UNIDADE DE ENSINO SUPERIOR DE FEIRA DE SANTANA

ANDERSON LIMA SIMÕES

JOULEANDRA LIMA DAS VIRGENS

NÁDIA MOREIRA DE CERQUEIRA

SUPLEMENTAÇÃO DE COLECALCIFEROL: Imunomodulação em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)

Feira de Santana

2021

ANDERSON LIMA SIMÕES

JOULEANDRA LIMA DAS VIRGENS

NÁDIA MOREIRA DE CERQUEIRA

SUPLEMENTAÇÃO DE COLECALCIFEROL: Imunomodulação em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA)

Trabalho de Conclusão de Curso da Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana (UNEF), como requisito para obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Orientador (a): Me. Monique Lima dos Santos Cotias

Feira de Santana

2021

ANDERSON LIMA SIMÕES

JOULEANDRA LIMA DAS VIRGENS

NÁDIA MOREIRA DE CERQUEIRA

SUPLEMENTAÇÃO DE COLECALCIFEROL: Imunomodulação em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA)

Feira de Santana, 02 de Março de 2022

Banca examinadora

Me. Monique Lima dos Santos Cotias
Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana
Orientador (a)

Dr. Misael Silva Ferreira Costa
Doutor em micologia pela Universidade Federal do Pernambuco (UFPE)

Esp. Glayson Jorge Velloso Silva
Esp. em Nutrição Aplicada à Atividade Física pela Universidade de São Paulo (USP)

Lista de siglas

AIDS - Acquired Immunodeficiency Syndrome

ART- Antiretroviral Therapy

BVS – Biblioteca Virtual em Saúde

cART- Combination Antiretroviral Therapy

HAART- Higly Active Antiretroviral Therapy

HIV – Human Imunnodeficiency Virus

PUBMED - U. S. National Library of Medicine

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

VDR- Vitamin D Receptor

Lista de tabelas

TABELA 1 – Critérios de inclusão e exclusão

TABELA 2 – Temas e autores dos artigos selecionados

SUMÁRIO

Resumo 7
Introdução 8
Metodologia 9
Resultados 10
Discussão 13
Conclusão 15
Referências 16

SUPLEMENTAÇÃO DE COLECALCIFEROL: Imunomodulação em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA)

CHOLECALCIFEROL SUPPLEMENTATION: IMMUNOMODULATION IN PATIENTS WITH ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME (AIDS)

Anderson Lima Simões[1] andersonls@globomail.com

Jouleandra Lima das Virgens[1] jouleandralimadasvirgens@gmail.com

Nádia Moreira Cerqueira[1] nadiamoreiracerqueira@gmail.com

Estudantes de Nutrição 8°semestre, na Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana-BA[1].

Me. Monique Lima dos Santos Cotias, Nutricionista, orientadora[2]

Endereço para correspondência: jouleandralimadasvirgens@gmail.com

RESUMO: Introdução: A SIDA é uma doença causada pelo vírus HIV, que afeta os linfócitos T, células do sistema imunológico. Pacientes portadores da SIDA tiveram sua sobrevida aumentada após a utilização de medicamentos antirretrovirais, porém foi observada a redução dos níveis de vitamina D, associada ao uso desses medicamentos. A vitamina D é um imunomodulador com efeitos nas respostas imunes e a sua baixa concentração está relacionada com a aceleração, progressão e mortalidade pela doença. **Metodologia:** Para a obtenção dos artigos, foi realizada uma busca através das palavras-chaves Cholecalciferol, AIDS, HIV nas plataformas PubMed e BVS, onde foram encontrados um total de 309 artigos. Após a utilização dos critérios de inclusão e critérios de exclusão, selecionamos um total de 8 artigos para o desenvolvimento desta revisão integrativa. **Resultados:** foram utilizados como critério de inclusão, publicações dentro do período de 10 anos, ensaio clínico, teste controlado e aleatório, idioma em inglês, além de materiais gratuitos e na íntegra. Os critérios de exclusão utilizados foram artigos duplicados, artigos que não estavam na íntegra, materiais não gratuitos e artigos que fugiam do tema central. **Conclusão:** Os estudos citados explicam o mecanismo de ação da vitamina D e a importância frente ao sistema imunológico, especialmente em pacientes portadores da SIDA. Estudos demonstraram que a suplementação de colecalciferol em dosagem adequada pode ser eficaz e auxiliar no tratamento de portadores do vírus HIV.

Palavras-chave: Colecalciferol, SIDA, HIV

ABSTRACT: Introduction: The AIDS is a disease caused by the HIV virus, which affects the T lymphocytes, cells of the immune system. Patients with AIDS had their survival increased after using antiretroviral drugs, but a reduction in vitamin D levels associated with the use of these drugs was observed. Vitamin D is an immunomodulator with effects on immune responses and its low concentration is related to acceleration, progression and mortality from the disease. **Methodology:** To obtain the articles, a search was performed using the keywords Cholecalciferol, AIDS, HIV in the PubMed and VHL platforms, where a total of 309 articles were found. After using the inclusion and exclusion criteria, we selected a total of 8 articles for the development of this integrative review. **Results:** the inclusion criteria used were publications within a period of 10 years, clinical trial, controlled and randomized trial, language in English, in addition to free and complete materials. The exclusion criteria used were duplicate articles, articles that were not in full, non-free materials and articles that escaped the central theme. **Conclusion:** The studies cited explain the mechanism of action of vitamin D and its importance to the immune system, especially in patients with AIDS. Studies have shown that cholecalciferol supplementation in adequate dosage can be effective and help in the treatment of HIV carriers.

Keywords: Cholecalciferol; AIDS, HIV

INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) é uma doença infectocontagiosa causada pelo vírus Human Immunodeficiency Virus (HIV) e é transmitida através de relações sexuais sem o uso de preservativos ou contato sanguíneo e/ou por produtos do sangue, a qual afeta a quantidade e funções dos linfócitos T (células do sistema imunológico). São sintomas característicos da patologia: febre, astenia e mialgia, podendo ser manifestados nas duas primeiras semanas após a infecção em na maioria dos casos.

Entre as complicações mais frequentes observadas, podem ser citadas a perda de peso e a desnutrição (GARCIA, 2000). Desde a sua descoberta, em 1981, as pesquisas vêm avançando cada vez mais e a partir de novas evidências, surgem mais informações que auxiliam na conduta dos profissionais de saúde e ajudam a melhorar a qualidade de vida, além de aumentar a sobrevida dos infectados.

De acordo com Eckard e colaboradores (2017), pacientes portadores da SIDA tiveram sua sobrevida aumentada após a utilização de medicamentos antirretrovirais (ART), porém foi observada a redução dos níveis de vitamina D, associada ao uso desses medicamentos, que está comumente relacionada ao desenvolvimento de doenças crônicas, além da progressão da doença e mortalidade.

Dados publicados recentemente demonstram que existem muitos benefícios ao melhorar os níveis de vitamina D em pacientes infectados pelo vírus HIV através da suplementação, incluindo melhorias na imunidade inata, modulação da resposta imunológica, modulação da resposta inflamatória crônica e redução do risco de eventos não relacionados à SIDA, como osteoporose, fraturas, doenças cardiovasculares, diabetes entre outras (YIN, 2016).

Com base nas informações obtidas ao longo do desenvolvimento desta pesquisa, foram abordadas a importância, influência e relevância da suplementação de colecalciferol no sistema imunológico de pacientes portadores de SIDA, bem como a relação dos seus níveis com o estado imunológico e os efeitos da suplementação nesses pacientes. Poucos estudos abordam tal suplementação no tratamento de pacientes portadores da SIDA, o que culminou em uma das motivações para o desenvolvimento deste estudo.

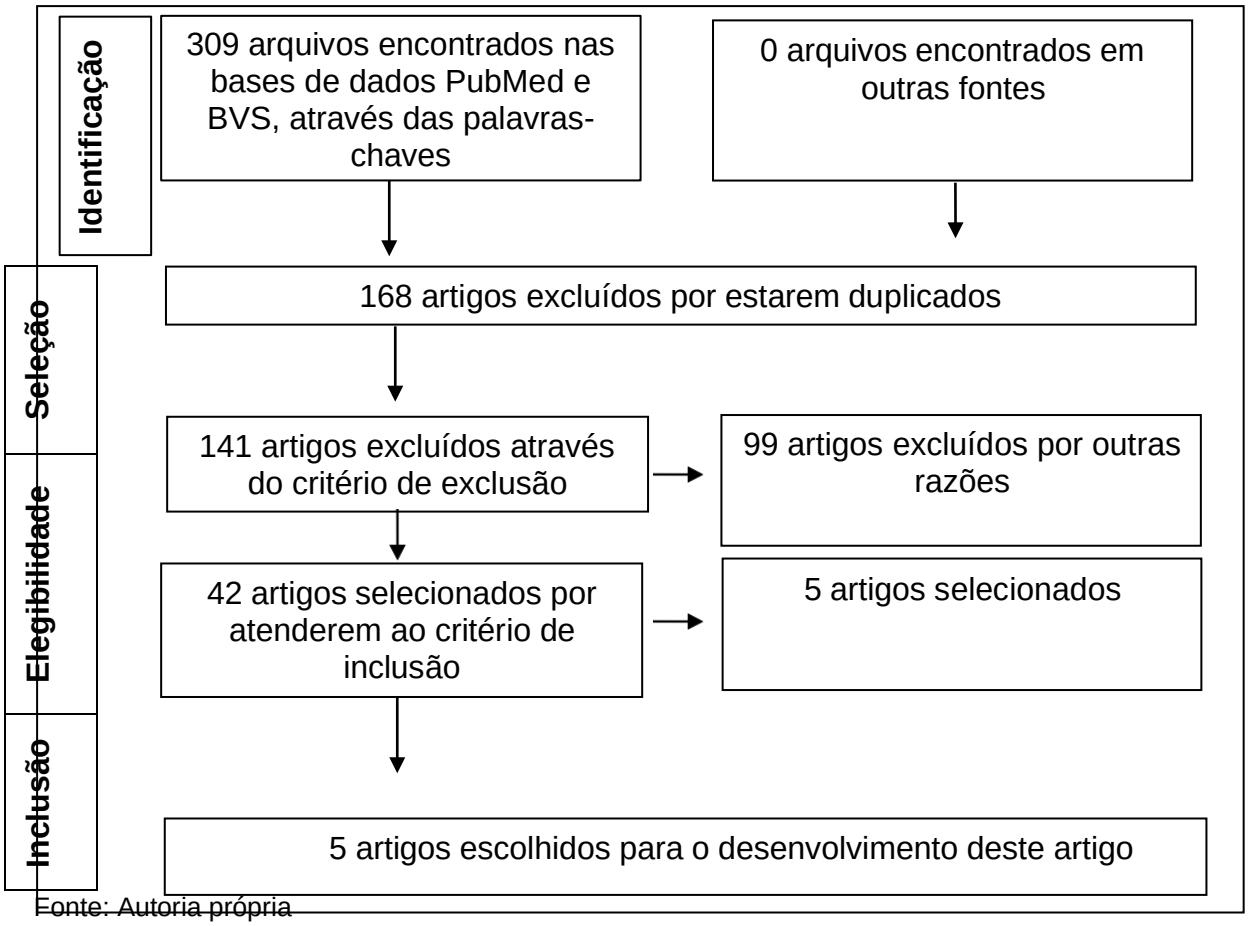
METODOLOGIA

Para a obtenção dos artigos, foi realizada uma busca através das palavras-chaves Cholecalciferol, AIDS, HIV juntamente do operador booleano “AND” nas plataformas PubMed e BVS. Foram encontrados um total de 309 artigos que foram filtrados e encaixados nos critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 10 anos; ensaio clínico; teste controlado e aleatório; idioma em inglês; artigos gratuitos e na íntegra e, critérios de exclusão: artigos duplicados; artigos que não estavam na íntegra; materiais não gratuitos e artigos que fugiam do tema central.

Foi realizada uma leitura minuciosa dos arquivos encontrados e aplicados os critérios de inclusãoe exclusão, dos quais 5 artigos finalmente foram selecionados.

A coleta de dados ocorreu entre os meses de agosto e setembro de 2021. O quantitativo de trabalhos encontrados juntamente com o procedimento de coleta de dados, está disponível na tabela a seguir.

Tabela 1 – Critérios de inclusão e exclusão



Fonte: Autoria própria

RESULTADOS

Do total de 309 artigos encontrados no decorrer do desenvolvimento da pesquisa, foram selecionados um total de 5 artigos. O quadro a seguir traz um resumo dos artigos encontrados, constando nome dos autores e ano de publicação, base de dados em que foram encontrados, tipo de estudo e seus objetivos.

Tabela 2 – Temas e autores dos artigos selecionados.

Ano de publicação/	Base de dados	Tipo de estudo	Objetivo

Autores			
2019 ASHENAFI et. al.	PubMed	Ensaio clínico randomizado	Investigar se a suplementação nutricional diária com vitD $_3$ (5000 UI) e fenilbutirato (PBA, 2 × 500 mg) poderia mediar os efeitos benéficos no tratamento- pacientes virgens de HIV.
2015 COELHO et. al.	PubMed	Ensaio clínico randomizado	Avaliar as mudanças nos parâmetros demográficos e clínicos entre participantes com níveis de vitamina D insuficientes, após a suplementação de vitamina D padronizada.
2017 ECKARD et. al.	PubMed	Estudo randomizado	Medir o efeito da suplementação de colecalciferol em jovens infectados pelo HIV. Indivíduos infectados pelo HIV entre 8 a 25 anos de idade em TARC estável por ≥ 12 semanas, com duração cumulativa de TARC ≥ 6 meses, nível de RNA do HIV-1 <1.000 cópias / mL , sem intenção de alterar o regime de cART.
2015 LACHMANN et.	PubMed	Ensaio clínico comparativo	Determinar se existe um mecanismo biológico que explica

al.			a associação entre a progressão da doença pelo HIV e o aumento da mortalidade com baixos níveis circulantes de vitamina D, além de determinar se a restauração dos níveis de vitamina D induziu alterações funcionais das células T importantes para a imunidade antiviral.
2016 STALLINGS et. al.	PubMed	Ensaio randomizado	Determinar a segurança e eficácia de 12 meses de suplementação da vitamina D diária de 7.000 UI (vitD $_3$) vs placebo para sustentar o aumento da 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) sérica e melhorar o estado imunológico em indivíduos infectados pelo HIV.

Fonte: Autoria própria

DISCUSSÃO

A deficiência de vitamina D é constantemente diagnosticada em pacientes portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Esta deficiência normalmente está associada com a terapia antirretroviral (ART), e encontrada especialmente em pacientes que fazem uso da terapia antirretroviral combinada (cART), com medicamentos que contenham a substância efavirenz. Outros fatores também podem influenciar nos baixos níveis de vitamina D em pacientes portadores do HIV, como obesidade, raça negra ou hispânica, insuficiência renal, pigmentação da pele mais escura, latitude mais alta, ingestão alimentar inadequada de vitamina D e menor exposição à luz ultravioleta (UV). A literatura vem mostrando que a suplementação de colecalciferol, forma mais biodisponível da vitamina D, é eficaz para aumentar os níveis de vitamina D plasmáticos, além de contribuir na modulação imunológica desses pacientes (HAVENS et al., 2012; MOODLEY et al., 2013).

Em pacientes portadores do vírus HIV, o sistema imunológico está sob grande estresse e uma dieta balanceada incluindo uma variedade de alimentos e nutrientes, pode fortalecer a imunidade e manter o peso corporal adequado, evitando a desnutrição energético-proteica. O suplemento nutricional colecalciferol (vitD_3) possui um conjunto de funções imunomoduladoras, que podem melhorar a imunidade inata da mucosa e, simultaneamente, prevenir a ativação imune crônica e a desregulação causada pela imunidade adaptativa (ASHENAFI et al., 2019).

A vitamina D possui um papel impactante no sistema imunológico. Além de estar expressa em células epiteliais, dendríticas e em macrófagos, o que sugere uma modulação local, a mesma possui sinalização por meio do gene VDR, receptor de vitamina D, expresso de forma abundante no organismo. A vitamina D é um imunomodulador potente com efeitos nas respostas imunes adaptativas e inatas que podem desempenhar um papel proeminente no controle de patógenos intracelulares, aumentando a imunidade mediada por células, produção de peptídeos antimicrobianos e atividade fagocítica de macrófagos. Consequentemente, indivíduos infectados pelo vírus HIV com níveis adequados de vitamina D podem controlar melhor a replicação do HIV e infecções oportunistas intracelulares em comparação com indivíduos com vitamina D abaixo do ideal (LACHMANN et al., 2015; MOODLEY et al., 2013; SUDFELD et al., 2017).

Os efeitos imunomoduladores da vitamina D são mediados pela ligação da 1,25 diidroxi (OH) (vitamina D biologicamente ativa) aos VDRs (receptores da vitamina D) dentro de macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, células B e linfócitos T ativados. A vitamina D regula a liberação de citocinas específicas, modifica a proliferação e função dos linfócitos T e aumenta a produção de peptídeos antimicrobianos como a catelicidina. Além disso, foi demonstrado que a vitamina D aumenta a autofagia, um processo celular utilizado pelas células imunes para matar os patógenos intracelulares por meio do aumento da fusão fago-lisossomal, um organelo membranar que se forma quando um fagossoma se funde com um lisossoma.

Alguns estudos mostraram que a deficiência de vitamina D medida pela 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) circulante, um marcador estabelecido do estado geral pela concentração de vitamina D, acelera a progressão e mortalidade pela doença HIV. Concentrações mais altas de vitamina D contribuem para uma restauração imunológica mais favorável após o início da cART e estão associadas a contagens mais altas de linfócitos T CD4 + e níveis mais baixos de RNA do HIV-1. Os poucos ensaios clínicos randomizados conduzidos na população infectada pelo HIV, demonstram que a suplementação de vitamina D pode melhorar a função imunológica, diminuir a ativação imunológica, além de aumentar a densidade mineral óssea (ECKARD et al., 2017).

Um ensaio clínico comparativo conduzido por Lachmann et al. (2015), teve como objetivo determinar se a restauração dos níveis de vitamina D induziu alterações funcionais das células T importantes para a imunidade antiviral, associando a progressão da doença pelo HIV e o aumento da mortalidade com baixos níveis circulantes de vitamina D. Foram recrutados 28 pacientes com baixo teor de vitamina D plasmática (<50 nmol / l 25-hidroxivitamina D3), compreendendo
17 pacientes HIV+ (11 em HAART, 6 virgens de tratamento) e 11 controles saudáveis, que receberam uma dose única de 200.000 UI via oral de colecalciferol. Ao final do estudo, foi observada uma restauração dos níveis plasmáticos de vitamina D, além de um aumento das células T específicas do antígeno que expressa a proteína inflamatória de macrófagos, uma quimiocina bloqueadora anti-

HIV e aprimorando as atividades do gene antimicrobiano catelicidina plasmática. Concluiu-se que a suplementação de vitamina D modula as funções das células T, relevantes para a doença em pacientes infectados com HIV e pode representar um complemento útil para a terapia antirretroviral.

Coelho et al. (2015) conduziram um estudo com 97 participantes inscritos: 34 participantes com status de vitamina D suficiente (≥30 ng/ mL) e 63 participantes com status de vitamina D insuficiente (<30 ng / mL), todos em TARV. Os participantes com níveis séricos insuficientes de 25 (OH) D receberam prescrição de vitamina D_3 em regime de suplementação de 50.000 UI via oral duas vezes por semana durante cinco semanas (fase de reposição), seguido de 8.000 UI duas vezes por semana por mais 19 semanas (fase de manutenção). O objetivo do estudofoi avaliar as mudanças nos parâmetros demográficos e clínicos entre participantes insuficientes após a suplementação de vitamina D padronizada. Ao final do estudo observou-se que a suplementação padronizada de vitamina D_3 foi eficaz na reposição dos níveis de 25 (OH) D após 24 semanas. A forte correlação e associação entre aumentos nos níveis de 25 (OH) D e contagens de linfócitos T CD4+ apoia um benefício da suplementação de vitamina D na recuperação imunológica, que é particularmente relevante para a população infectada pelo HIV.

Stallings et al. (2016) conduziram um ensaio clínico randomizado em indivíduos infectados pelo HIV ao qual foi demonstrada a segurança e eficácia da suplementação via oral de 7.000 UI de vit. D_3. A suplementação melhorou os níveis de vitamina D e vários marcadores do estado imunológico do HIV, incluindo aumentode linfócitos T CD4+ e diminuição da carga viral de RNA.

Esses dados demonstram que a suplementação de colecalciferol em dosagem segura e adequada pode ser eficaz e auxiliar no tratamento de portadores do vírus HIV, especialmente naqueles em cART (HAVENS et al., 2012).

CONCLUSÃO

Embora a amostra para o desenvolvimento deste trabalho tenha sido pequena, os achados demonstram a importância da suplementação de colecalciferole seus efeitos positivos no quadro clínico desses pacientes como melhora da função imunológica, diminuição da ativação imunológica, controle de outros patógenos intracelulares, aumento da imunidade mediada por células, produção de peptídeos

antimicrobianos e atividade fagocítica de macrófagos, além de aumentar a densidade mineral óssea, linfócitos T CD4+ e diminuição da carga viral de RNA, sugerindo a sua utilização como um importante e eficaz adjuvante no tratamento de pacientes portadores da SIDA. Sugere-se mais estudos relacionado ao tema abordado, para que possa ter mais achados na literatura.

REFERÊNCIAS

ASHENAFI, Senait *et al*. Daily Nutritional Supplementation with Vitamin D3 and Phenylbutyrate to Treatment-Naïve HIV Patients Tested in a Randomized Placebo-Controlled Trial. **Nutrients**, [*S. l.*], p. 4-27, 10 jan. 2019. DOI 10.3390/nu11010133. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6356462/#_ffn_sectitle. Acesso em: 17 set. 2021

COELHO, Lara *et al*. Vitamin D3 supplementation in HIV infection: effectiveness and associations with antiretroviral therapy. **Nutrition Journal**, [*S. l.*], p. 14-22, 18 ago. 2015. DOI 10.1186/s12937-015-0072-6. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4538921/#_ffn_sectitle. Acesso em: 31 ago. 2021.

ECKARD, Allison Ross *et al*. Effects of Cholecalciferol Supplementation on Serum and Urinary Vitamin D Metabolites and Binding Protein in HIV-infected Youth. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, [*S. l.*], p. 2-33, 1 fev. 2017. DOI 10.1016 / j.jsbmb.2017.01.018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5385603/. Acesso em: 26 ago. 2021.

GARCIA, Rosa et al. Nutrição e AIDS. Revista de Ciências Médicas, [S. l.], p. 1-73, 1 maio 2021. Disponível em: http://seer.sis.puc-campinas.edu.br/seer/index.php/cienciasmedicas/article/viewFile/1331/1305. Acesso em: 15 abr. 2021.

LACHMANN, Raskit *et al*. A comparative phase 1 clinical trial to identify anti-infective mechanisms of vitamin D in people with HIV infection. **AIDS (London, England)**, [*S. l.*], p. 6-19, 19 jun. 2015. DOI 10.1097/QAD.0000000000000666. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4516350/#_ffn_sectitle. Acesso em: 26 set. 2021.

STALLINGS, Virginia A. *et al*. High-Dose Vitamin D3 Supplementation in Children and Young Adults with HIV: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. **The Pediatric infectious disease journal**, [*S. l.*], p. 4-28, 1 fev. 2016. DOI 10.1097/INF.0000000000000483. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4281504/#_ffn_sectitle. Acesso em: 14 set. 2021.

YIN, Michael. Vitamin D, Bone, and HIV Infection. **Topics in Antiviral Medicine**, [*S. l.*], p. 6-15, 28 nov. 2016. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4019218/#_ffn_sectitle. Acesso em: 4 out. 2021.