



## Artigo/Article

# Influência da resposta inflamatória de fase aguda nos níveis séricos de retinol e da proteína de ligação do retinol em pacientes com AIDS

Influence of acute-phase inflammatory response on serum levels of retinol and retinol binding protein in HIV/AIDS patients

Fábio Fernandes Neves<sup>1</sup>, José Fernando de Castro Figueiredo<sup>2†</sup>, Alceu Afonso Jordão Júnior<sup>3</sup> e Hélio Vannucchi<sup>3</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A hiporetinolemia constitui fator prognóstico independente em pacientes com AIDS, e a atividade inflamatória causa redução dos níveis séricos deste nutriente na população em geral. Entretanto, faltam estudos que avaliem o impacto da atividade inflamatória sobre o nível sérico do retinol em pacientes com AIDS. **Métodos:** Foram avaliados transversalmente 41 pacientes internados por complicações da AIDS, que tiveram quantificados alguns marcadores de inflamação (proteína C reativa e fator de necrose tumoral alfa) e concentrações séricas de retinol e da proteína de ligação do retinol. **Resultados:** Apesar da baixa (14,6%) prevalência de hiporetinolemia evidenciou-se correlação negativa dos marcadores de inflamação com os níveis séricos de retinol e de sua proteína de ligação nos pacientes com AIDS. **Conclusões:** a atividade inflamatória de fase aguda está associada a baixos níveis séricos de retinol em indivíduos com AIDS.

**Palavras-chaves:** Vitamina A. AIDS. Retinol. HIV. Citocinas. Atividade inflamatória.

### ABSTRACT

**Introduction:** Hyporetinolemia is an independent prognostic factor in AIDS patients. Inflammatory activity causes a reduction in the serum levels of this nutrient in the general population. However, there are no studies assessing the impact of inflammatory activity on the serum retinol level in AIDS patients. **Methods:** A cross-sectional assessment was conducted on 41 patients hospitalized due to AIDS complications. Inflammatory markers (C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha) and serum retinol and retinol binding protein concentrations were quantified. **Results:** Despite the low (14.6%) prevalence of hyporetinolemia, a significant negative correlation was observed between the inflammatory markers and the serum retinol and retinol binding protein levels in AIDS patients. **Conclusions:** Acute-phase inflammatory activity is associated with low serum retinol levels in individuals with AIDS.

**Key-words:** Vitamin A. AIDS. Retinol. HIV. Cytokines. Inflammatory activity.

1. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP. 2. †*in memoriam*, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP. 3. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP.

**Endereço para correspondência:** Dr. Fábio Fernandes Neves. Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Rua Bernardino de Campos 1000, 14015-130 Ribeirão Preto, SP.

Tel: 55 16 3602-1110

e-mail: fabioneves@hcrp.usp.br

Recebido para publicação em 08/04/2009

Aceito em 09/12/2009

### INTRODUÇÃO

A hipovitaminose A é bastante frequente na população de portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV-1)<sup>1,4</sup>. Um estudo realizado nos Estados Unidos da América observou a prevalência de 49,1% em pacientes internados por complicações da AIDS<sup>4</sup>.

A hiporetinolemia é fator independente de predição de morte<sup>4</sup>. A ocorrência de nível sérico de retinol inferior a 1,05 µmol/L determina risco de óbito 3,5 a cinco vezes maior que os controles infectados pelo HIV-1 sem esta deficiência nutricional<sup>3</sup>.

Um estudo observacional brasileiro seguiu pacientes portadores de AIDS e demonstrou que níveis séricos de retinol inferiores a 1,60 µmol/L implicam em risco de morte duas vezes maior em dois anos<sup>5</sup>.

A hipovitaminose A nos pacientes com AIDS pode ser justificada pela alta prevalência de anorexia, com conseqüente diminuição da ingestão desse nutriente e de seus precursores carotenóides. Além disso, inadequações alimentares crônicas com dieta pobre em retinol podem ser observadas em indivíduos portadores assintomáticos do HIV-1<sup>2,6,7</sup>.

Outro fator importante na gênese da deficiência de vitamina A é elevada prevalência de diarreia crônica nos pacientes com AIDS, seja por ação do próprio HIV-1 na mucosa intestinal ou pela ocorrência de infecções secundárias<sup>8</sup>. Entretanto, observa-se hiporetinolemia em pacientes infectados pelo HIV-1, mesmo na ausência de diarreia crônica ou desnutrição protéica calórica<sup>9</sup>.

Para este grupo de pacientes a explicação pode estar na alta prevalência de atividade inflamatória de fase aguda, que diminui agudamente os níveis séricos do retinol. Em 2003, uma metanálise conduzida por Thurnham e cols concluiu que indivíduos com níveis séricos de proteína C reativa (PCR) superiores

a 0,5mg/dL apresentavam concentrações de retinol no soro 25% menores que os controles com níveis séricos normais de PCR<sup>10</sup>.

A associação entre atividade inflamatória e hiporretinolemia pode ser explicada pela dificuldade na mobilização dos estoques hepáticos de vitamina A, visto que nesta situação ocorre importante redução na síntese da proteína de ligação do retinol (RBP)<sup>3,11,12</sup>.

Além disso, os indivíduos com AIDS excretam mais vitamina A na urina que os pacientes apenas soropositivos, e estes últimos mais que os controles normais<sup>13,14</sup>.

Provavelmente, a perda urinária deve-se à diminuição da capacidade do túbulo proximal de reabsorver proteínas de baixo peso molecular, como a RBP na vigência de elevada atividade inflamatória<sup>15-17</sup>.

O diagnóstico da hipovitaminose A, frequentemente, é realizado através da quantificação do retinol sérico, onde valores inferiores a 0,7µmol/L correlacionam-se com esta deficiência vitamínica<sup>10</sup>. A elevada frequência de estados inflamatórios em pacientes com AIDS pode gerar a redução transitória dos níveis séricos de retinol, e por conseqüência, a superestimação da prevalência de hipovitaminose A nesta população. O estudo da relação entre atividade inflamatória e retinol sérico pode contribuir na compreensão da hiporretinolemia dos pacientes com AIDS.

O presente estudo teve o objetivo de avaliar a correlação das provas de atividade inflamatória com as concentrações séricas de retinol e RBP em pacientes com AIDS.

## MÉTODOS

Foi realizado estudo transversal com 41 pacientes adultos, com diagnóstico de AIDS, que estavam internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto no período de dezembro de 2007 a junho de 2008.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e todos os pacientes assinaram termo de consentimento informado.

A Tabela 1 mostra as características gerais dos pacientes incluídos no estudo.

Não foram incluídos no estudo os pacientes que estavam em uso de suplementação vitamínica, gestantes, portadores de insuficiência renal crônica ou aqueles que não apresentavam capacidade cognitiva de consentir a participação.

O retinol sérico foi quantificado por cromatografia líquida de alto desempenho, utilizando-se a técnica descrita por Arnaud cols<sup>18</sup>.

A quantificação da RBP foi feita por método imunoenzimático (Imunologic Consultants Laboratory®), a PCR foi quantificada por imunoenensaio turbidimétrico (Dade Behring®) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF) também foi quantificado por ensaio imunoenzimático (Quantikine® HS, R&D Systems®).

A análise estatística foi realizada com auxílio do programa Stata® versão 9.0. O nível de significância estatística adotado foi 0,05.

As variáveis sem distribuição normal foram expressas em termos de mediana, com valores máximos e mínimos. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para a comparação de dois subgrupos e a correlação foi determinada pelo coeficiente de correlação de Spearman.

**TABELA 1 - Características gerais de 41 pacientes internados por complicações da AIDS. Ribeirão Preto, 2008.**

Variável	Resultado
Idade	39 (29-59) anos
Sexo masculino	23/41
Tempo de AIDS	22 (0-118) meses
Linfócitos Cd4 <sup>+</sup>	117 (3-465) células/mm <sup>3</sup>
Infecções oportunistas na internação	38/41 pacientes
Uso de antirretrovirais	18/41 pacientes
Carga viral do HIV	4,84 (indetectável - 5,8) log cópias/mL

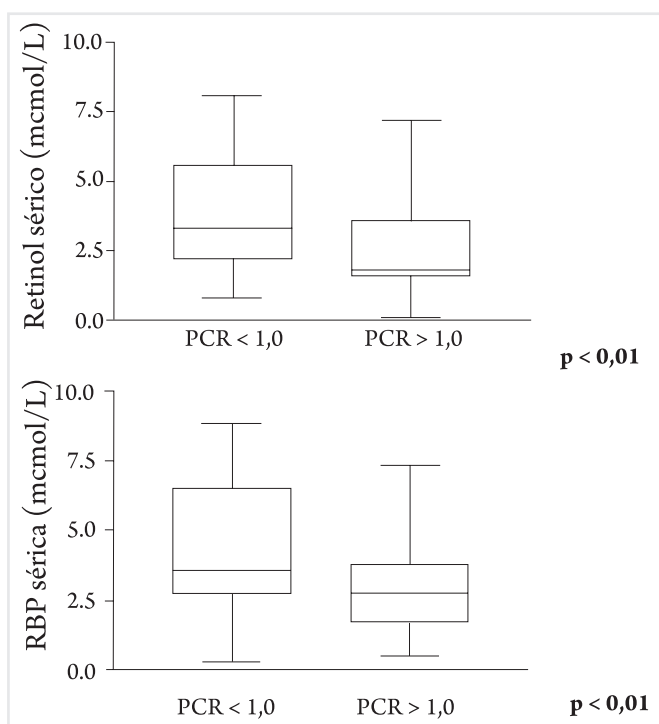
## RESULTADOS

Os pacientes apresentavam baixo nível de controle clínico da AIDS, estando a maioria internada por infecções oportunistas (Tabela 1).

As infecções oportunistas observadas na presente casuística e a respectivas frequências foram: meningoencefalite por toxoplasma (9), diarreia crônica (7), tuberculose (5), infecção por micobactéria do complexo *avium* (5), infecção citomegálica (4), criptococose cerebral (3), pneumocitose pulmonar (2) e aspergilose sistêmica (1).

A mediana da quantificação sérica de TNF alfa foi 3,73pg/mL (0,11-20,73pg/mL). Também observamos níveis séricos elevados de PCR em 68,3% dos pacientes, com mediana de 2,61mg/dL (0,01-35,15mg/dL). Os pacientes com níveis de PCR superiores a 1,0mg/dL apresentaram retinol e RBP séricos significativamente inferiores em comparação aqueles sem este fenômeno inflamatório (Figura 1).

As provas de atividade inflamatória PCR e fator de necrose tumoral alfa se correlacionaram negativamente com os níveis séricos de retinol e RBP (Figura 2).



**FIGURA 1 - Comparação entre os valores séricos de retinol e da proteína de ligação do retinol em pacientes com AIDS classificados pela presença de resposta inflamatória de fase aguda - proteína C reativa superior a 1,0mg/dL. Ribeirão Preto, 2008.**

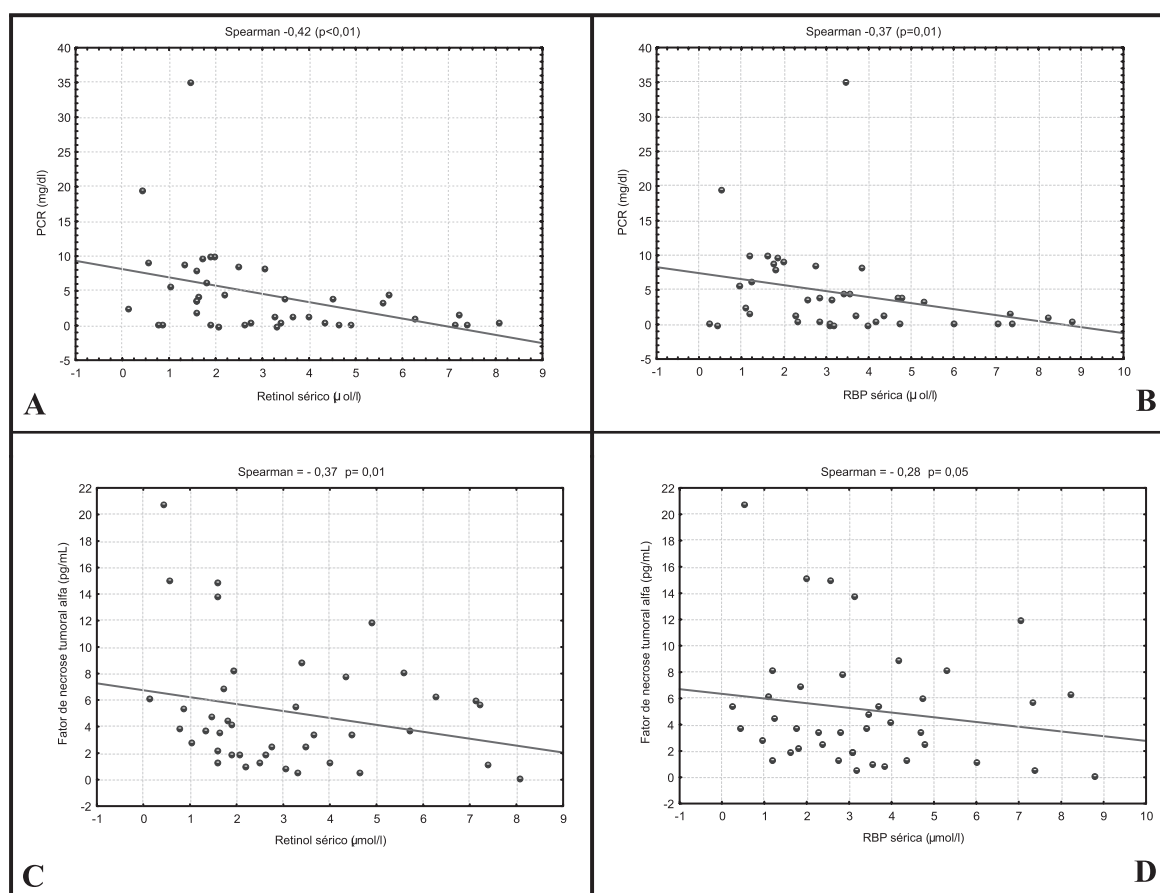


FIGURA 2 - Gráficos de dispersão demonstrando as correlações da proteína C reativa e do fator de necrose tumoral com os níveis séricos de retinol e da proteína de ligação do retinol em 41 pacientes com AIDS. Ribeirão Preto, 2008.

## DISCUSSÃO

A associação entre elevada atividade inflamatória e história natural da AIDS tem sido demonstrada por diferentes pesquisadores.

Lau cols<sup>19</sup> avaliaram a correlação entre níveis séricos de PCR e progressão da AIDS e observaram que valores de PCR superiores a 0,23mg/dL implicavam num risco 37% maior de desenvolvimento da síndrome<sup>19</sup>. Outro estudo demonstrou que concentrações séricas de PCR superiores a 1,0mg/dL implicaram em risco de morte 2,26 maior em mulheres infectadas pelo HIV-1<sup>20</sup>. A presente casuística apresentou mediana dos níveis séricos de PCR superior a este ponto de corte, o que corresponde à elevada gravidade clínica observada nos pacientes.

A influência da atividade inflamatória sobre o retinol sérico tem sido bem documentada nas infecções agudas. Em 1996, Duggan cols<sup>21</sup> avaliaram as concentrações séricas de retinol, RBP e PCR em 35 pacientes portadores de fibrose cística com exacerbação infecciosa pulmonar<sup>21</sup>. Durante o tratamento, ocorreu redução progressiva dos níveis séricos de PCR e elevação das concentrações de RBP e retinol. Efeito semelhante foi observado em crianças internadas por diarreia e malária<sup>15,22,23</sup>.

A associação entre atividade inflamatória de fase aguda e nível sérico de retinol foi avaliada em 400 mulheres quenianas HIV-1 soropositivas e 200 controles. Neste estudo, foi demonstrado que a infecção pelo HIV-1 e a presença de resposta inflamatória de fase aguda são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de hipovitaminose A, com respectivos riscos relativos de 2,7 e 2,8<sup>24</sup>.

Os dados do presente trabalho também evidenciam que a proteína C reativa e o fator de necrose tumoral alfa correlacionam-se negativamente com as concentrações séricas de retinol e RBP, sugerindo um efeito direto da resposta de fase aguda sobre a biodisponibilidade destes nutrientes.

Três mecanismos poderiam explicar a hipovitaminose A na vigência de elevada resposta inflamatória: 1) o aumento da produção hepática de proteínas de fase aguda, como a PCR, levaria à menor produção da RBP. Um trabalho experimental mostrou que a administração de lipopolissacarídeo de *Pseudomonas aeruginosa* leva à diminuição da transcrição do RNA mensageiro que codifica a síntese da RBP, mesmo com concentrações hepáticas normais de retinol<sup>25</sup>; 2) durante a inflamação ocorre alteração da permeabilidade capilar com extravasamento de proteínas de baixo peso molecular para o terceiro espaço<sup>26,27</sup>. Diante desta situação patológica, o complexo RBP-retinol poderia deixar o meio intravascular, gerando uma redução temporária do retinol plasmático<sup>28</sup>, e finalmente; 3) a inflamação poderia levar ao aumento da perda urinária de RBP e retinol, reduzindo os níveis séricos desta vitamina<sup>14,15,28</sup>.

Em resumo, este trabalho mostra que a proteína C reativa e o fator de necrose tumoral alfa correlacionam-se negativamente com as concentrações séricas de retinol e RBP, sugerindo um efeito direto da resposta de fase aguda sobre a biodisponibilidade destes nutrientes. Os níveis séricos de retinol e RBP devem ser interpretados com cuidado em pacientes infectados pelo HIV-1 na vigência de elevada atividade inflamatória, pois podem não refletir o estado nutricional de vitamina A.

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver nenhum tipo de conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Baeten JM, McClelland RS, Overbaugh J, Richardson BA, Emery S, Lavreys L, *et al*. Vitamin A supplementation and human immunodeficiency virus type 1 shedding in women: results of a randomized clinical trial. *J Infect Dis* 2002;185:1187-1191.
2. Baum MK, Cassetti L, Bonvehi P, Shor-Posner G, Lu Y, Sauberlich H. Inadequate dietary intake and altered nutrition status in early HIV-1 infection. *Nutrition* 1994;10:16-20.
3. Semba RD, Caiaffa WT, Graham NM, Cohn S, Vlahov D. Vitamin A deficiency and wasting as predictors of mortality in human immunodeficiency virus-infected injection drug users. *J Infect Dis* 1995;171:1196-1202.
4. Semba RD, Graham NM, Caiaffa WT, Margolick JB, Clement L, Vlahov D. Increased mortality associated with vitamin A deficiency during human immunodeficiency virus type 1 infection. *Arch Intern Med* 1993;153:2149-2154.
5. Figueiredo JFC, Lorenzato MM, Silveira AS. Survival and infectious processes in patients with AIDS: analysis according with initial serum vitamin A levels. Abstracts of the 12<sup>th</sup> World AIDS Conference, Geneva, Switzerland.
6. Abrams B, Duncan D, Hertz-Picciotto I. A prospective study of dietary intake and acquired immune deficiency syndrome in HIV-seropositive homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6:949-958.
7. Kotler DP. Human immunodeficiency virus-related wasting: malabsorption syndromes. *Semin Oncol* 1998;25:70-75.
8. DuPont HL, Marshall GD. HIV-associated diarrhea and wasting. *Lancet* 1995;346:352-356.
9. Silveira SA, Figueiredo JF, Jordão JA, de Unamuno MR, Rodrigues MD, Vannucchi H. Malnutrition and hypovitaminosis A in AIDS patients. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999;32:119-124.
10. Thurnham DJ, McCabe GP, Northrop-Clewes CA, Nestel P. Effects of subclinical infection on plasma retinol concentrations and assessment of prevalence of vitamin A deficiency: meta-analysis. *Lancet* 2003;362:2052-2058.
11. Baeten JM, Richardson BA, Bankson DD, Wener MH, Kreiss JK, Lavreys L, *et al*. Use of serum retinol-binding protein for prediction of vitamin A deficiency: effects of HIV-1 infection, protein malnutrition, and the acute phase response. *Am J Clin Nutr* 2004;79:218-225.
12. Beisel WR. Infection-induced depression of serum retinol—a component of the acute phase response or a consequence? *Am J Clin Nutr* 1998;68:993-994.
13. Jordão Junior AA, Figueiredo JFC, Silveira S, Junqueira-Franco MV, Vannucchi H. Urinary excretion of vitamin A and thiobarbituric acid reactive substances in AIDS patients. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1998;53:11-15.
14. Neves FF, Vannucchi H, Jordão Jr AA, Figueiredo JF. Recommended dose for repair of serum vitamin A levels in patients with HIV infection/AIDS may be insufficient because of high urinary losses. *Nutrition* 2006;22:483-489.
15. Mitra AK, Alvarez JO, Stephensen CB. Increased urinary retinol loss in children with severe infections. *Lancet* 1998;351:1033-1034.
16. Stephensen CB. Vitamin A, infection, and immune function. *Annu Rev Nutr* 2001;21:167-192.
17. Stephensen CB, Alvarez JO, Kohatsu J, Hardmeier R, Kennedy Jr JL, Gammon Jr RB. Vitamin A is excreted in the urine during acute infection. *Am J Clin Nutr* 1994;60:388-392.
18. Arnaud J, Fortis I, Blachier S, Kia D, Favier A. Simultaneous determination of retinol, alpha-tocopherol and beta-carotene in serum by isocratic high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1991;572:103-116.
19. Lau B, Sharrett AR, Kingsley LA, Post W, Palella FJ, Visscher B, Gange SJ. C-reactive protein is a marker for human immunodeficiency virus disease progression. *Arch Intern Med* 2006;166:64-70.
20. Drain PK, Kupka R, Msamanga GI, Urassa W, Mugusi F, Fawzi WW. C-reactive protein independently predicts HIV-related outcomes among women and children in a resource-poor setting. *AIDS* 2007;21:2067-2075.
21. Duggan C, Colin AA, Agil A, Higgins L, Rifai N. Vitamin A status in acute exacerbations of cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1996;64:635-639.
22. Mitra AK, Alvarez JO, Wahed MA, Fuchs GJ, Stephensen CB. Predictors of serum retinol in children with shigellosis. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1088-1094.
23. Rosales FJ, Ritter SJ, Zolfaghari R, Smith JE, Ross AC. Effects of acute inflammation on plasma retinol, retinol-binding protein, and its mRNA in the liver and kidneys of vitamin A-sufficient rats. *J Lipid Res* 1996;37:962-971.
24. Baeten JM, McClelland RS, Richardson BA, Bankson DD, Lavreys L, Wener MH *et al*. Vitamin A deficiency and the acute phase response among HIV-1-infected and -uninfected women in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:24324-24329.
25. Rosales FJ, Ross AC. Acute inflammation induces hyporetinemia and modifies the plasma and tissue response to vitamin A supplementation in marginally vitamin A-deficient rats. *J Nutr* 1998;128:960-966.
26. Raynes JG. The acute phase response. *Biochem Soc Trans* 1994;22:69-74.
27. Rosales FJ, Topping JD, Smith JE, Shankar AH, Ross AC. Relation of serum retinol to acute phase proteins and malarial morbidity in Papua New Guinea children. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1582-1588.
28. Filteau SM. Vitamin A and the acute-phase response. *Nutrition* 1999;15:326-328.