dificuldade na compreensão das metas da terapia e da implicação do seu uso inadequado contribuem para dificultar o processo terapêutico (SINKOC et al., 1999).

As principais complicações metabólicas que envolvem o uso de TARV incluem dislipidemias, diabetes mellitus, resistência à insulina, anomalias mitocondriais, anormalidades ósseas, anormalidade na distribuição da gordura corporal (lipodistrofia), assim como as sequelas dessas disordens. A etiologia desses distúrbios permanece indefinida (SWEET, 2005).

A acidose láctica tem sido associada à terapia com AZT, ddi e d4T (CARR; COOPER, 2000). Devido ao seu potencial de letalidade, a identificação de sinais e sintomas é importante no acompanhamento dos pacientes infectados pelo HIV. Há um aumento da conversão de piruvato a lactato, que causa também um excesso de triglicerídios no fígado, o que levaria à esteatose hepática. (MONTESSORI et al., 2004).

Muitos pacientes sob terapia com inibidores da protease possuem evidência de resistência à insulina sem diabetes propriamente dita. A resistência à insulina pode estar associada com a própria infecção pelo HIV, resultando em efeitos diretos sobre as células β pancreáticas (DUBE, 2000). A patogênese da lipodistrofia resultante da terapia antirretroviral ainda não foi completamente elucidada. Acredita-se que a causa seja multifatorial, com alterações endócrinas e metabólicas combinadas, afetando profundamente a distribuição da gordura corporal. Podem ocorrer dislipidemias associadas ao aumento do risco de doença cardiovascular (severa hipertrigliceridemia, baixos níveis de colesterol HDL e aumento do colesterol LDL – principalmente devido ao uso de inibidores da protease (MONTESSORI et al., 2004).

Os inibidores da protease têm sido associados ao aumento e severidade de sangramentos em pacientes hemofílicos, com parâmetros de coagulação tipicamente normais e fator VIII ineficaz para conter o sangramento (HOLLMIG et al., 2001). Também foram encontradas evidências de uma maior ativação plaquetária durante um curto período de tratamento com inibidores da protease (VON HENTIG et al., 2008).

Parte dos pacientes tem dificuldades em aderir ao tratamento antirretroviral, principalmente devido a complicações que podem ocorrer durante a utilização do fármaco. A falta de adesão ao tratamento é a principal causa de falha terapêutica. O monitoramento laboratorial e clínico é fundamental para detecção precoce dos efeitos adversos, pois possibilita o ajuste de doses ou a substituição do fármaco, quando indicado. O estudo teve como objetivo verificar os efeitos sobre os parâmetros hemostáticos da utilização do inibidor de protease atazanavir em modelo animal.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 30 ratos Wistar, machos, com 3 meses de idade e peso médio de 260g, adquiridos por meio do Biotério da Universidade Federal de Santa

Maria - RS. Os animais foram tratados com atazanavir, um inibidor da protease, de acordo com a dosagem de 1,5 mg diárias, calculadas conforme peso médio dos ratos. O fármaco foi administrado por via oral por um período de 18 dias no grupo em tratamento, para verificar o efeito agudo do fármaco. O grupo controle recebeu água destilada ao invés do fármaco. Após esse período, as amostras de sangue foram coletadas por punção cardíaca. Foram dosados triglicerídios, colesterol total e glicemia. Todos os testes foram realizados por reação colorimétrica conforme especificações técnicas do fabricante (LABTEST®). As dosagens foram realizadas em soro e plasma fluoretado. O hemograma foi realizado a partir da contagem de células sanguíneas em contador automático e de amostras de sangue total com EDTA como anticoagulante. A coagulação foi avaliada pela realização dos testes de tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial (TTP), utilizando plasma citratado, no coagulômetro modelo Quick Time (DRAKE®). A análise estatística dos resultados foi avaliada por meio de Teste-T não pareado, admitindo um nível de significância de $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Demonstra-se que pacientes infectados pelo HIV, sob tratamento com terapia antirretroviral, apresentam um risco cumulativo para o desenvolvimento da aterosclerose, infarto e outros eventos tromboembólicos. As razões para isso seriam multifatoriais, ou seja, uma combinação de síndrome metabólica, hiperlipidemia, lipodistrofia e aumento da agregação plaquetária (VON HENTIG et al., 2008).

Neste trabalho, foram analisados vários parâmetros bioquímicos e hematológicos, sendo que foi observada uma diferença significativa ($p < 0,05$) entre os dois grupos analisados (controle e tratamento com atazanavir) somente quanto ao número de plaquetas sanguíneas (Tabela 1).

No grupo controle, a contagem de plaquetas foi $821.200 \pm 2.720/\text{mm}^3$, enquanto para o grupo tratado foi de $925.310 \pm 2.589/\text{mm}^3$ ($n=15$; média \pm erro padrão da média). O efeito observado sobre o número de plaquetas ocorreu após 18 dias de terapia antirretroviral com atazanavir. Complicações tromboembólicas durante terapia antirretroviral são descritas devido à influência dos inibidores da protease na ativação plaquetária e coagulação. A infecção pelo HIV costuma levar à trombocitopenia, ao mesmo tempo em que apresentam um aumento da ativação plaquetária e de fatores pró-coagulantes (VON HENTIG et al., 2008). Os resultados aqui apresentados diferem, havendo um aumento no número de

plaquetas. Nesse caso, deve-se considerar que no modelo utilizado não havia a infecção viral.

Tabela 1 - Parâmetros hematológicos analisados.

Parâmetros	Controles (n=15)	Atazanavir (n=15)
Hemáceas (milhões/mm ³)	7,8 (± 0,07; EPM)	7,9 (± 0,10; EPM)
Hematócrito (%)	42,1 (± 0,42; EPM)	42,4 (± 0,50; SEM)
Hemoglobina (g/dL)	14,8 (± 0,15; EPM)	14,7 (± 0,14; EPM)
RDW (%)	12,5 (± 0,10; EPM)	12,8 (± 0,16; EPM)
CHCM (g/dL)	35,1 (± 0,16; EPM)	34,9 (± 0,15; EPM)
HCM (pg)	18,8 (± 0,12; EPM)	18,6 (± 0,12; EPM)
VCM (µm ³)	53,5 (± 0,37; EPM)	53,5 (± 0,35; EPM)
Leucócitos (10 ³ /mm ³)	8,2 (± 0,62; EPM)	9,0 (± 0,72; EPM)
Granulócitos (10 ³ /mm ³)	1,2 (± 0,16; EPM)	1,4 (± 0,17; EPM)
Linfócitos (10 ³ /mm ³)	5,7 (± 0,42; EPM)	6,1 (± 0,47; EPM)
Monócitos (10 ³ /mm ³)	1,3 (± 0,10; EPM)	1,5 (± 0,17; EPM)
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	821 (± 27,60; EPM)	925 (± 25,80; EPM) *
PCT (%)	0,60 (± 0,02; EPM)	0,66 (± 0,02; EPM)
VPM (µm ³)	7,1 (± 0,10; EPM)	7,2 (± 0,12; EPM)
PDW (fL)	7,3 (± 0,50; EPM)	7,5 (± 0,50; EPM)
TP (%)	27,0 (± 1,60; EPM)	27,1 (± 1,40; EPM)
TTP (%)	28,7 (± 3,00; EPM)	26,9 (± 2,40; EPM)

* Diferença significativa com $p < 0.05$.

Os parâmetros indicadores de alterações metabólicas não apresentaram alterações significativas (Tabela 2), apesar de relatos na literatura sobre aparecimento de alterações, principalmente no metabolismo de lipídeos, após o uso de inibidores da protease. Trabalhos publicados anteriormente sobre a eficácia do atazanavir demonstram que seu uso não resultaria em aumentos significativos no colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e triglicerídios, ao contrário de outros inibidores da protease (MALAN et al., 2008). Alguns estudos de modelagem sobre a associação entre síndrome metabólica e terapia antiretroviral demonstram que pacientes que utilizam atazanavir teriam um risco reduzido de desenvolver essa síndrome em comparação com outras drogas antirretrovirais, como a estavudina (YOUNG et al., 2008).

Tabela 2 - Parâmetros bioquímicos analisados.

Parâmetros	Controles (n=15)	Atazanavir (n=15)
Colesterol total (mg/dL)	57,8 (\pm 2,1; EPM)	53,2 (\pm 2,6; EPM)
Triglicérides (mg/dL)	78,8 (\pm 8,1; EPM)	87,4 (\pm 7,3; EPM)
Glicose (mg/dL)	137,9 (\pm 3,6; EPM)	133,0 (\pm 9,0; EPM)

CONCLUSÃO

O tratamento agudo com o Atazanavir causou um aumento significativo na contagem de plaquetas em modelo animal, que provavelmente corresponde à ativação plaquetária normalmente observada durante o uso de inibidores da protease. Acredita-se que, em um tratamento em longo prazo, outros parâmetros hemostáticos poderiam também sofrer alterações.

REFERÊNCIAS

- CARR, A.; COOPER, D. A. Adverse effects of antiretroviral therapy. **Lancet**, v. 356, p. 1423-1430, 2000.
- DUBE, M. P. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. **Clin Infect Dis**, v. 31, p. 1467-1475, 2000.
- HOLLMIG, K. A.; BECK, S. B.; DOLL, D. C. Severe bleeding complications in HIV-positive haemophiliac patients treated with protease inhibitors. **Eur J Med Res**, v. 6, n. 3, p. 112-114, 2001.
- MALAN, N.; KRANTZ, E.; DAVID, N. et al. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naive patients. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 47, n. 2, p. 161-167, 2008.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV**. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids, 2004.
- MONTESSORI, V.; PRESS, N.; HARRIS, M. et al. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. **CMAJ**, v. 170, n. 2, p. 229-238, 2004.
- SINKOC, V. M. et al. Dificuldades referidas por pacientes com AIDS na adesão ao tratamento com antiretrovirais. **Braz J Infect Dis**, v. 3 (Suppl):S60, 1999.

SWEET, D. E. Metabolic complications of antiretroviral therapy. **Topics em HIV Medicine**, v. 13, n. 2, p. 70- 74, 2005.

VITÓRIA, M. A. **Conceitos e recomendações básicas para melhoras a adesão ao tratamento anti-retroviral**. Brasília: Ministério da Saúde, 1998.

VON HENTIG, N.; FÖRSTER, A.; KUCZKA, K. et al. Platelet-leucocyte adhesion markers before and after the initiation of antiretroviral therapy with HIV protease inhibitors. **J Antimicrob Chemother**, v. 62, p. 1118-1121, 2008.

YOUNG, J.; GLASS, T. R.; BERNASCONI, E. et al. Hierarchical modeling gave plausible estimates of associations between metabolic syndrome and components of antiretroviral therapy. **J Clin Epidemiol**, v. 62, n. 6, p. 632-641, 2009.

