

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
**ALTERAÇÕES METABÓLICAS E NA DISTRIBUIÇÃO DE GORDURA
CORPORAL EM CRIANÇAS EXPOSTAS VERTICALMENTE AO HIV**

FÁBIO LOPES PEDRO

Orientadora: Prof^ª. Dra. Sandra Costa Fuchs

Co-orientador: Prof. Dr. Fernando Herz Wolff

Porto Alegre, Fevereiro de 2011

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
**ALTERAÇÕES METABÓLICAS E NA DISTRIBUIÇÃO DE GORDURA
CORPORAL EM CRIANÇAS EXPOSTAS VERTICALMENTE AO HIV**

FÁBIO LOPES PEDRO

Orientadora: Prof^ª. Dra Sandra Costa Fuchs

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.
2011

P372a Pedro, Fábio Lopes

Alterações metabólicas e na distribuição de gordura corporal em crianças expostas verticalmente ao HIV / Fábio Lopes Pedro ; orient. Sandra Costa Fuchs ; co-orient. Fernando Herz Wolff. – 2011.

70 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Infecções por HIV 2. Criança 3. Distribuição da gordura corporal 4. Lipodistrofia 5. Prevalência I. Fuchs, Sandra Cristina Pereira Costa II. Wolff, Fernando Herz III. Título.

NLM: WC 503.4

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jair Ferreira, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Paulo Ricardo de Alencastro. Hospital Sanatório Partenon, Serviço de Atenção Terapêutica.

Dedico ao meu pai, Ivanir Mario Pedro:

Por sua luta e persistência;
Por me trazer com saúde até este dia;
Sendo incentivador do estudo e trabalho.

E por ser bem mais que pai;
Ser meu melhor amigo durante todos os dias de
minha vida.

AGRADECIMENTOS

A meu amor, minha noiva e em breve esposa, Vanessa da Silva Rigo.

Inspiradora e motivadora. Minha companheira, que transforma as coisas simples e rotineiras do cotidiano em felizes e inesquecíveis momentos de convivência. Obrigado, meu amor.

Às minhas mães, Neiva e Rosa. Mãe, por tudo que lutaste para que eu conseguisse estudar e ter uma boa educação. Rosa, pelo carinho e dedicação ao acolher este filho.

Aos meus irmãos e irmãs, sogro e sogra, e demais familiares, por tornarem cada momento de minha vida, festivo e cheio de alegrias.

Aos meus amigos, minha eterna orientadora Vanessa Ramos Kirsten, e meu colega Ricardo de Freitas Zwirtes, mentores e incentivadores deste estudo. Nada disso aconteceria sem vocês.

À minha amiga, colega e chefe, Maria Clara Valadão. Há 8 anos tenho o orgulho de trabalhar contigo, por tuas atitudes profissionais e familiares; pela compaixão ao próximo, por indignar-se com o errado, e por sempre querer o bem das pessoas.

Agradeço aos colegas de trabalho e amigos, Etielle Sonaglio, Querino Haesbaert, Fernanda Franchini, Lucas Rosa, Helen Cezimbra e Claudia Sala. Todos foram essenciais para este trabalho, na adequada coleta de dados e nos cuidados com nossos pequenos pacientes.

Ao Professor Fernando Herz Wolff:

Há pouco mais de dois anos recebeste um estranho, e desde o primeiro instante me trataste como um amigo. Sou teu admirador, por tua simplicidade conciliada à seriedade, e profissionalismo. Não tenho palavras que consigam dimensionar toda gratidão por tudo que tem feito. Este estudo é fruto de teu conhecimento.

À Professora Sandra Costa Fuchs:

Poucas vezes na vida tive a oportunidade de conviver com uma pessoa que detém tantas qualidades. Transparente, objetiva e compreensiva. Admiro a maneira como lida com alunos, incentivando estudo e qualificação profissional, mas bem mais que isso, sendo uma grande pessoa a se espelhar.

Aos meus amigos, Claudio Brum Pretto e Daniela. Vocês fizeram de 2009, um dos anos mais felizes de minha vida, ao me receber em seu lar. Muito obrigado por tudo.

Aos amigos e colegas, Fábio P. de Oliveira, Ricardo Lobler, Mauricio Soares e demais colegas de trabalho da UTI (HCAA), pela ajuda no momento final desta dissertação.

Ao Dr Paulo Alencastro, por sua disponibilidade e orientação para adequada coleta de dados deste trabalho.

Agradeço a Evanice, Liliane e Tatiane pela colaboração imensa ao cuidar de meus pacientes e facilitar minhas idas e vindas a Porto Alegre.

À secretaria Vanessa Delfino, pela atenção e disponibilidade.

Aos Professores participantes desta banca examinadora.

Aos meus colegas de mestrado, que me ajudaram a vencer a distância de Santa Maria.

Aos meus pacientes, crianças e suas famílias, que todos os dias lutam pela vida, e contribuíram decisivamente para este estudo.

Aos colegas e funcionários do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), especialmente ambulatório pediátrico, laboratório central e setor de carga viral. E aos colegas do Núcleo de Vigilância Epidemiológica e CCIH, pela ajuda no final deste trabalho. Tenho muito orgulho de trabalhar no HUSM, instituição que preza pelo bem estar de seus usuários, e que há 13 anos me proporciona momentos de intensa felicidade profissional e satisfação pessoal.

E, finalmente, ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, que através de organização e adequada estrutura física e humana, viabiliza a boa formação de seus alunos, lhes proporcionando novos rumos em suas vidas.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS	9
LISTA DE TABELAS, FIGURAS E QUADROS	11
RESUMO	12
ABSTRACT	14
1 - APRESENTAÇÃO	16
2 - INTRODUÇÃO	17
3 – REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1 INFEÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS	18
3.1.1 Epidemiologia	18
3.1.2 Aspectos clínicos e imunológicos	18
3.1.3 Terapia antirretroviral altamente potente	21
3.2 ANORMALIDADES METABÓLICAS E CLÍNICAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES DO HIV	26
3.2.1 Dislipidemia.....	26
3.2.2 Resistência periférica à insulina.....	28
3.2.3 Hipertensão arterial sistêmica	29
3.3 SÍNDROME DE LIPODISTROFIA ASSOCIADA AO HIV EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES.....	31
3.3.1 Definição e patogênese.....	31
3.3.2 Apresentação clínica.....	32
3.3.3 Prevalência	33
3.3.4 Diagnóstico	34
3.4 EFEITOS DA INFEÇÃO PELO HIV E TERAPIA ANTIRRETROVIRAL SOBRE PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E NUTRICIONAIS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES.....	36
3.4.1 Alterações nutricionais	36
3.4.2 Estatura e peso	37
3.4.3 Pregas cutâneas e circunferências	38
4 - JUSTIFICATIVA	40
5 - OBJETIVOS	41
5.1 OBJETIVOS GERAIS	41
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41

6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
7 – ARTIGO	48
8 – CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
9 – ANEXOS.....	68
A. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	68
B. APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	69
C. APROVAÇÃO PELA DIREÇÃO DE ENSINO E PESQUISA.....	70

ABREVIATURAS E SIGLAS

- ADGC – alterações na distribuição de gordura corporal
- AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
- CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*
- CD4 - grupamento de diferenciação 4 (*cluster of differentiation*)
- Cels – células
- cm – centímetro
- CT - colesterol total
- dL - decilitro
- DNA – ácido desoxirribonucléico
- DP – desvio-padrão
- DST – Doenças Sexualmente Transmissíveis
- DEXA - absormetria por dupla emissão de raios X
- et al.* – e outros.
- FDA - *Food and Drug Administration*
- g - grama
- g/dL – grama por decilitro
- GJ – glicemia de jejum
- HAART – terapia antirretroviral altamente potente (*highly active antiretroviral therapy*)
- HAS - hipertensão arterial sistêmica
- HDL - lipoproteínas de alta densidade
- HIV - vírus da imunodeficiência humana
- HOMA-IR - modelo de avaliação da homeostase – resistência à insulina (*homeostatic model assessment*)
- IC – intervalo de confiança
- IMC – índice de massa corpórea
- IP - inibidores da protease
- ITRN – inibidores da transcriptase reversa análogos nucleosídeo
- Kg - quilograma
- LDL - lipoproteínas de baixa densidade
- LIP - pneumonite intersticial linfocítica
- mg – miligrama

microU - micro unidade

ml – mililitro

mm² - milímetro quadrado

mm³ – milímetro cúbico

mmHg – milímetros de mercúrio

OMS - Organização Mundial da Saúde

OR – razão de chances (*odds ratio*)

PA - pressão arterial

PAS - pressão arterial sistólica

PAD - pressão arterial diastólica

PCR – reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction*)

RMN - ressonância magnética

RNA – ácido ribonucléico

SLHIV - Síndrome de Lipodistrofia associada ao HIV

SBP - Sociedade Brasileira de Pediatria

TARV – terapia antirretroviral

TC - tomografia computadorizada

TG - triglicerídeos

TMI - transmissão materno-infantil

UNAIDS - *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*

vs. - *Versus*

WHO - Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization*)

LISTA DE TABELAS, E QUADROS

Quadros

- Quadro 1 - Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV21
- Quadro 2 - Recomendações para iniciar TARV, conforme contagem de linfócitos T CD4
.....25
- Quadro 3 - Parâmetros clínicos, imunológicos e virológicos para início da terapia
antirretroviral em crianças, por faixa etária25
- Quadro 4 - Classificação da pressão arterial em crianças e adolescentes29

Tabelas

- Tabela 1 - Valores de referência lipídica propostos para faixa etária de 2 a 19 anos.27
- Tabela 2 - Lista de sinais clínicos de redistribuição da gordura corporal36

RESUMO

Contexto: A sobrevivência de crianças e adolescentes infectadas pelo HIV aumentou com uso de terapia antirretroviral altamente potente (HAART), o que eleva o risco de alterações metabólicas, e de alterações na distribuição de gordura corporal (ADGC), seja por evolução da doença ou por efeitos adversos desta terapia.

Objetivos: Avaliar a prevalência e fatores associados às ADGC e alterações metabólicas em crianças e adolescentes infectados pelo HIV. Estudar o uso de medidas antropométricas no diagnóstico de ADGC em crianças expostas verticalmente ao HIV, contribuindo para o desenvolvimento de critérios diagnósticos mais precisos.

Pacientes e métodos: Estudo avaliou consecutivamente 114 crianças (3-19 anos) expostas verticalmente ao HIV, e procedentes das mesmas famílias: 55 infectadas pelo HIV em uso de HAART (25 do sexo masculino; média de idade: $10,4 \pm 3,0$ anos) acompanhadas regularmente no Serviço de Infectologia do Hospital Universitário de Santa Maria; e 59 crianças não portadoras do HIV (18 do sexo masculino, média de idade $8,5 \pm 3,6$ anos). Medidas antropométricas incluíram: peso, estatura, circunferências (cintura, quadril, coxa, braço e pescoço), e pregas cutâneas (submandibular, infra-orbital, bucal, bicipital, tricipital, abdominal, supra-ílica e subescapular). Avaliação laboratorial incluiu: colesterol total (CT) e frações de alta (HDL) e baixa densidade (LDL), triglicerídeos (TG) e glicemia de jejum. Médicos e nutricionistas aferiram pressão arterial, e avaliaram quanto à presença de sinais clínicos sugestivos de ADGC.

Resultados: A prevalência global de ADGC foi de 78% nas infectadas versus (vs.) 48% em não infectadas, considerando a presença de pelo menos uma ADGC pela percepção médica. Análise de regressão logística demonstra que quando comparada à categoria padrão (sem ADGC) pacientes HIV tem risco aumentado para presença de dois (OR 5,8; IC 95% 1,9-18,0), e três ou mais sinais clínicos (OR 5,7; IC 95% 2,0-16,5) sugestivos de ADGC. A prevalência de alterações metabólicas foi de 42% entre as infectadas vs. 7% entre as não infectadas, considerando a presença de pelo menos duas alterações ($CT \geq 170$; $LDL \geq 130$; $TG \geq 130$; $HDL < 45$). As percepções médicas, para presença de sinais de ADGC, estratificadas pelo status de infecção pelo HIV (infectados vs. não infectadas) evidenciaram: 10 (18%) vs. 2 (3%) ($p < 0,01$) pacientes com lipoatrofia facial; 17 (31%) vs. 9 (15%) ($p < 0,04$) com diminuição de gordura de braços; 11 (20%) vs. 5 (9%) ($p = 0,07$) com diminuição de gordura de pernas; 10 (18%) vs. nenhum ($p < 0,001$) com aumento da musculabilidade de pernas; e 26

(47%) vs. 13 (22%) ($p < 0,01$) com acúmulo de gordura no tronco. Aumento da musculidade e proeminência de veias em braços; diminuição de gordura em nádegas e coxas; proeminência de veias nas pernas, aumento de gordura em tórax ou mamas; e presença de giba dorso cervical não foram percebidos pelo médico de maneira diferente, entre os grupos. As percepções médicas comparadas à presença de alterações de medidas antropométricas demonstraram que os médicos perceberam ADGC em: 12 (56%, $n=25$) dentre os pacientes com circunferência de cintura aumentada (≥ 2 desvios padrão) vs. 25 (28%, $n=89$) dentre os normais; 3 (15%, $n=20$) dentre os pacientes com circunferência de pescoço aumentada (\geq ponto de corte para idade e sexo) vs. 1 (1%, $n=73$) dentre os normais; 5 (41%, $n=12$) dentre os pacientes com aumento de prega cutânea subescapular (\geq percentil 85) vs. 10 (10%, $n=102$) dentre os normais; 10 (48%, $n=21$) dentre pacientes com diminuição de circunferência do braço ($<$ percentil 5) vs. 16 (17%, $n=93$) dentre os normais; e em 11 (46%, $n=24$) dentre pacientes com diminuição da área gordurosa do braço ($<$ percentil 5) vs. 15 (17%, $n=90$) dentre os normais. Pacientes com sinal clínico de lipoatrofia facial apresentaram valor médio significativamente menor de prega cutânea bucal ($4,5 \pm 1,2$ mm vs. $6,7 \pm 1,8$ mm; $p < 0,002$); e prega cutânea submandibular ($4,2 \pm 1,0$ mm vs. $5,9 \pm 2,2$ mm; $p < 0,012$), quando comparados a pacientes com avaliação médica sem sinais de lipoatrofia facial. A prega cutânea infra-orbital não foi diferente entre os dois grupos ($2,9 \pm 0,7$ mm vs. $3,0 \pm 1,1$ mm; $p=0,4$).

Conclusões: ADGC foram mais freqüentemente percebidas pelos médicos em pacientes HIV, porém um número elevado de não infectados apresentou pelo menos um sinal de ADGC. De acordo com os dados apresentados, as percepções médicas parecem adequadas para avaliar algumas áreas corporais, porém com baixa concordância quando comparadas às medidas antropométricas, o que pode limitar o diagnóstico clínico. Inúmeras medidas de circunferências e pregas cutâneas não possuem valores de referência, por idade e sexo, o que dificulta a definição objetiva de ADGC, na infância. Estudos longitudinais e com maior número de participantes são necessários para definir critérios precisos de diagnóstico de ADGC em crianças e adolescentes.

Palavras chave: HIV/AIDS. Crianças e adolescentes. Lipodistrofia.

ABSTRACT

Background: The survival of children and adolescents infected with HIV increased with use of highly potent antiretroviral therapy (HAART), which increases the risk of metabolic abnormalities and changes of distribution body fat (CDBF), either disease progression or side effects of this therapy.

Objectives: Assess the prevalence and factors associated a CDBF and metabolic abnormalities in children and adolescents infected with HIV. Analyze the use of anthropometric measurements in the diagnosis of CDBF in children vertically exposed to HIV, contributing to the development of more precise diagnostic criteria.

Patients and methods: study evaluated consecutively 114 children (3-19 years) vertically exposed to HIV, and drawn from the same families: 55 with HIV in HAART (25 males, mean age: 10.4 ± 3.0 years) regularly followed up at the Division of Infectious Diseases, University Hospital of Santa Maria, and 59 healthy children (18 males, mean age: 8.5 ± 3.6 years),. Anthropometric measurements included: weight, height, circumferences (waist, hip, thigh, arm, neck), and skin folds (submandibular, infraorbital, buccal, biceps, triceps, abdominal, suprailiac and subscapular). Laboratory evaluation included: total cholesterol (TC) and fractions of high (HDL) and low density lipoprotein (LDL), triglycerides (TG) and fasting glucose. Health workers measured blood pressure, and was evaluated the presence of CDBF.

Results: The global prevalence of CDBF was 78% in infected children versus (vs.) 48% among uninfected, given the presence of at least one abnormality by physicians' perceptions. Logistic regression analysis demonstrates that in comparison to the default category (without CDBF) HIV patients have increased risk for the presence two (OR = 5,8; 95% CI 1,9-18,0) and three or more clinical signs (OR 5,7; 95% CI 2,0-16,5) suggestive of CDBF. The prevalence of metabolic abnormalities was 42% among the infected vs. 7% among the uninfected, considering the presence of at least two changes ($TC \geq 170$, $LDL \geq 130$, $TG \geq 130$, $HDL < 45$). The physicians' perceptions for signs of CDBF, stratified by HIV infection status (infected vs. uninfected) showed: 10 patients (18%) vs. 2 (3%) ($p < 0.01$) with facial lipoatrophy, 17 (31%) vs. 9 (15%) ($p < 0.04$) with fat loss in arms; 11 (20%) vs. 5 (9%) ($p = 0.07$) with fat loss in legs, 10 (18%) vs. none ($p < 0.001$) with increased muscularity of legs, and 26 (47%) vs. 13 (22%) ($p < 0.001$) with trunk fat accumulation. Increased muscularity and prominence of veins in arms; fat loss in the buttocks and thighs; prominence of veins in legs, fat accumulation in the chest or breast enlargement, and presence of "buffalo hump" were not

perceived differently by the physician between the groups. Physicians' perceptions compared to the presence of changes in anthropometric measurements showed that the doctors perceived ADGC: 12 (56%, n = 25) among patients with increased waist circumference (≥ 2 standard deviations) vs. 25 (28%, n = 89) among the normal, 3 (15%, n = 20) among patients with increased neck circumference (\geq cutoff for age and sex) vs. 1 (1%, n = 73) among normal, 5 (41 %, n = 12) among patients with increased subscapular skin fold (≥ 85 th percentile) vs. 10 (10%, n = 102) among normal, 10 (48%, n = 21) among patients with a decrease in circumference of arm (<5 th percentile) vs. 16 (17%, n = 93) among normal, and in 11 (46%, n = 24) among patients with reduced arm fat area (<5 th percentile) vs. 15 (17% , n = 90) from the normal. Patients with clinical signs of facial lipoatrophy had significantly lower mean value of buccal skin fold (4.5 ± 1.2 mm vs. 6.7 ± 1.8 mm, $p < 0.002$), and submandibular skin fold (4.2 ± 1.0 mm vs. 5.9 ± 2.2 mm, $p < 0.012$) compared to patients with medical evaluation without evidence of facial lipoatrophy. The infra-orbital skin fold was not different between groups (2.9 ± 0.7 mm vs. 3.0 ± 1.1 mm, $p = 0.4$). **Conclusions:** CDBF were more often seen by physicians in HIV patients, but a high number of uninfected had at least one signal of CDBF. According to the data submitted, physicians' perceptions seem appropriate to evaluate somebody areas, but with low agreement with anthropometric measures, which may limit the clinical diagnosis. Several measures of circumferences and skin folds do not have reference values by age and sex, which complicates the objective definition of ADGC, in childhood. Longitudinal studies with larger numbers of participants are needed to define precise criteria for diagnosis of ADGC in children and adolescents

Keywords: HIV/AIDS. Children and Adolescents. Lipodystrophy.

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Alterações metabólicas e na distribuição de gordura corporal em crianças expostas verticalmente ao HIV”, e será apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 21 de fevereiro de 2011. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura, Justificativa, e Objetivos
2. Artigo
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio, incluindo o Projeto de Pesquisa, estão apresentados nos anexos.

2. INTRODUÇÃO

O final da década de 90 constitui um marco no cuidado assistencial de crianças infectadas pelo HIV. A introdução de terapia antirretroviral levou a mudanças na evolução clínica da doença, resultando em menor morbimortalidade (Judd *et al.*, 2007; Shafer, 2009; Brady *et al.*, 2010). A investigação das dinâmicas viral e celular do HIV e o desenvolvimento de novas classes de medicamentos propiciaram a reformulação de medicamentos antirretrovirais, resultando no advento do tratamento combinado com duas ou mais drogas (Resino *et al.*, 2006).

Em lactentes infectados pelo HIV, o início precoce da terapia antirretroviral se tornou o alvo a fim de reduzir mortalidade, emergência de mutações e cepas resistentes, simultaneamente, à preservação da função imunológica (Van Dyke *et al.*, 2008). Contudo, os medicamentos antirretrovirais causam alterações metabólicas, cabendo destacar: resistência insulínica, dislipidemias, e síndrome de lipodistrofia, caracterizada por uma distribuição anormal da gordura corporal (Leonard & Mccomsey, 2003; Van Dyke *et al.*, 2008).

O diagnóstico das alterações na distribuição de gordura corporal se baseia em dados clínicos a partir das percepções de médicos assistentes (European Paediatric Group Lipodystrophy, 2004). Poucos estudos têm avaliado medidas antropométricas objetivando qualificar a definição diagnóstica da síndrome lipodistrófica em crianças portadoras do HIV.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS

3.1.1 Epidemiologia

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que mais de dois milhões de menores de 15 anos estejam infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (*World Health Organization* (WHO), 2010). Embora a maioria das crianças infectadas tenha sido detectada na África subsaariana, estima-se que mais de 10.000 casos, entre 730.000 brasileiros infectados pelo HIV, sejam crianças (Shafer, 2009). A extensão da infecção pelo HIV na população pediátrica reflete não apenas a ausência de detecção na mãe, como a falta de prevenção da transmissão materno-infantil (TMI) e do controle de fatores de risco (WHO, 2010). O tratamento da infecção pelo HIV em crianças constitui um desafio maior do que em adultos, pois está associado à maior risco de falha terapêutica virológica (Brasil, 2009).

A intervenção com maior razão de custo-efetividade para combater a epidemia da infecção pelo HIV na população pediátrica é a redução da TMI (UNAIDS, 2010). Em 2008, estima-se que 45% das mulheres grávidas infectadas pelo HIV tenham recebido tratamento antirretroviral para prevenção da TMI (UNAIDS, 2010). Estima-se que 1000 infecções novas ocorram por dia em crianças com menos de 15 anos de idade, sendo que mais de 90% em países em desenvolvimento, em grande parte resultado da TMI (UNAIDS, 2010).

No Brasil, as infecções resultantes de TMI diminuíram de aproximadamente 2.000 por ano entre 1999 e 2003 para aproximadamente 1.100 casos por ano entre 2004 e 2005 (Shafer, 2009). Esse sucesso tem sido atribuído a realização crescente do teste para infecção pelo HIV durante a gestação, tendo alcançado uma cobertura de 63% em 2006, além do programa assistencial que reduziu para 7% o risco de TMI, em 2004 (Shafer, 2009).

3.1.2 Aspectos clínicos e imunológicos

Crianças infectadas pelo HIV freqüentemente apresentam sintomas clínicos no primeiro ano de vida. Sem adequado tratamento, estima-se que um terço dos bebês infectados morra no primeiro ano de vida e metade antes de dois anos de idade (*Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), 1994).

A classificação da infecção pelo HIV utilizando sistema alfa-numérico, baseada em parâmetros clínicos e imunológicos propostos pelo CDC, em 1994, norteia as “Recomendações para terapia antirretroviral para crianças e adolescentes infectados pelo HIV” - guia de tratamento utilizado nos serviços assistenciais do território nacional (Brasil, 2009).

Por esta classificação são as seguintes categorias clínicas:

Categoria N – Assintomática

Ausência de sinais e/ou sintomas; ou com apenas uma das condições da categoria A.

Categoria A – Sinais e/ou sintomas leves:

- linfadenopatia (maior que 0,5 centímetros em mais de duas cadeias diferentes);
- hepatomegalia;
- esplenomegalia;
- parotidite; e
- infecções persistentes ou recorrentes de vias aéreas superiores (otite média ou sinusite).

Presença de duas ou mais das condições acima, porém sem nenhuma das condições das categorias B e C.

Categoria B – Sinais e/ou sintomas moderados:

- anemia (hemoglobina < 8g/dl), neutropenia (< 1.000/mm³) ou trombocitopenia (< 100.000/mm³), por mais de trinta dias;
- meningite bacteriana, pneumonia ou sepse (episódio único);
- candidíase oral persistindo por mais de dois meses;
- miocardiopatia;
- infecção por citomegalovírus, antes de um mês de vida;
- diarreia recorrente ou crônica;
- hepatite;
- estomatite pelo vírus herpes simples recorrente (mais do que dois episódios/ano);
- pneumonite ou esofagite por vírus herpes, com início antes de um mês de vida;
- herpes zoster, com dois episódios ou mais de um dermatomo;
- pneumonia intersticial linfocítica;
- nefropatia;
- nocardiose;
- febre persistente (mais que um mês);
- toxoplasmose antes de um mês de vida; e
- varicela disseminada ou complicada.

Categoria C – Sinais e/ou sintomas graves:

- infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (confirmadas por cultura, dois episódios em intervalo de um ano): septicemia, pneumonia, meningite, infecções osteoarticulares, abscessos de órgãos internos;
- candidíase esofágica ou pulmonar;
- coccidioidomicose disseminada;
- criptococose extrapulmonar;
- criptosporidíase ou isosporíase com diarreia (mais que um mês);
- citomegalovírus em locais além do fígado, baço ou linfonodos, a partir de um mês de vida;
- encefalopatia pelo HIV (achados que persistem por mais de 2 meses), em razão de:
 - a) déficit do desenvolvimento neuropsicomotor;
 - b) evidência de déficit do crescimento cerebral ou microcefalia adquirida identificada por medidas de perímetro específico ou atrofia cortical em TC ou RMN de crânio; e
 - c) déficit motor simétrico com dois ou mais dos seguintes achados: paresias, reflexos patológicos, ataxia e outros.
- infecção por vírus herpes simples, úlceras mucocutâneas com duração maior do que um mês ou pneumonite ou esofagite (crianças com mais de um mês de vida);
- histoplasmose disseminada;
- *Mycobacterium tuberculosis* disseminada ou extrapulmonar;
- *Mycobacterium* ou outras espécies disseminadas;
- *Mycobacterium avium* ou *Mycobacterium kansasii* disseminados;
- pneumonia por *Pneumocystis carinii* (*jiroveci*);
- salmonelose disseminada recorrente;
- toxoplasmose cerebral com início após trinta dias de vida;
- síndrome da caquexia, manifestada por:
 - a) perda de peso superior a dez por cento do peso anterior; ou
 - b) queda de dois ou mais percentis nas tabelas de peso para a idade; ou
 - c) peso abaixo do quinto percentil, em duas medidas sucessivas (curvas do *National Center for Health Statistics, 1977*); e
 - d) diarreia crônica (duração maior que trinta dias); ou
 - e) febre por trinta dias ou mais, documentada.
- leucoencefalopatia multifocal progressiva;
- sarcoma de Kaposi; e
- linfoma primário do cérebro e outros linfomas.

A classificação imunológica caracteriza o acometimento em crianças e adolescentes menores de 13 anos, através da quantificação absoluta de linfócitos T CD4, e seu percentual em relação à contagem total de linfócitos. O Quadro 1 apresenta as três categorias:

Alteração Imunológica	Contagem de CD4+ (%) por faixa etária		
	< 12 meses	1 a 5 anos	6 a 12 anos
Ausente (1)	> 1500 (≥ 25)	≥ 1000 (≥ 25)	≥ 500 (≥ 25)
Moderada (2)	750 – 1499 (15-24)	500 – 999 (15-24)	200 – 499 (15-24)
Grave (3)	< 750 (<15)	< 500 (<15)	< 200 (<15)

Quadro 1. Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV
Adaptado de: *Centers for Disease Control and Prevention*, 1994

Classificação diversa foi proposta pela OMS, através da categorização em quatro estágios de sinais e sintomas clínicos, classificação imunológica similar, mas com diferentes faixas etárias (WHO, 2010). Porém, ela ainda não está sendo utilizada pelos serviços assistenciais brasileiros.

3.1.3 Terapia antirretroviral

A disseminação do uso da terapia antirretroviral (TARV) em crianças ainda se encontra bastante atrasada em relação ao tratamento em adultos, e apenas recentemente surgiram dados sobre os resultados do tratamento em países mais pobres (Easterbrook, 2009). Em consequência disso, enquanto a literatura é rica em padrões de resistência aos medicamentos em adultos que estão recebendo TARV, existem poucos dados no que se refere às crianças (Easterbrook, 2009).

Entre os obstáculos para a assistência pediátrica têm sido citado: ausência de acesso a testes diagnósticos para crianças com menos de 18 meses, falta de recursos humanos para fornecer cuidados assistenciais, poucas diretrizes de tratamento e limitado número de antirretrovirais em formulações pediátricas (UNAIDS, 2010). Sistemas de atenção à saúde de

países pobres têm se mostrado incapazes de atender à demanda e ampliar a cobertura de TARV em pacientes pediátricos. (WHO, 2010).

Em 2010 foram publicadas as “*Recomendações de acesso universal: intensificação de intervenções prioritárias nos cuidados em HIV/AIDS*” (WHO, 2010), as quais promoveram a qualificação do uso de TARV em crianças. Em 2008, em todo o mundo cerca de 275.000 crianças receberam TARV, comparativamente a 127.000, em 2006 (UNAIDS, 2010), e, com as novas recomendações, espera-se aumentar o número de bebês e crianças em uso de TARV (WHO, 2010).

No Brasil, essas recomendações já faziam parte das orientações terapêuticas para crianças, mulheres grávidas e para a prevenção da TMI (Brasil, 2009). O programa nacional de DST/AIDS para combate à epidemia do HIV é referência mundial para assistência medicamentosa (Shafer, 2009), oferecendo medicamentos para tratamento de primeira e segunda linha (Shafer, 2009). Em 2006, estima-se que 180.000 indivíduos infectados pelo HIV no Brasil estivessem em tratamento, o que representa aproximadamente 90% dos pacientes para os quais o tratamento foi indicado (Shafer, 2009). Esforços são necessários para garantir adesão ao tratamento, prevenir a TMI e o surgimento de falha terapêutica virológica durante a TARV inicial (Easterbrook, 2009).

O tratamento da infecção pelo HIV em crianças evoluiu desde o início da TARV na década de 80. O cuidado, previamente centrado na prevenção e tratamento de complicações relacionadas ao HIV e à prestação de cuidados paliativos (Resino *et al.*, 2006), foi ampliado para o tratamento antirretroviral cada vez mais precoce. O benefício clínico e imunológico do tratamento com monoterapia (Butler *et al.*, 1991; Mckinney *et al.*, 1991) rapidamente evoluiu para terapia combinada, incluindo dois inibidores da transcriptase reversa e análogo nucleosídeo (dupla de ITRN), (Resino *et al.*, 2006). Atualmente, é recomendada a combinação de pelo menos três antirretrovirais, constituindo o tratamento antirretroviral altamente potente (*highly active antiretroviral therapy* - HAART), associado com aumento da sobrevida, redução de infecções oportunistas e outras complicações da infecção pelo HIV, aumento do crescimento, função cognitiva e da qualidade de vida em crianças (Nachman *et al.*, 2005; Storm *et al.*, 2005; Lindsey *et al.*, 2007). Nos Estados Unidos e no Reino Unido, houve declínio significativo (81% e 93%, respectivamente) na mortalidade de crianças infectadas pelo HIV entre 1994 e 2006, concomitante com o aumento do uso de HAART (Judd *et al.*, 2007; Brady *et al.*, 2010).

O aumento da sobrevida de crianças infectadas pelo HIV apresenta desafios, como a seleção de sucessivos regimes de HAART (Easterbrook, 2009), que causem menos efeitos

adversos a curto e longo prazo, alguns dos quais só agora estão sendo identificados em crianças (Van Dyke *et al.*, 2008).

Vírus resistentes aos antirretrovirais podem se desenvolver tanto em crianças multiexperimentadas quanto nas que receberam regimes iniciais contendo um ou dois antirretrovirais, e que não suprimiram completamente a replicação viral (Easterbrook, 2009). Além disso, a resistência às drogas pode ser vista em crianças virgens de TARV que foram infectadas com o HIV mutante adquirido via TMI (Delaugerre *et al.*, 2009).

Ainda que o tratamento com HAART tenha reduzido substancialmente a morbimortalidade em crianças infectadas pelo HIV (Brady *et al.*, 2010), até o presente momento há impossibilidade de erradicação do HIV, mesmo em pacientes em regime de tratamento adequado e com longo período de viremia indetectável (Persaud *et al.*, 2004). Dessa maneira, a infecção pelo HIV situa a doença entre as crônicas e implica emprego de abordagem racional dos esquemas antirretrovirais. Os objetivos gerais da TARV (Brasil, 2009; WHO, 2010) em crianças portadoras do HIV são os seguintes:

- a) reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida;
- b) assegurar crescimento e desenvolvimento adequados;
- c) preservar, melhorar ou reconstituir o funcionamento do sistema imunológico, reduzindo a ocorrência de infecções oportunistas e
- d) proporcionar supressão máxima e prolongada da replicação viral, reduzindo o risco de resistência aos antirretrovirais, aliada a menor toxicidade.

O alcance dos objetivos acima depende de adesão à TARV pelos pacientes. Estudo gaúcho definiu inadequada adesão como uso inferior a 80% dos medicamentos prescritos, nas 24 horas anteriores à entrevista, verificando que 49% das crianças apresentavam adesão incompleta à TARV. (Wachholz & Ferreira, 2007). Dessa maneira, alguns fatores norteiam decisões sobre o início de TARV em crianças (Brasil, 2009; WHO, 2010) destacando-se os seguintes:

- a) gravidade e o risco de progressão da doença, conforme a idade, ou a história de doenças relacionadas ao HIV ou definidoras de AIDS, e a quantificação de imunossupressão (contagem total de células CD4) e a carga viral plasmática do HIV;
- b) disponibilidade de formulações adequadas (e palatáveis) de drogas e suas informações sobre a farmacocinética e dosagens apropriadas para cada grupo etário;
- c) potência, complexidade (por exemplo, o uso concomitante com alimentos, necessidade de líquidos, ou de refrigeração), e do potencial de curto e longo prazo da ocorrência de efeitos adversos da TARV;

- d) efeitos da escolha da TARV inicial sobre as opções terapêuticas posteriores;
- e) presença de comorbidades, tais como tuberculose, hepatite B ou C, doença renal ou hepática crônica;
- f) potencial de interações de antirretrovirais com outros medicamentos prescritos, e
- g) capacidade do cuidador e da criança de aderir ao esquema proposto.

Além de avaliar potenciais interações da TARV, comorbidades, e assistência farmacêutica, as decisões sobre o início de TARV em crianças são baseadas em critérios clínicos e imunológicos. Dessa forma, a nova orientação da OMS (WHO, 2010) recomenda TARV para crianças com as seguintes características:

- a) idade inferior a 12 meses de idade, independentemente do estadiamento clínico, imunológico, ou quantificação virológica;
- b) mais de 12 meses de vida com sintomas significativos (categoria clínica C ou mais de uma condição clínica na categoria B), independentemente da percentagem de CD4 e carga viral do HIV;
- c) mais de 12 meses, que apresentam percentagem de CD4/linfócitos totais menores de 25%, ou quantificações absolutas de células CD4 inferiores a 750 células (entre 12 e 59 meses de vida) e 350 células (\geq 60 meses), independentemente dos sintomas ou carga viral do HIV;
- d) mais de 12 meses, assintomáticas ou com sintomas leves (categorias clínicas N e A ou as seguintes condições clínicas categoria B: único episódio de infecção bacteriana grave ou pneumonite intersticial linfocítica - LIP), mesmo com quantificações normais de CD4, mas que tenham alta carga viral (>100.000 cópias/ml).

As orientações anteriores mencionavam emprego de TARV em crianças com sintomas leves ou assintomáticos com percentual de CD4/linfócitos totais acima de 25% e carga viral do HIV superior a 100.000 cópias/ml. Nas diretrizes atuais, por outro lado, a palavra sugestão foi substituída por recomendação forte para o uso de TARV nessa situação. Além disso, enquanto as orientações prévias recomendavam não iniciar TARV para crianças assintomáticas ou com sintomas leves, com percentagem de CD4/linfócitos totais inferior a 25% e carga viral do HIV abaixo de 100.000 cópias/ml, as diretrizes atuais sugerem que TARV pode ser considerada nesses casos (WHO, 2010).

O Quadro 2 apresenta os pontos de corte para início de TARV, guiada pela quantificação de células CD4.

	Faixa etária		
	< 24 meses	24 a 59 meses	≥ 5 anos
CD4 / linfócitos totais	Independente do valor	≤ 25	NSA
Contagem absoluta de CD4	Independente do valor	≤ 750 células/mm ³	≤ 350 células/mm ³ (como em adultos)

Quadro 2. Recomendações para iniciar TARV, conforme contagem de linfócitos T CD4 e idade
Adaptado de: WHO, 2010.

As “Recomendações para Terapia Antirretroviral em Crianças e Adolescentes Infectados pelo HIV” seguem uma classificação similar, com algumas diferenças nos estratos de idade, conforme apresentado no Quadro 3.

Idade	Critérios	Recomendação
< 12 meses	Independentemente de sinais clínicos, CD4 e carga viral	Tratar
≥ 12 e < 36 meses	Critérios clínicos: categoria CDC B* ou C	Tratar
	Critérios laboratoriais: - CD4 < 25% ou < 750 cels/mm ³ - Carga viral > 100.000 cópias/ml	Tratar Considerar tratamento
≥ 36 e < 60 meses	Critérios clínicos: categoria CDC B* ou C	Tratar
	Critérios laboratoriais: - CD4 < 20% ou < 500 cels/mm ³ - Carga viral > 100.000 cópias/ml	Tratar Considerar tratamento
> 5 anos	Critérios clínicos: categoria CDC B* ou C	Tratar
	Critérios laboratoriais: - CD4 < 15% ou < 350 cels/mm ³ - Carga viral > 100.000 cópias/ml	Tratar Considerar tratamento
*Exceto LIP, plaquetopenia, tuberculose pulmonar, febre persistente e episódio único de pneumonia		

Quadro 3. Parâmetros clínicos, imunológicos e virológicos para início da terapia antirretroviral em crianças, por faixa etária
Adaptado de: BRASIL. Ministério da Saúde, 2009.

3.2 ANORMALIDADES METABÓLICAS E CLÍNICAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES DO HIV

O emprego de HAART associa-se a maior risco de desenvolver anormalidades metabólicas, particularmente com o emprego de inibidores da protease (IP) e análogos de nucleosídeo (ITRN). Considerando-se o potencial das alterações metabólicas para risco de doença cardiovascular e síndrome metabólica (Jaquet *et al.*, 2000; Farley *et al.*, 2005), a seleção dos antirretrovirais deveria utilizar critério adicional baseado nos efeitos adversos.

3.2.1 Dislipidemia

Alterações do metabolismo lipídico têm sido comumente relatadas em crianças infectadas pelo HIV, como parte da Síndrome de Lipodistrofia associada ao HIV (SLHIV) ou como anormalidades isoladas (Leonard & Mccomsey, 2003). As anormalidades incluem elevação do colesterol total (CT), das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), e de triglicerídeos (TG), além de diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL) (Leonard & Mccomsey, 2003). Mesmo antes da disponibilidade de antirretrovirais, TG elevados foram associados com a infecção pelo HIV (Grunfeld *et al.*, 1989). Com o advento da terapia com inibidores de protease, as dislipidemias se tornaram mais prevalentes, com aumento nos níveis de LDL, TG, e alterações no metabolismo da glicose (Mulligan *et al.*, 2000). Assim, pacientes em uso de IP deveriam estar sujeitos a maior vigilância (Storm *et al.*, 2005).

Estudos transversais com poucos participantes, que faziam ou não uso de antirretrovirais, têm mostrado aumento do CT em crianças infectadas pelo HIV, com prevalência que varia de 13 a 68% (Jaquet *et al.*, 2000; Amaya *et al.*, 2002; Farley *et al.*, 2005). No maior estudo publicado sobre avaliação lipídica em crianças infectadas pelo HIV, os pesquisadores avaliaram 1812 crianças infectadas pelo HIV e 187 não infectadas, entre 4 e 19 anos de idade (Farley *et al.*, 2005). Aproximadamente 13% das infectadas, comparativamente a 4,8% das não infectadas, apresentaram CT superior ao percentil 95, de acordo com distribuições por sexo, raça e idade, definidos pelo *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III). Na mesma coorte de crianças infectadas pelo HIV, independentemente de idade, gênero, raça, IP em uso atual, relataram um risco 3,6 vezes maior de ter CT acima do percentil 95 em crianças tratadas com IP, em relação às não usuárias; e um aumento de 72% no risco de hipercolesterolemia para qualquer IP adicional acrescentado ao esquema de tratamento (Farley *et al.*, 2005).

Estudo suíço publicou resultados de uma análise retrospectiva de níveis séricos lipídicos em 66 crianças, antes e após a adição do IP à HAART, combinado com dois ITRN em 29 crianças tratadas com ritonavir e 37 com nelfinavir (Cheseaux *et al.*, 2002). Embora análise tenha sido realizada em um número limitado de crianças, houve aumento de CT entre usuários de IP, comparados a não usuários, sendo CT significativamente mais elevado naqueles tratados com ritonavir do que o grupo usuário de nelfinavir. Além disso, apenas os tratados com ritonavir apresentaram aumento significativo de TG. Esse resultado, se confirmado em outros estudos, é relevante uma vez que ritonavir é antirretroviral utilizado como *booster* associado a outro IP (lopinavir), sendo uma das opções de primeira linha de TARV em crianças (Brasil, 2009). Embora, existam poucos estudos longitudinais de dislipidemias na infância, foi sugerida a hipótese de que ocorra doença aterosclerótica prematura em crianças infectadas pelo HIV em uso de TARV, semelhante ao risco observado em pacientes heterozigotos para hipercolesterolemia familiar (Cheseaux *et al.*, 2002; Miller *et al.*, 2010).

Outro estudo mostrou que 23% das crianças infectadas pelo HIV apresentavam dislipidemia, mesmo na ausência de distribuição anormal de gordura corporal, sugerindo que dislipidemia possa ser uma alteração subclínica que preceda a redistribuição de gordura (Jaquet *et al.*, 2000).

A avaliação laboratorial de perfil lipídico é realizada rotineiramente em crianças com fatores de risco, entre elas, as usuárias de medicamentos com potenciais efeitos adversos ao metabolismo lipídico, ou as portadoras de doenças crônicas, como AIDS (I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência, 2005). Os valores de referência propostos para os lipídios séricos na infância e adolescência estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Valores de referência lipídica propostos para a faixa etária de 2 a 19 anos

Lipídeos	Desejáveis (mg/dL)	Limítrofes (mg/dL)	Alterados (mg/dL)
Colesterol total	< 150	150-169	≥170
LDL-C	<100	100-129	≥130
HDL-C	≥45		< 45
Triglicerídeos	<100	100-129	≥130

Adaptada de: I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência, 2005.

3.2.2 Resistência periférica à insulina

Alterações metabólicas, incluindo redução da homeostase da glicose, têm sido bem caracterizadas em pacientes infectados pelo HIV, porém o mecanismo de resistência à insulina não é totalmente compreendido e provavelmente tenha origem multifatorial (Beregszaszi *et al.*, 2005). Em contraste com adultos, resistência à insulina e diabetes mellitus parecem ser achados infreqüentes em portadores do HIV, na infância (Rosso *et al.*, 2007).

Estudo multicêntrico acompanhou 130 crianças infectadas pelo HIV em HAART, com média de idade de 10 anos, por um período de 24 meses. A glicose plasmática e concentrações séricas de insulina foram medidas em jejum, e 30 e 120 minutos após sobrecarga oral de glicose. Os resultados foram interpretados e identificaram quatro categorias: tolerância normal à glicose, glicemia de jejum (GJ) alterada, tolerância diminuída à glicose e diabetes. Insulinemia de jejum alterada juntamente com glicemia normal foi considerada indicativa de resistência à insulina. Nenhuma das crianças tinha diabetes ou glicemia de jejum alterada. Ao final do seguimento de 24 meses, 13,2% apresentaram resistência à insulina, evidenciada pela insulina sérica de jejum alterada (Beregszaszi *et al.*, 2005).

Pesquisadores avaliaram prevalência de resistência à insulina e seus fatores de riscos em amostra de crianças infectadas pelo HIV por TMI e adultos jovens, comparativamente a amostra constituída por crianças não infectadas pelo HIV (Rosso *et al.*, 2007). Glicemia de jejum (GJ, mg/dl) e insulina plasmática de jejum (IPJ, mU/ml) foram medidos a partir de amostras de soro. Resistência à insulina foi expressa pelo modelo de avaliação não invasiva de sensibilidade à insulina (*homeostatic model assessment* - HOMA-IR) determinada como $((IPJ \times GJ) / 22,5)$. Os níveis de IPJ foram significativamente maiores nos pacientes infectados pelo HIV do que no grupo de comparação. Entre as características associadas à resistência à insulina destacaram-se duração da TARV ($r = 0,281$, $P < 0,05$), TG ($r = 0,286$, $P < 0,05$), idade ($r = 0,299$, $P < 0,05$) e índice de massa corporal (IMC) ($r = 0,485$, $P < 0,001$) (Rosso *et al.*, 2007).

Outro estudo avaliou 39 crianças e adolescentes franceses entre 3 e 18 anos de idade, detectou insulina sérica de jejum ($7,0 \pm 8,5$ vs. $3,0 \pm 2,3$ μ U/ml, $P = 0,07$) mais elevada na população com distribuição anormal de gordura corpórea comparativamente às crianças com distribuição normal de gordura corporal. Os autores concluíram que resistência à insulina ocorreu somente em crianças com distribuição anormal de gordura corpórea, enquanto

dislipidemia foi encontrada em infectadas pelo HIV, mesmo sem sinais de distribuição anormal de gordura corpórea (Jaquet *et al.*, 2000).

3.2.3 Hipertensão arterial sistêmica (HAS)

HAS é diagnosticada em crianças e adolescentes, menores de dezoito anos, na presença de valores médios de pressão sistólica e/ou diastólica maiores ou iguais ao percentil 95 (de acordo com sexo, idade e percentil de estatura), obtidas em três ocasiões distintas (I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência, 2005). Pré-hipertensão deve ser identificada e valorizada, com a adoção de medidas preventivas rigorosas. O Quadro 4 mostra a classificação da pressão arterial na infância e na adolescência.

Estudo realizado em amostra de 93 crianças infectadas pelo HIV verticalmente com diagnóstico de AIDS, sem doença maligna, mostrou que 43% apresentavam acometimento cardíaco, sendo disfunção ventricular esquerda e aumento isolado de ventrículo esquerdo os achados mais freqüentes. Nesse estudo, observou-se associação significativa entre uso de TARV e disfunção ventricular esquerda (11% vs. 39%) sendo essa cerca de três vezes e meia mais prevalente entre crianças em uso de antirretrovirais (Cunha Mdo *et al.*, 2008).

Classificação	Critérios
Normal	PAS e PAD em percentis* <90
Pré-hipertensão	PAS e/ou PAD em percentis* ≥ 90 e < 95 ou sempre que PAS ≥ 120 ou PAD ≥ 80 em adolescentes com idade ≥ 12 anos
HAS estágio 1	PAS e/ou PAD em percentis* ≥ 95 até 5 mmHg acima do percentil 99
HAS estágio 2	PAS e/ou PAD ≥ 5 mmHg acima do percentil 99
*Para idade, sexo e percentil de estatura (classificação pelo CDC, 2000) em três ocasiões diferentes	

Quadro 4. Classificação da pressão arterial em crianças e adolescentes

Adaptado de: I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose da Infância e na Adolescência, 2005.

Em estudo de coorte, realizado nos Estados Unidos (EUA), que acompanhou pacientes adultos infectados pelo HIV, por pelo menos quatro meses, foi avaliada pressão arterial antes do início de HAART e durante o tratamento, comparando o efeito de agentes antirretrovirais (Crane *et al.*, 2006). Entre 444 pacientes, os quais tiveram 4592 aferições de pressão arterial, 95 pacientes apresentaram elevação de pelo menos 10 mmHg na pressão sistólica (PAS) e/ou elevação de pelo menos 10 mmHg na pressão diastólica (PAD) e 11

tiveram diagnosticada hipertensão arterial após o início da HAART. Os pacientes em uso de lopinavir/ritonavir apresentaram maior risco de desenvolver elevação da pressão arterial comparativamente àqueles em uso de efavirenz (*odds ratio* [OR]: 2,5; IC 95%: 1,1-5,7; P = 0,03), independentemente de sexo, idade, raça, status de infecção para hepatite C, ou duração do esquema de HAART (Crane *et al.*, 2006). O índice de massa corporal, adicionado à análise multivariada, associou-se significativa e independentemente, com níveis elevados de pressão arterial (OR, 1.4; IC 95%, 1,0-1,8; P = 0.02), mas tornou a associação com lopinavir/ritonavir não significativa. Em outro modelo multivariado, independente de sexo, idade, raça, status de infecção para hepatite C, pacientes em uso de atazanavir (OR, 0,2; IC 95% 0,03-0,9; P = 0,03), efavirenz (OR, 0,4; IC 95% 0,2-0,9; P = 0,02), nelfinavir (OR, 0,3; IC 95% 0,1-0,8; P = 0,02), ou indinavir (OR, 0,3; IC 95% 0,1-0,7; P = 0,01) apresentaram probabilidade significativamente menor de desenvolver elevação de pressão arterial elevada (sistólica e/ou diastólica) comparativamente aos usuários de lopinavir/ritonavir (Crane *et al.*, 2006).

Estudo francês avaliou magnitude da elevação da pressão arterial em 42 adultos infectados pelo HIV com alteração da distribuição de gordura corporal (casos), emparelhados por idade e sexo com 42 controles infectados pelo HIV sem alteração na distribuição de gordura corporal e 13 controles não infectados. Entre os casos, 74% apresentaram três ou mais leituras elevadas comparativamente a 48% dos controles infectados (P=0,01) (Sattler *et al.*, 2001).

Esses estudos sugerem que haja elevação da pressão arterial associada ao uso de HAART e à alteração na distribuição de gordura corporal. Contudo, o número reduzido de participantes, a ausência de controle para fatores de confusão e as diferenças de idade entre os participantes indicam que a generalização desses resultados para população pediátrica é prematura.

O desenvolvimento de hipertensão arterial e o risco de doença cardiovascular na vida adulta indicam que o rastreamento de fatores de risco cardiovascular deveria fazer parte da rotina de atendimento, particularmente em crianças infectadas pelo HIV (I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência, 2005; Miller *et al.*, 2010).

3.3 SÍNDROME DE LIPODISTROFIA ASSOCIADA AO HIV EM CRIANÇAS ADOLESCENTES

3.3.1 Definição e patogênese

A SLHIV foi reconhecida pelo departamento norte-americano *Food and Drug Administration* (FDA) como uma condição associada à infecção pelo HIV em 1996, mas permanece controversa sua definição e etiologia (Bockhorst *et al.*, 2003). Clinicamente manifesta-se por redistribuição de gordura corporal e como os primeiros casos foram observados após a utilização do *Crixivan*® (indinavir), medicamento da classe dos IP (Valente *et al.*, 2005), foi denominada de “*Crixbelly*”. A associação entre uso de indinavir e redistribuição de gordura corporal foi descrita em 1998, com o emprego de tomografia computadorizada demonstrando o aumento de gordura visceral (Miller *et al.*, 1998). Com o surgimento de novos IP, verificou-se que a redistribuição de gordura corporal não era decorrente exclusivamente da administração de indinavir, sendo a denominação abandonada (Carr *et al.*, 1999). Atualmente, algumas sinônimas são empregadas para SLHIV, tais como síndrome da redistribuição da gordura corporal, síndrome metabólica associada à TARV ou, mais recentemente, lipodistrofia dislipidêmica associada à HAART (Valente *et al.*, 2005).

Entre inúmeras hipóteses, destacam-se as que tentam explicar a ação dos IP e ITRN na gênese da lipodistrofia do HIV (Bockhorst *et al.*, 2003; Miller, 2010). Postula-se que os ITRN causem lesão mitocondrial em diferentes linhagens celulares e por mecanismos diversos (Leonard & Mccomsey, 2003), como, por exemplo, a inibição da enzima DNA polimerase- γ (enzima responsável pela replicação do DNA mitocondrial). Entre os eventos adversos secundários à diminuição da função mitocondrial causada pelos ITRN estão: acidose láctica, neuropatia periférica, miopatias, esteatose hepática, hipogonadismo, diabetes mellitus, anemia e lipoatrofia (Leonard & Mccomsey, 2003; Cossarizza & Moyle, 2004; Van Dyke *et al.*, 2008). Entre os mecanismos pelos quais os IP determinam SLHIV existem algumas hipóteses como a ação sobre a diferenciação dos pré-adipócitos, levando a apoptose dos adipócitos subcutâneos (Domingo *et al.*, 1999).

A detecção de lipodistrofia em pacientes pediátricos infectados pelo HIV é particularmente difícil (Vigano *et al.*, 2003; Sanchez Torres *et al.*, 2005; Ene *et al.*, 2007; Werner *et al.*, 2010) por alterações dinâmicas na composição corporal que ocorrem durante a infância e adolescência (Mccomsey & Leonard, 2004).

3.3.2 Apresentação clínica

Apesar de inúmeras denominações, as alterações morfológicas da SLHIV têm sido consistentemente descritas, sendo mais freqüente perda periférica de tecido adiposo (lipoatrofia ou lipo-hipotrofia periféricas), seguindo-se ganho de adiposidade central (lipo-hipertrofia central) e padrão misto combinando lipoatrofia com lipo-hipertrofia (síndrome mista) (Valente *et al.*, 2005). Clinicamente (Thiebaut *et al.*, 1999; Mccomsey & Leonard, 2004), lipodistrofia pode ser classificada em:

- a) Lipoatrofia: caracterizada pela redução da gordura em regiões periféricas como braços, pernas, face e glúteos, podendo ser marcada por proeminência muscular e venosa comparativamente as outras extremidades.
- b) Lipo-hipertrofia: caracterizada pelo acúmulo de gordura em região abdominal, presença de gibosidade na região superior do dorso, ginecomastia e aumento das mamas, em mulheres.
- c) Padrão misto: caracterizado pela presença de sinais de lipoatrofia e lipo-hipertrofia simultaneamente.

Apresentações fenotípicas de hipertrofia ou atrofia isoladamente são difíceis de detectar no exame clínico. (Bacchetti *et al.*, 2005) Estudo avaliou 425 adultos do sexo masculino infectados pelo HIV e 152 controles não infectados. Demonstrou que os infectados pelo HIV que apresentavam lipoatrofia periférica tinham menos tecido adiposo nos compartimentos corporais central e periférico do que os homens infectados pelo HIV sem lipoatrofia periférica, ou controles não infectados pelo HIV, utilizando métodos objetivos de definição de lipodistrofia. Clinicamente, os homens infectados pelo HIV foram mais suscetíveis de ter lipoatrofia periférica em relação aos controles, mas eles também tinham mais perda de gordura central e menos lipo-hipertrofia central comparativamente aos controles. (Bacchetti *et al.*, 2005)

Em pacientes adultos, estudo demonstrou que critério objetivo para detecção de lipodistrofia, baseado em método multivariável, apresentou sensibilidade e especificidade em torno de 86%, por análise de curva ROC. (Carr *et al.*, 2003) O modelo multivariável incluiu variáveis demográficas (sexo, idade, duração de HAART, e gravidade de AIDS), clínicas (razão cintura quadril), metabólicas (dosagem sérica de anion GAP e HDL), e composição corporal. (Carr *et al.*, 2003) No entanto, não há consenso sobre critérios diagnósticos de SLHIV em crianças (Valente *et al.*, 2005). A detecção clínica de lipodistrofia em crianças baseia-se na observação de sinais por médico, relato do paciente ou a combinação de ambos

(Jaquet *et al.*, 2000; Ene *et al.*, 2007). O emprego de métodos objetivos para a mensuração do acúmulo de gordura ainda não faz parte da rotina clínica. Métodos que variam entre aqueles facilmente aplicáveis, como aferição de circunferências corporais e pregas cutâneas, àqueles de custo mais elevado, como tomografia computadorizada e absormetria por dupla emissão de raios X (DEXA), são utilizados apenas eventualmente e principalmente para pesquisa. A presença da SLHIV parece estar significativamente associada com idade, estágio puberal e duração da TARV (Sanchez Torres *et al.*, 2005).

3.3.3 Prevalência

Na população pediátrica, as estimativas de prevalência de SLHIV variam de 17 a 84% (Vigano *et al.*, 2003; European Paediatric Group Lipodystrophy, 2004; Sanchez Torres *et al.*, 2005; Ene *et al.*, 2007; Werner *et al.*, 2010). Conforme já mencionado, ausência de critérios padronizados e mudanças dinâmicas da constituição corporal de crianças e adolescentes dificultam a detecção da SLHIV. Mudanças na distribuição da gordura corporal, alterações do metabolismo lipídico e resistência periférica à insulina (Mccomsey & Leonard, 2004) se apresentam em combinações diferentes e gravidade variável (Thiebaut *et al.*, 1999; Mccomsey & Leonard, 2004), o que provavelmente explica a ampla variação da taxa de prevalência.

Estudo transversal, incluindo participantes de trinta centros de assistência à saúde de países europeus, avaliou 477 crianças e adolescentes infectados pelo HIV com três a dezoito anos, identificando 124 com pelo menos um sinal de redistribuição da gordura corporal, resultando em prevalência global de 26% (IC 95%: 22,1-30,2). Nesse estudo, lipodistrofia foi definida pela presença de pelo menos uma alteração na distribuição de gordura corporal, detectada pelo médico assistente como, por exemplo, lipoatrofia facial caracterizada por bochechas escavadas, proeminência de arco zigomático; perda de gordura ou proeminência de veias em braços e/ou pernas; adiposidade central aumentada, detectada por aumento de circunferência de abdômen, tórax ou mamas aumentadas. A prevalência de padrão misto de redistribuição da gordura foi 9,6% (IC 95%: 7,2-12,7), 8,8% (IC 95%: 6,4-11,7) tinham lipohipertrofia central, e 7,6% (IC 95%: 5,3-10,3) lipoatrofia periférica. Avaliando alterações por topografia, entre as 124 crianças com redistribuição de gordura: 82 tinham acúmulo de gordura no tronco; 22 no dorso cervical; cinco com aumento das mamas; 48 lipoatrofia facial; 46 perda de gordura nos braços; 50 perda de gordura nas pernas; 27 perda de gordura nos glúteos e uma criança apresentava lipomas (European Paediatric Group Lipodystrophy, 2004).

Outros pesquisadores descreveram prevalências variáveis. Na Itália, foram avaliadas prospectivamente por um período de doze meses, 37 crianças infectadas pelo HIV, e 31 desenvolveram lipodistrofia após seguimento de 12 meses, com o padrão misto sendo o fenótipo mais freqüente de apresentação clínica (Vigano *et al.*, 2003). Estudo transversal realizado na Espanha mostrou que dentre as 56 crianças avaliadas, expostas verticalmente, em uso de TARV, 12% apresentavam lipo-hipertrofia, enquanto 4% e 9% apresentavam lipoatrofia e padrão misto, respectivamente (Sanchez Torres *et al.*, 2005). Um centro francês avaliou 39 crianças entre três e dezoito anos, encontrando uma prevalência de 33% de alterações na distribuição de gordura corporal, sendo que 20%, 8% e 5% apresentaram lipo-hipertrofia, lipoatrofia e padrão combinado, respectivamente (Jaquet *et al.*, 2000). Na Bélgica, 88 crianças foram avaliadas e 20 apresentavam redistribuição de gordura corporal, sendo que cinco tinham lipo-hipotrofia periférica isolada, cinco lipo-hipertrofia central isolada, e metade apresentavam um padrão misto (Ene *et al.*, 2007). No Brasil, estudo transversal realizado em 2004, entre crianças com 2 a 16 anos, freqüentando um centro de doenças infecciosas pediátricas do Rio de Janeiro, encontrou 19% prevalência da SLHIV, caracterizada principalmente pela lipoatrofia periférica, entre crianças e adolescentes (Werner *et al.*, 2010).

3.3.4 Diagnóstico

Pesquisadores australianos fizeram uma das primeiras tentativas para definir critérios diagnósticos de lipodistrofia em indivíduos adultos infectados pelo HIV (Carr, Samaras *et al.*, 1999). O diagnóstico de lipodistrofia baseava-se na observação clínica do médico de alterações na distribuição de gordura corporal representadas por: perda de gordura em regiões periféricas e/ou aumento de gordura central ou a presença de uma ou mais alterações metabólicas na ausência de condições definidoras de AIDS, doença grave, uso de corticóide ou anabolizantes orais (Carr, Samaras *et al.*, 1999).

Exames de imagem podem ser utilizados na avaliação de compartimentos e composição corporal (Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), 2009), como Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Tomografia Computadorizada (TC) e absorimetria por dupla emissão de raios X (DEXA). A RMN ou TC podem ser usadas para medir o tecido adiposo visceral. RMN é considerada o padrão ouro para estimar adiposidade visceral em crianças (Vigano *et al.*, 2003). A técnica usualmente quantifica tecido adiposo em segmento transversal único, entre o quarto e quinto discos da coluna lombar. A gordura subcutânea (fora da musculatura abdominal) pode ser medida na mesma imagem. Essas medidas de

adiposidade visceral guardam boa correlação com resistência insulínica, hipertrigliceridemia, esteatose hepática, e outros componentes da síndrome metabólica (Taksali *et al.*, 2008). Embora possam ser utilizadas para a investigação de obesidade e doenças metabólicas, contribuem pouco para o cuidado clínico, tendo em vista custo elevado, disponibilidade de equipamentos apenas em centros de referência e exposição à radiação ionizante (SBP, 2009).

A DEXA, além de ser método não invasivo, expõe à dose mínima de radiação por tempo reduzido, sendo considerado padrão ouro na avaliação de compartimentos corporais. Contudo, não há dados de referência, indicativos de normalidade para uso em diferentes faixas etárias (SBP, 2009).

Marcadores bioquímicos foram estudados para tentar contribuir no diagnóstico da SLHIV. Em crianças infectadas pelo HIV, a redução de adiponectina associou-se com redistribuição de gordura corporal e resistência à insulina (Verkauskiene *et al.*, 2006). Estudo de coorte, entre 2003 e 2004, avaliou 104 crianças infectadas pelo HIV avaliou a associação entre redistribuição de gordura corporal e leptina sérica (Dzwonek *et al.*, 2007). Redistribuição da gordura corporal foi detectada por observação clínica e adiposidade foi estimada pelo índice de massa corporal e quatro medidas de pregas cutâneas. O resultado não confirmou a hipótese aventada pelo autor, de que a leptina desempenhasse um papel significativo na gênese da lipodistrofia (Dzwonek *et al.*, 2007).

Em estudo, a definição de lipodistrofia foi baseada em medida de pregas cutâneas (Beregszaszi *et al.*, 2005), sendo os valores obtidos para cada prega cutânea transformados em escores z para sexo e idade. Lipo-hipertrofia foi definida por pelo menos uma medida de prega cutânea central anormal (> 3 desvios-padrão [DP] para idade e sexo), juntamente com um aumento da relação central/periférico de pregas cutâneas (> 3 DPs), sem evidência de obesidade (IMC < 3 DPs). Lipoatrofia foi definida como bochechas escavadas e /ou qualquer prega cutânea periférica ($< - 3$ DPs), com IMC na faixa normal para a idade e sexo (± 2 DP) (Beregszaszi *et al.*, 2005).

Em estudo multicêntrico que envolveu 477 crianças, elas foram consideradas lipodistróficas quando apresentaram um ou mais sinais listados na Tabela 2. Para ser classificado como tendo o subtipo combinado de redistribuição corporal, a criança precisava apresentar pelo menos um sinal de lipoatrofia periférica e pelo menos um sinal lipo-hipertrofia central (European Paediatric Group Lipodystrophy, 2004).

Tabela 2. Lista de sinais clínicos de redistribuição da gordura corporal

Área corporal	Sinal
Lipoatrofia periférica	
Face	Bochechas escavadas, olhos encovados, arco zigomático proeminente
Braços	Magros, veias proeminentes, musculossidade
Pernas	Magras, veias proeminentes, musculossidade
Nádegas	Redução de pregas cutâneas, músculos salientes, perda de contorno e de gordura
Lipo-hipertrofia central	
Tronco	Aumento de circunferência abdominal
Dorso cervical	Acumulo de gordura como giba
Mamas	Aumento de volume

Adaptado de: European Paediatric Group Lipodystrophy, 2004.

Em estudo de prevalência, redistribuição da gordura foi definida clinicamente, por avaliação médica de pelo menos dois sinais de: acúmulo de gordura abdominal ou na coluna dorso-cervical e/ou perda de gordura na face, braços ou pernas (Ene *et al.*, 2007).

Os resultados apresentados mostram que o diagnóstico de SLHIV tem sido feito por avaliação médica, sem a devida padronização.

3.4 EFEITOS DA INFECÇÃO PELO HIV E TERAPIA ANTIRRETROVIRAL SOBRE PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E NUTRICIONAIS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

3.4.1 Alterações nutricionais

As deficiências nutricionais causadas pela infecção do HIV são mais graves em crianças do que em adultos, devido às necessidades de nutrientes adicionais para crescimento e desenvolvimento e parecem estar relacionadas com o aumento do número de episódios infecciosos e recuperação mais lenta desses (Marques, 2000).

Sabe-se, que consumo adequado de nutrientes pode retardar a o aparecimento de AIDS (De Luis *et al.*, 2002). Além disso, estudo norte-americano acompanhou 67 crianças infectadas pelo HIV menores de 12 anos, por um período de dois anos e verificou associação inversa entre maior carga viral e crescimento e estado nutricional (Miller *et al.*, 2001).

O tratamento antirretroviral potente é essencial para retardar a progressão da imunodeficiência ou restaurar a imunidade, aumentando sobrevida e a qualidade de vida da

pessoa infectada (Storm *et al.*, 2005). Entretanto, HAART apresenta efeitos adversos que variam de intolerância (relacionados ao aparelho digestivo, como náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia) à toxicidade, mais frequentes em pacientes pediátricos (alterações no metabolismo de lipídios e glicídios, SLHIV, toxicidades hematológicas, pancreáticas e hepáticas) (Van Dyke *et al.*, 2008). Os efeitos gastrointestinais causados pela HAART contribuem para absorção diminuída de nutrientes, contribuindo para a debilitação do paciente (Van Dyke *et al.*, 2008). Pesquisas evidenciam que o uso prolongado de HAART tem impacto sobre o estado nutricional de seus usuários, podendo contribuir para o ganho de peso, para a redistribuição de gordura e para a obesidade e, desta forma, propiciando novos problemas nutricionais (Miller *et al.*, 2001).

Complicações metabólicas associadas com HAART em indivíduos adultos infectados pelo HIV têm sido associadas a risco aumentado de infarto do miocárdio e doença cardiovascular (Joy *et al.*, 2007). Porém, o consumo de gorduras e sua composição, relacionados com níveis séricos de lipídios são pouco estudados, principalmente na população pediátrica infectada (Joy *et al.*, 2007).

Estudo brasileiro em crianças e adolescentes infectados pelo HIV verificou consumo elevado de colesterol a partir dos nove anos, proveniente de maior consumo, por parte dos adolescentes, de alimentos ricos em colesterol e gordura saturada. A ingestão de fibras observada nesses pacientes ficou abaixo do recomendado para a idade, sendo outro fator que contribuiu para o aumento da concentração de colesterol sérico (Werner, *et al.*, 2010).

Sabe-se o papel da alimentação infantil para o crescimento e desenvolvimento normais, além de ser um fator de prevenção de algumas doenças da vida adulta (Vieira *et al.*, 2007). Em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, é ainda mais importante sua influência no estado de saúde e desenvolvimento de carências nutricionais específicas (Marques, 2000). Além disso, interações medicamentosas e efeitos adversos da HAART podem influenciar o consumo alimentar, tanto pelo perfil aterogênico dos lipídios sanguíneos, quanto pela sinergia entre dieta inadequada e uso de HAART (Miller *et al.*, 2001).

3.4.2 Estatura e peso

Como o crescimento de crianças é extremamente susceptível a influências externas e a doenças, espera-se que uma doença debilitante como AIDS possa interferir de maneira bastante característica neste processo (Leandro-Merhi *et al.*, 2000).

Diferenças no peso e comprimento de crianças infectadas *versus* não infectadas começam a aparecer nos primeiros meses de vida (Moye *et al.*, 1996; Newell *et al.*, 2003). A avaliação do crescimento de crianças infectadas pelo HIV é importante tanto para determinar o estágio da doença e prognóstico, quanto para avaliar a eficácia e toxicidade da HAART e estudar as implicações nutricionais da infecção (Carey *et al.*, 2004). O crescimento parece ser um dos mais sensíveis indicadores da progressão da doença em crianças infectadas pelo HIV (Chearskul *et al.*, 2002). Nas crianças que fazem uso de HAART, a ausência de crescimento é um indicador de mau prognóstico, enquanto o ganho de peso é um indicador da eficácia do tratamento medicamentoso (Verweel *et al.*, 2002). Em crianças expostas verticalmente ao HIV, o déficit de crescimento tem sido sugerido como um marcador precoce de infecção ou progressão da doença (Newell *et al.*, 2003).

Coorte brasileira que acompanhou 97 crianças não infectadas, e 42 infectadas pelo HIV, desde os três primeiros meses de vida até 18 meses de idade, demonstrou que diferenças de peso e comprimento entre os grupos surgiram precocemente (Fausto *et al.*, 2009). As crianças infectadas pelo HIV foram mais afetadas, pesando em média, um quilograma a menos; e medindo em média, dois centímetros a menos, quando comparadas com crianças não infectadas aos seis meses de vida (Fausto *et al.*, 2009).

3.4.3 Pregas cutâneas e circunferências

Avaliação antropométrica deve ser parte integrante do cuidado do paciente pediátrico, principalmente em portadores de doenças crônicas ou sob risco de desnutrição. É importante utilizar gráficos de crescimento específicos para idade e sexo, e medições precisas com pessoal treinado e equipamento adequado (Mascarenhas *et al.*, 1998).

A medida de pregas cutâneas deve ser feita com auxílio de um calibrador a uma pressão constante de 10 g/mm², que é denominado adipômetro, paquímetro ou plicômetro. Medidas de espessura das pregas cutâneas são amplamente utilizadas, pois a técnica não é invasiva, de baixo custo e fácil execução. No entanto, medidas de pregas cutâneas geralmente são menos precisas do que as medidas de altura ou peso, especialmente em indivíduos obesos (Watts *et al.*, 2006). A validade de tais medidas depende de padronização e mais do que uma medida da mesma prega. Apesar do valor clínico limitado de medidas de pregas cutâneas, elas podem ser úteis no acompanhamento prolongado de crianças desnutridas, com doenças associadas, com alterações na composição corporal, ou obesidade (SBP, 2009). As pregas cutâneas mais utilizadas em crianças e adolescentes são a tricipital e a subescapular. Com as

duas medidas é possível obter a porcentagem de gordura corporal através de equações de predição (SBP, 2009).

A circunferência do braço representa a soma das áreas constituídas pelos tecidos ósseo, muscular e gorduroso desse membro (Frisancho, 1981). É uma medida complementar, mas pode ser usada isoladamente como instrumento de triagem ou para diagnosticar o estado nutricional da criança, caso outro método não possa ser utilizado (SBP, 2009). Tem como vantagens a simplicidade do instrumento, a facilidade e rapidez da coleta e da interpretação dos dados, boa aceitabilidade, baixo custo, maior cobertura populacional e reprodutibilidade (SBP, 2009). A desvantagem é que a medida de apenas um segmento corporal limita a obtenção de um diagnóstico global (SBP, 2009).

Com o uso da prega tricipital e da circunferência do braço podemos obter a circunferência muscular do braço, considerada um bom indicador da reserva do tecido muscular, sem corrigir a área óssea. Sua aplicação, suas vantagens e desvantagens são iguais às da medida da circunferência do braço (SBP, 2009).

Assim como demonstrado em indivíduos adultos (Gus *et al.*, 2009), a circunferência da cintura parece ser método adequado para triagem de aumento da massa de gordura abdominal em crianças (Fredriks *et al.*, 2005). Circunferência do pescoço é um método simples e confiável, fornecendo informações semelhantes à medida de circunferência da cintura na determinação de sobrepeso e obesidade em crianças (Hatipoglu *et al.*, 2010).

Pacientes adultos usuários de antirretrovirais apresentaram maior razão cintura/quadril, e pregas bicipital e tricipital menores, demonstrando uma modificação da distribuição de gordura, com acúmulo de gordura central e perda de gordura periférica (Guimarães *et al.*, 2007).

Avaliando pacientes adultos, pesquisadores observaram uma menor espessura das pregas cutâneas no bíceps, tríceps e supra-ilíaca entre os pacientes infectados em uso de HAART, corroborando a hipótese de perda subcutânea de gordura associada a estas drogas (Saint-Marc *et al.*, 2000).

Na população de crianças e adolescentes portadores de HIV, pregas e circunferências têm sido pouco utilizadas no diagnóstico de lipodistrofia. O diagnóstico de lipodistrofia pode se basear em critérios objetivos do exame físico, através de medidas antropométricas ajustadas em curvas padrão, para sexo e idade (Jaquet *et al.*, 2000).

4 - JUSTIFICATIVA

A revisão da literatura apresentada demonstrou a variabilidade na prevalência de lipodistrofia em crianças e adolescentes infectados pelos HIV, em todo mundo. Ainda que a variação decorra da utilização de diferentes métodos para estabelecer o diagnóstico de lipodistrofia na população pediátrica, também fica evidente o número reduzido de estudos que exploraram os diferentes métodos. Até o presente momento, poucos estudos ofereceram informações consistentes sobre critérios diagnósticos objetivos de alterações de distribuição da gordura corporal em pacientes pediátricos expostos verticalmente ao HIV, ampliando o conhecimento vigente.

O advento da HAART melhorou o prognóstico e aumentou a sobrevida de pacientes pediátricos portadores de HIV. Porém, os efeitos adversos da HAART a curto e longo prazo são clinicamente relevantes e pouco investigados, principalmente do ponto de vista metabólico. Dislipidemia, resistência periférica à insulina, e alterações morfológicas poderão ocorrer prematuramente, e aumentar o risco cardiovascular destas crianças. Assim, a decisão sobre a melhor opção terapêutica, também deve levar em conta a possibilidade de alterações metabólicas e de redistribuição de gordura corporal.

Diante dessas considerações, o presente estudo pretende ampliar o conhecimento de métodos diagnósticos baseados em dados antropométricos, permitindo diferenciar modificações normais do desenvolvimento infantil, de alterações patológicas de adiposidade central e/ou periférica, utilizando um enfoque epidemiológico.

5 - OBJETIVOS

5.1 OBJETIVOS GERAIS

- Avaliar a frequência de alterações na distribuição de gordura corporal, de acordo com a percepção médica em crianças e adolescentes expostos verticalmente ao HIV, comparando os infectados pelo HIV com não infectados.
- Comparar diagnóstico médico de alterações na distribuição de gordura corporal com medidas antropométricas em crianças e adolescentes infectados pelo HIV e não infectados.
- Determinar anormalidades metabólicas associadas à infecção pelo HIV.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a frequência de sinais de alterações na distribuição de gordura corporal, comparando crianças e adolescentes infectados pelo HIV e não infectados: lipoatrofia facial, bochechas escavadas, aumento de musculosidade em extremidades, veias proeminentes em extremidades; diminuição de gordura em braços, nádegas, coxas ou pernas; aumento de gordura em tórax ou mamas, acúmulo de gordura em tronco, presença de giba em pescoço.
- Comparar diagnóstico médico de alterações na distribuição de gordura corporal com medidas antropométricas: aumento de cintura e circunferência de cintura; aumento de gordura no pescoço e circunferência de pescoço; acúmulo de gordura no tórax e prega cutânea subescapular; diminuição de gordura nos braços e circunferência do braço ou área muscular do braço; respectivamente.
- Determinar marcadores bioquímicos: colesterol total, LDL - colesterol e HDL - colesterol, triglicerídeos e glicemia de jejum, comparando níveis séricos entre crianças e adolescentes infectados pelo HIV e não infectados.
- Verificar as características demográficas (idade, sexo) e antropométricas (pregas cutâneas e circunferências) dos pacientes, comparando crianças e adolescentes infectados pelo HIV e não infectados.

6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Addy CL, Gavrilu A, Tsiodras S, Brodovicz K, Karchmer AW, Mantzoros CS. Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Feb;88(2):627-36.
- Amaya RA, Kozinetz CA, McMeans A, Schwarzwald H, Kline MW. Lipodystrophy syndrome in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 May;21(5):405-10.
- Bacchetti P, Gripshover B, Grunfeld C, Heymsfield S, McCreath H, Osmond D, Saag M, Scherzer R, Shlipak M, Tien P; Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM). Fat distribution in men with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Oct 1;40(2):121-31.
- Beregszaszi M, Dollfus C, Levine M, Faye A, Deghmoun S, Bellal N, et al. Longitudinal evaluation and risk factors of lipodystrophy and associated metabolic changes in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Oct 1;40(2):161-8.
- Bockhorst JL, Ksseiry I, Toye M, Chipkin SR, Stechenberg BW, Fisher DJ, et al. Evidence of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome in children treated with protease inhibitors. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 May;22(5):463-5.
- Brady MT, Oleske JM, Williams PL, Elgie C, Mofenson LM, Dankner WM, et al. Declines in mortality rates and changes in causes of death in HIV-1-infected children during the HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 Jan 1;53(1):86-94.
- Brasil, Ministério da Saúde. Recomendações para terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV. 2009:200.
- Butler KM, Husson RN, Balis FM, Brouwers P, Eddy J, el-Amin D, et al. Dideoxyinosine in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1991 Jan 17;324(3):137-44.
- Carey VJ, Yong FH, Frenkel LM, McKinney RM. Growth velocity assessment in paediatric AIDS: smoothing, penalized quantile regression and the definition of growth failure. *Stat Med.* 2004 Feb 15;23(3):509-26.
- Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet.* 1999 Jun 19;353(9170):2093-9.
- Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet.* 2003 Mar 1;361(9359):726-35.
- Centers for Disease Control and Prevention.* Revised classification system for human

immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994;43 (RR-12); 1994.

Chearskul S, Chotpitayasunondh T, Simonds RJ, Wanprapar N, Waranawat N, Punpanich W, et al. Survival, disease manifestations, and early predictors of disease progression among children with perinatal human immunodeficiency virus infection in Thailand. *Pediatrics*. 2002 Aug;110(2 Pt 1):e25.

Cheseaux JJ, Jotterand V, Aebi C, Gnehm H, Kind C, Nadal D, et al. Hyperlipidemia in HIV-infected children treated with protease inhibitors: relevance for cardiovascular diseases. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Jul 1;30(3):288-93.

Cossarizza A, Moyle G. Antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues and mitochondria. *AIDS*. 2004 Jan 23;18(2):137-51.

Crane HM, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006 Apr 24;20(7):1019-26.

Cunha MdCSA, Siqueira Filho AGd, Santos SRd, Abreu TFd, Oliveira RHSd, Baptista DM, et al. AIDS na infância: acometimento cardíaco com e sem a terapia anti-retroviral tríplice combinada. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2008;90:11-7.

De Luis DA, Bachiller P, Aller R, de Luis J, Izaola O, Terroba MC, et al. [Relation among micronutrient intakes with CD4 count in HIV infected patients]. *Nutr Hosp*. 2002 Nov-Dec;17(6):285-9.

Delaugerre C, Chaix ML, Blanche S, Warszawski J, Cornet D, Dollfus C, et al. Perinatal acquisition of drug-resistant HIV-1 infection: mechanisms and long-term outcome. *Retrovirology*. 2009;6:85.

I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2005;85:3-36.

Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM, Francia E, Lagarda E, Sambeat MA, et al. Subcutaneous adipocyte apoptosis in HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy. *AIDS*. 1999 Nov 12;13(16):2261-7.

Dzwonek AB, Novelli V, Schwenk A. Serum leptin concentrations and fat redistribution in HIV-1-infected children on highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2007 Oct;8(7):433-8.

Easterbrook P. HIV drug resistance in HIV-infected children. *J Pediatr (Rio J)*. 2009 Mar-Apr;85(2):94-6.

Ene L, Goetghebuer T, Hainaut M, Peltier A, Toppet V, Levy J. Prevalence of lipodystrophy in HIV-infected children: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr*. 2007 Jan;166(1):13-21.

European Paediatric Lipodystrophy Group. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS*. 2004 Jul 2;18(10):1443-51.

- Farley J, Gona P, Crain M, Cervia J, Oleske J, Seage G, et al. Prevalence of elevated cholesterol and associated risk factors among perinatally HIV-infected children (4-19 years old) in Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219C. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Apr 1;38(4):480-7.
- Fausto MA, Carneiro M, Antunes CM, Colosimo EA, Pinto JA. Longitudinal growth of infants born to HIV-1-infected mothers in Belo Horizonte, Brazil. *Public Health Nutr*. 2009 Jun;12(6):783-8.
- Fredriks AM, van Buuren S, Fekkes M, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Are age references for waist circumference, hip circumference and waist-hip ratio in Dutch children useful in clinical practice? *Eur J Pediatr*. 2005 Apr;164(4):216-22.
- Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1981 Nov;34(11):2540-5.
- Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*. 1989 Jan;86(1):27-31.
- Guimaraes MM, Greco DB, de OJAR, Penido MG, Machado LJ. [Corporal fat distribution and lipidic and glicemic profiles of HIV-infected patients]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007 Feb;51(1):42-51.
- Gus M, Cichelero FT, Moreira CM, Escobar GF, Moreira LB, Wiehe M, et al. Waist circumference cut-off values to predict the incidence of hypertension: an estimation from a Brazilian population-based cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 Jan;19(1):15-9.
- Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Kendirci M. Neck circumference: an additional tool of screening overweight and obesity in childhood. *Eur J Pediatr*. 2010 Jun;169(6):733-9.
- Jaquet D, Levine M, Ortega-Rodriguez E, Faye A, Polak M, Vilmer E, et al. Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected children. *AIDS*. 2000 Sep 29;14(14):2123-8.
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)*. UNAIDS report on the global AIDS epidemic, 2010. Geneva: UNAIDS; 2010.
- Joy T, Keogh HM, Hadigan C, Lee H, Dolan SE, Fitch K, et al. Dietary fat intake and relationship to serum lipid levels in HIV-infected patients with metabolic abnormalities in the HAART era. *AIDS*. 2007 Jul 31;21(12):1591-600.
- Judd A, Doerholt K, Tookey PA, Sharland M, Riordan A, Menson E, et al. Morbidity, mortality, and response to treatment by children in the United Kingdom and Ireland with perinatally acquired HIV infection during 1996-2006: planning for teenage and adult care. *Clin Infect Dis*. 2007 Oct 1;45(7):918-24.
- Lagathu C, Kim M, Maachi M, Vigouroux C, Cervera P, Capeau J, et al. HIV antiretroviral treatment alters adipokine expression and insulin sensitivity of adipose tissue in vitro and in vivo. *Biochimie*. 2005 Jan;87(1):65-71.

- Leandro-Merhi VA, Vilela MM, Silva MN, Lopez FA, Barros Filho A. Evolution of nutritional status of infants infected with the human immunodeficiency virus. *Sao Paulo Med J.* 2000 Sep 7;118(5):148-53.
- Leonard EG, McComsey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Jan;22(1):77-84.
- Lindsey JC, Malee KM, Brouwers P, Hughes MD. Neurodevelopmental functioning in HIV-infected infants and young children before and after the introduction of protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy. *Pediatrics.* 2007 Mar;119(3):e681-93.
- Marques HH. Nutritional evaluation and support for children infected with HIV. *Sao Paulo Med J.* 2000 Sep 7;118(5):123-4.
- Mascarenhas MR, Zemel B, Stallings VA. Nutritional assessment in pediatrics. *Nutrition.* 1998 Jan;14(1):105-15.
- McComsey GA, Leonard E. Metabolic complications of HIV therapy in children. *AIDS.* 2004 Sep 3;18(13):1753-68.
- McKinney RE, Jr., Maha MA, Connor EM, Feinberg J, Scott GB, Wulfsohn M, et al. A multicenter trial of oral zidovudine in children with advanced human immunodeficiency virus disease. The Protocol 043 Study Group. *N Engl J Med.* 1991 Apr 11;324(15):1018-25.
- Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet.* 1998 Mar 21;351(9106):871-5.
- Miller TL, Mawn BE, Orav EJ, Wilk D, Weinberg GA, Nicchitta J, et al. The effect of protease inhibitor therapy on growth and body composition in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatrics.* 2001 May;107(5):E77.
- Miller TL. The next decade: cardiovascular risks, outcomes, prevention, and treatment in pediatric HIV infection. *J Pediatr (Rio J).* 2010 Jan-Feb;86(1): 3-5.
- Moye J, Jr., Rich KC, Kalish LA, Sheon AR, Diaz C, Cooper ER, et al. Natural history of somatic growth in infants born to women infected by human immunodeficiency virus. Women and Infants Transmission Study Group. *J Pediatr.* 1996 Jan;128(1):58-69.
- Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, Algren H, Pang M, Chernoff DN, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000 Jan 1;23(1):35-43.
- Nachman SA, Lindsey JC, Moye J, Stanley KE, Johnson GM, Krogstad PA, et al. Growth of human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Apr;24(4):352-7.
- Newell ML, Borja MC, Peckham C. Height, weight, and growth in children born to mothers with HIV-1 infection in Europe. *Pediatrics.* 2003 Jan;111(1):e52-60.

Persaud D, Siberry GK, Ahonkhai A, Kajdas J, Monie D, Hutton N, et al. Continued production of drug-sensitive human immunodeficiency virus type 1 in children on combination antiretroviral therapy who have undetectable viral loads. *J Virol*. 2004 Jan;78(2):968-79.

Resino S, Resino R, Micheloud D, Gurbindo Gutierrez D, Leon JA, Ramos JT, et al. Long-term effects of highly active antiretroviral therapy in pretreated, vertically HIV type 1-infected children: 6 years of follow-up. *Clin Infect Dis*. 2006 Mar 15;42(6):862-9.

Rosso R, Parodi A, d'Annunzio G, Ginocchio F, Nicolini L, Torrasi C, et al. Evaluation of insulin resistance in a cohort of HIV-infected youth. *Eur J Endocrinol*. 2007 Nov;157(5):655-9.

Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Rouviere O, Bruno F, Avellaneda R, et al. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS*. 2000 Jan 7;14(1):37-49.

Sanchez Torres AM, Munoz Muniz R, Madero R, Borque C, Garcia-Miguel MJ, De Jose Gomez MI. Prevalence of fat redistribution and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected children. *Eur J Pediatr*. 2005 May;164(5):271-6.

Sattler FR, Qian D, Louie S, Johnson D, Briggs W, DeQuattro V, et al. Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy. *AIDS*. 2001 Oct 19;15(15):2001-10.

Shafer RW. The challenge of antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected children. *J Pediatr (Rio J)*. 2009 Mar-Apr;85(2):91-4.

Sociedade Brasileira de Pediatria. Avaliação nutricional da criança e do adolescente. 2009:112.

Storm DS, Boland MG, Gortmaker SL, He Y, Skurnick J, Howland L, et al. Protease inhibitor combination therapy, severity of illness, and quality of life among children with perinatally acquired HIV-1 infection. *Pediatrics*. 2005 Feb;115(2):e173-82.

Taksali SE, Caprio S, Dziura J, Dufour S, Cali AM, Goodman TR, et al. High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent: a determinant of an adverse metabolic phenotype. *Diabetes*. 2008 Feb;57(2):367-71.

Thiebaut R, Daucourt V, Mercie P, Ekouevi DK, Malvy D, Morlat P, et al. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection: Aquitaine Cohort, France, 1999. Groupe d'Epidemiologie Clinique du Syndrome d'Immunodeficiency Acquisée en Aquitaine. *Clin Infect Dis*. 2000 Dec;31(6):1482-7.

Valente AM, Reis AF, Machado DM, Succi RC, Chacra AR. [Metabolic alterations in HIV-associated lipodystrophy syndrome]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005 Dec;49(6):871-81.

Van Dyke RB, Wang L, Williams PL. Toxicities associated with dual nucleoside reverse-transcriptase inhibitor regimens in HIV-infected children. *J Infect Dis*. 2008 Dec 1;198(11):1599-608.

Verkauskiene R, Dollfus C, Levine M, Faye A, Deghmoun S, Houang M, et al. Serum adiponectin and leptin concentrations in HIV-infected children with fat redistribution syndrome. *Pediatr Res*. 2006 Aug;60(2):225-30.

Verweel G, van Rossum AM, Hartwig NG, Wolfs TF, Scherpbier HJ, de Groot R. Treatment with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children is associated with a sustained effect on growth. *Pediatrics*. 2002 Feb;109(2):E25.

Vieira MNC, Santos GVB, Resende CMM. Nutrição da criança pré-escolar e escolar. In: *Caminhos da Nutrição e Terapia Nutricional: da concepção à adolescência*. Guanabara Koogan ed. Rio de Janeiro 2007.

Vigano A, Mora S, Testolin C, Beccio S, Schneider L, Bricalli D, et al. Increased lipodystrophy is associated with increased exposure to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 Apr 15;32(5):482-9.

Wachholz NI, Ferreira J. Adherence to antiretroviral therapy in children: a study of prevalence and associated factors. *Cad Saude Publica*. 2007;23 Suppl 3:S424-34.

Watts K, Naylor LH, Davis EA, Jones TW, Beeson B, Bettenay F, et al. Do skinfolds accurately assess changes in body fat in obese children and adolescents? *Med Sci Sports Exerc*. 2006 Mar;38(3):439-44.

World Health Organization (WHO). Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children : towards universal access : recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2010.

Werner ML, Pone MV, Fonseca VM, Chaves CR. Lipodystrophy syndrome and cardiovascular risk factors in children and adolescents infected with HIV/AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. *J Pediatr (Rio J)*. 2010 Jan-Feb;86(1):27-32.

7. ARTIGO

TÍTULO:

**Alterações na Distribuição de Gordura Corporal em Crianças Expostas ao HIV:
Percepção Médica e Medidas Antropométricas.**

TÍTULO EM INGLÊS:

**Changes in Body Fat Distribution in HIV-Exposed Infants: Physician' Perceptions and
Anthropometric Measurements.**

Fábio Lopes Pedro, Fernando Herz Wolff, Sandra Costa Fuchs

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade
Federal do Rio Grande do Sul

Endereço para correspondência:

Fábio Lopes Pedro

Hospital Universitário de Santa Maria – Núcleo de Vigilância Epidemiológica Hospitalar.

Av. Roraima, prédio 22, 2º andar - Bairro Camobi, CEP: 95015-900, Santa Maria, Rio Grande
do Sul – Brasil.

E-mail: fabiopedro@mail.ufsm.br

Fone: +55 (55) 99817900, +55 (55) 30286881, +55 (55) 32209512

A ser enviado a: *AIDS Patient Care and STDs.*

Resumo

Pacientes portadores do HIV, usuários de terapia antirretroviral altamente potente (HAART) desenvolvem alterações na distribuição de gordura corporal (ADGC). Este estudo buscou avaliar a prevalência de ADGC em crianças e adolescentes expostas ao HIV, através de medidas antropométricas e percepções médicas. Foram avaliados 114 pacientes entre três e 19 anos, expostos verticalmente ao HIV, sendo 55 portadores do HIV e usuários de HAART (46% meninos; média de idade: $10,4 \pm 3,0$ anos), e 59 não portadores do HIV (31% meninos, média de idade $8,5 \pm 3,6$ anos). Avaliação antropométrica incluiu: peso, estatura, circunferências (cintura, quadril, coxa, braço e pescoço), e pregas cutâneas (submandibular, infra-orbital, bucal, bicipital, tricípital, abdominal, supra-ílica e subescapular). A prevalência global de pelo menos um sinal clínico de ADGC foi de 78% em infectadas versus 48% em não infectadas. Regressão logística multinomial demonstrou que pacientes portadores do HIV têm maior chance de apresentar dois (OR 5,8; IC 95% 1,9-18,0) ou três ou mais (OR 5,7; IC 95% 2,0-16,5) sinais clínicos sugestivos de ADGC. Percepções médicas comparadas à presença de alterações antropométricas demonstraram baixa concordância dos diferentes métodos diagnósticos. Pacientes com sinal clínico de lipoatrofia facial apresentaram médias menores de pregas cutâneas faciais, quando comparados aos com avaliação médica normal. Concluiu-se que a prevalência de alterações sugestivas de ADGC/lipodistrofia é elevada em crianças portadoras do HIV. Sinais de ADGC foram mais percebidos pelos médicos em portadores do HIV em comparação aos não infectados. As percepções médicas pouco concordaram com as medidas antropométricas conforme a área corporal avaliada. O número elevado de não infectados nos quais foram percebidos sinais de ADGC e a limitada concordância entre a impressão médica e medidas antropométricas do segmento correspondente sugere que o critério diagnóstico mais frequentemente utilizado para definir ADGC ou lipodistrofia baseado apenas na impressão clínica apresenta importantes limitações.

Introdução

O uso de antirretrovirais modificou o curso clínico da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), resultando em menor taxa de progressão clínica para AIDS e de mortalidade, além de conservar o crescimento, a função cognitiva e a qualidade de vida em crianças.¹⁻⁵

Contudo, os benefícios da terapia antirretroviral altamente potente (HAART) são acompanhados por efeitos adversos, como hepatite, pancreatite e distúrbios metabólicos.⁶⁻⁸

Entre as alterações metabólicas destacam-se resistência insulínica, dislipidemia e síndrome de lipodistrofia associada ao HIV (SLHIV), caracterizada, essa última, por alterações na distribuição de gordura corporal.⁹⁻¹⁴

Apesar da SLHIV ter sido reconhecida, sua caracterização e etiologia permanecem controversas.¹⁵⁻¹⁶ Na população pediátrica, as estimativas de prevalência de SLHIV variam de 17 a 84%, devido à ausência de critérios padronizados¹⁷⁻²¹ e à dinâmica do crescimento e das alterações corporais em crianças e adolescentes.^{7,8} O diagnóstico de alterações na distribuição de gordura corporal geralmente baseia-se na percepção do médico ou do paciente, e, eventualmente, em medidas de pregas cutâneas, tricipital e subescapular, ou circunferências corporais.^{10,21} Contudo, essas medidas antropométricas não possuem critérios padronizados de anormalidade que permitam o diagnóstico.

Este estudo avaliou crianças e adolescentes expostos verticalmente ao HIV para detectar alterações na distribuição de gordura corporal, segundo a percepção do médico, comparando essa percepção com medidas antropométricas específicas por área do corpo passíveis de comprometimento pela SLHIV.

Pacientes e Métodos

Delineamento e participantes

Esse estudo avaliou consecutivamente 55 crianças e adolescentes, com 3 a 19 anos, infectados pelo HIV e 59 controles, HIV negativos, emparelhados por frequência com os primeiros, segundo sexo e idade, sendo que os dois grupos foram expostos verticalmente ao HIV. Todas as crianças infectadas estavam recebendo HAART e eram acompanhadas no Serviço de Doenças Infecciosas, do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM). Os indivíduos do grupo controle eram parentes, principalmente irmãos dos infectados pelo HIV. Excluíram-se os indivíduos em uso corticoterapia por mais de 30 dias, e com idade inferior a três anos, pela impossibilidade técnica de verificar pregas cutâneas.

Procedimentos

Três médicos realizaram entrevistas utilizando questionário padronizado, medidas antropométricas e aferição da pressão arterial durante consulta de rotina para os infectados pelo HIV e em consulta agendada para tal para os não infectados. Foram investigadas características demográficas (idade, sexo, cor da pele), socioeconômicas (anos de escola, ser criança adotada) e variáveis relacionadas ao HIV (CD4, carga viral, uso de HAART). Peso e estatura foram aferidos em duplicata pelo mesmo observador, em balança eletrônica (Balança Personal 180. Filizola[®], São Paulo, Brasil) com altímetro; circunferências corporais (cintura, quadril, braço, pescoço e coxa) foram medidas com fita métrica inelástica e pregas cutâneas (bucal, infra-orbital, submandibular, abdominal, supra-ílica, tricípital, bicípital e subescapular) com plicômetro científico Cescorfi[®] (Cescorf Equipamentos Antropométricos, Porto Alegre, Brasil), também em duplicata. Pressão arterial, medida quatro vezes durante a entrevista, utilizando monitor OMRON CP-705 e manguitos apropriados, sendo empregada a média na análise dos dados.

Alterações na distribuição de gordura foram observadas através de inspeção em exame físico específico de áreas corporais: face, bochechas, pescoço, tórax, mamas, braços, antebraços, abdômen, cintura, coxas e pernas, assim como proeminência de veias, aumento de musculatura de extremidades superiores e inferiores. Também foi registrada a impressão geral do médico quanto à presença de lipodistrofia.

Avaliação laboratorial incluiu: colesterol total (CT) e fração de alta densidade (HDL), triglicérides (TG) e glicemia de jejum (GJ). A fração de baixa densidade (LDL) foi calculada.

Variáveis em estudo

Escolaridade foi determinada pelo número de anos completados na escola, sendo criada a variável defasagem escolar, categorizada em presente ou não, para crianças com oito anos ou mais quando havia pelo menos um ano de defasagem escolar. Crianças e adolescentes foram considerados adotados, quando não estavam sob cuidados de pelo menos um dos pais biológicos. Cor da pele foi referida pelo cuidador do paciente, e categorizada em brancos e não brancos. As variáveis antropométricas foram analisadas como variáveis contínuas e categorizadas segundo o percentil (P) extremo superior ou inferior vs. os demais: déficit de estatura para idade, de acordo com sexo, categorizada em $<P3$ vs. $\geq P3$ ²², índice de massa corpórea $\geq P97$ vs. $<P97$ ²², circunferência braquial $\geq P5$ vs. $<P5$ ²³, prega cutânea tricípital $\geq P15$ vs. $<P15$ ²³, prega cutânea subescapular $<P85$ vs. $\geq P85$ ²³, circunferência de pescoço

(pré-púbere e púbere: 29,0 e 32,5 para meninos; e 28,0 e 31,0 para meninas, respectivamente)²⁴, circunferência de cintura $<1,3$ ou $\geq 1,3$ DP, razão cintura-quadril $<2,0$ ou $\geq 2,0$ DP.²⁵

A percepção médica de alteração na distribuição de gordura foi categorizada por sinais de redução (atrofia) ou aumento (hipertrofia) de áreas corporais. Lipoatrofia foi determinada a partir da observação de diminuição de gordura na face, bochechas escavadas, diminuição de gordura nos braços, braços com aumento de musculabilidade, com veias proeminentes, redução de gordura no quadril, nas coxas ou nas pernas, aumento de musculabilidade ou veias proeminentes nas pernas. Avaliou-se lipo-hipertrofia por aumento de gordura no queixo, pescoço, tórax ou mamas, abdômen, presença de queixo duplo, giba, aparência de abdômen ser maior do que o normal. Lipodistrofia foi estabelecida pela presença de um ou mais sinais de lipoatrofia ou lipo-hipertrofia. Utilizou-se análise de confiabilidade, através do alfa de *Chronbach*, para estabelecer a consistência interna das variáveis que constituíram lipoatrofia, lipo-hipertrofia e lipodistrofia. Alteração na distribuição de gordura corporal foi categorizada pela presença de zero, um, dois ou pelo menos três sinais e, de acordo com área corporal, em central ou periférica.

As variáveis laboratoriais foram categorizadas: contagem de células CD4/linfócitos totais (\geq ou $<25\%$)²⁶, carga viral do HIV (\geq ou <50 cópias/mL)²⁶, CT (\geq ou <170 g/dL)²⁷, LDL (\geq ou <130 g/dL)²⁷, TG (\geq ou <130 g/dL)²⁷, HDL (\geq ou <45 g/dL)²⁷, GJ (\geq ou <100 g/dL).²⁷ As pressões sistólica e diastólica foram categorizadas de acordo com percentil 95.²⁸

Análise estatística e cálculo de tamanho de amostra

Os dados foram digitados em duplicata no programa *EpiData* (*EpiData Association*, versão 3.1, Odense, Dinamarca) para excluir erros de digitação. As análises foram conduzidas utilizando o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, versão 17.0, Chicago, IL, EUA). As características foram descritas através de média \pm desvio padrão (DP) ou frequências absoluta e percentual, sendo aplicada análise de variância ou teste do qui-quadrado de Pearson, ou o teste exato de Fisher. Utilizou-se alfa de Chronbach para avaliar consistência interna entre sinais de lipoatrofia, lipo-hipertrofia e lipodistrofia a partir da percepção do médico. Compararam-se percepções do médico com medidas antropométricas através do coeficiente *Kappa* e intervalo de confiança de 95% (IC95%), para determinar concordância além do acaso.

Regressão logística multinomial foi utilizada para cálculo de *odds ratio* (OR) e IC 95% para associação de infecção pelo HIV com um, dois, e três ou mais sinais de lipodistrofia, lipoatrofia e lipo-hipertrofia, sendo considerada categoria de referência nenhum sinal. Calculou-se a magnitude das associações sem ajustes para fatores de confusão e independentemente de idade e sexo dos participantes.

O cálculo do tamanho amostral foi realizado no módulo *StatCalc* do programa *Epinfo*, versão 3.5.1 (CDC, Atlanta, GA, EUA), a partir da estimativa de que 25% dos pacientes infectados pelo HIV apresentariam alteração na distribuição de gordura corporal²⁰, com uma razão de um paciente infectado para cada controle, sendo necessário estudar 94 indivíduos (47 pacientes em cada grupo de exposição), para detectar *odds ratio* de 3,2, com um nível de confiança de 95% e poder de 80%.

O estudo foi realizado em conformidade com as normas internacionais de ética da Declaração de Helsinque e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição. Os participantes aceitaram participar e os responsáveis legais assinaram consentimento livre e esclarecido.

Resultados

Todos os pacientes infectados pelo HIV, em acompanhamento no Serviço, com mais de três anos de idade foram incluídos. Controles não infectados foram selecionados entre filhos de mães infectadas pelo HIV através de amostra consecutiva.

A Tabela 1 apresenta características dos participantes, conforme o status de infecção pelo HIV. Observou-se que o grupo infectado era mais velho, apresentava defasagem escolar em maior proporção e maior razão cintura-quadril. Alterações metabólicas foram significativamente mais frequentes em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, em relação aos não infectados, exceto por HDL colesterol e glicemia de jejum, que não apresentaram diferenças estatisticamente significativas. Pressão arterial sistólica maior ou igual ao Percentil 95 foi mais frequente em participantes do grupo controle. Percentual de células CD4, em relação à contagem de linfócitos totais, foi normal em 51% dos pacientes, e carga viral foi inferior ao limite mínimo de detecção (50 cópias/mL) em 42% dos pacientes portadores do HIV .

Observa-se, na Tabela 2, que alguns sinais de lipoatrofia foram mais freqüentemente percebidos pelo médico em pacientes infectados pelo HIV, especialmente de diminuição de gordura corporal na face, braços e pernas, enquanto os sinais de lipo-hipertrofia detectados pelo aumento de gordura situaram-se predominantemente no abdômen.

A Figura 1 apresenta a média de pregas cutâneas bucal, infra-orbital e submandibular de acordo com sinais de lipoatrofia facial. Participantes com lipoatrofia apresentaram menores médias de prega bucal e submandibular, comparativamente aos sem lipoatrofia.

Na Tabela 3, verifica-se baixa concordância entre percepção de médico e medidas objetivas de diminuição ou aumento de gordura corporal.

A Tabela 4 apresenta as associações entre status do HIV e número de sinais de lipodistrofia, lipo-hipertrofia e lipoatrofia. Aumento no número de sinais de lipoatrofia e lipodistrofia acarretou elevação significativa de freqüência entre crianças e adolescentes infectados pelo HIV. Para lipo-hipertrofia não houve aumento correspondente a curva dose-resposta, sendo marcante apenas para dois ou mais sinais *versus* nenhum. Análise de confiabilidade detectou consistência aceitável para sinais de lipoatrofia ($\alpha=0,749$; IC95%: 0,672-0,813) identificados por bochechas escavadas, diminuição de gordura na face, nos braços, braços com aumento de musculabilidade, com veias proeminentes, diminuição de gordura nas coxas, nas pernas e pernas com aumento da musculabilidade. Para lipo-hipertrofia, a consistência interna entre giba, aumento de gordura tórax ou mamas, abdômen e aparência do abdome ser maior do que o normal foi questionável ($\alpha=0,645$; IC95%:0,526-0,741).

Observa-se, na Tabela 5, associação positiva entre status do HIV e o risco de lipodistrofia, lipo-hipertrofia e lipoatrofia. Comparativamente aos participantes sem nenhum sinal de distribuição anormal de gordura, os pacientes infectados pelo HIV apresentaram risco aumentou com maior número de sinais. Análises de regressão logística binária foram realizadas para controle de fatores de confusão, idade (meses) e sexo, mantendo-se as associações independentes entre status do HIV e presença de um ou mais sinais, ou mesmo, dois ou mais sinais de lipodistrofia, lipo-hipertrofia e lipoatrofia, com magnitudes equivalentes à regressão logística multinomial.

Discussão

Esse estudo identificou maior frequência de alterações na distribuição de gordura corporal, observada pelo médico, distúrbios metabólicos, assim como razão cintura-quadril alterada entre pacientes pediátricos infectados pelo HIV, em uso de HAART, do que em controles expostos verticalmente ao HIV, porém não portadores do vírus. Avaliação de lipodistrofia tem sido feita predominantemente em amostras não probabilísticas de pacientes infectados pelo HIV e nem sempre há grupo de comparação.^{17,29} Nesse estudo, o critério para escolha de um grupo de comparação foi ausência de infecção frente à exposição vertical ao HIV. As estimativas de frequência de sinais foram realizadas para todos os participantes e segundo a infecção pelo HIV, demonstrando a relevância do denominador.³⁰ A ausência clara de um denominador dificulta a comparação com outros estudos, assim como o critério para identificar lipodistrofia.

Entre potenciais explicações para sinais de lipodistrofia em crianças e adolescentes não infectados pelo HIV, destacam-se as dificuldades na detecção de lipodistrofia. O critério diagnóstico baseado em um^{12,18,20,31} e dois ou mais^{18,19} sinais clínicos de alteração na distribuição de gordura corporal acarreta prevalências que variam de 10% a 33%. A falta de padronização de sinais clínicos de lipodistrofia tem levado ao emprego da impressão concordante do médico e do paciente ou cuidador^{21,32}, aferição de pregas cutâneas^{10,12,21}, ou uso de métodos de imagem mais sofisticados^{17,33}.

A frequência de lipodistrofia detectada no presente estudo foi similar a 84% verificada em pacientes italianos (37 pacientes HIV positivos e 54 controles não HIV), cujo diagnóstico baseou-se em absorimetria por dupla emissão de raios X (DEXA)¹⁷. Nesse estudo, compararam-se medidas objetivas com a impressão médica, ambos potencialmente aplicáveis na prática clínica, diferentemente de métodos diagnósticos de custo elevado e acesso restrito, como DEXA, ressonância magnética ou tomografia computadorizada.³⁴ O emprego de métodos mais simples na prática clínica seria possível se houvesse sido determinada concordância aceitável. Contudo, os coeficientes *kappa* mostraram concordâncias muito baixas, sugerindo vieses de aferição na percepção médica,¹⁷ nos pontos de corte usados para detectar lipodistrofia^{10,12} através de pregas cutâneas e circunferências, ou mesmo na dificuldade de avaliar essas características em crianças e adolescentes^{7,8,10}.

A divergência entre a prevalência de RCQ alterada (mais freqüente em HIV positivos) e a prevalência de obesidade (maior em HIV negativos) sugere que para os primeiros RCQ pode ser especialmente útil na distinção entre obesidade e lipodistrofia. Estudo espanhol que avaliou 40 crianças lipodistróficas e presença de apoptose na biópsia de tecido adiposo subcutâneo demonstrou que praticamente todas as crianças apresentavam RCQ alterada.³⁵ Associação de infecção pelo HIV com um e três ou mais sinais de alteração na distribuição de gordura corporal, independentemente da idade, sugere a plausibilidade dos diagnósticos de lipodistrofia e lipoatrofia. As médias de pregas cutâneas bucal e submandibular, medidas independentemente da observação clínica de alteração de gordura corporal, confirmam a atrofia facial, assim como a observação de bochechas escavadas.

Os resultados do estudo devem ser considerados levando-se em conta suas potenciais limitações. O tamanho reduzido da amostra limitou o poder estatístico para detectar associações e a realização de análises multivariadas com maior número de fatores de confusão. Contudo, análise de regressão binária mostrou que as associações são independentes de sexo e idade. Além disso, a amostra foi composta por todos pacientes pediátricos portadores de infecção pelo HIV em acompanhamento no centro de referência, o único da região, que concentra casos de pelo menos 45 municípios, incluindo áreas urbanas e rurais. Além disso, deve-se destacar que os controles incluídos neste estudo permitem uma comparação poucas vezes descrita, uma vez que, presumivelmente, estão expostos às mesmas condições alimentares, ambientais e socioeconômicas dos pacientes infectados, por serem provenientes do mesmo grupo familiar. Dessa forma, pode-se inferir que as diferenças sejam atribuíveis à infecção pelo HIV e uso de terapia antirretroviral. Como todos os pacientes infectados pelo HIV faziam uso de HAART, esse resultado não permite discriminar se o efeito é decorrente da infecção ou da HAART.³³ Essa informação pode não ter utilidade prática uma vez que atualmente o uso de tratamento medicamentoso é altamente prevalente e não modificaria condutas.

Outro aspecto é que os médicos não estavam cegados para o status da infecção pelo HIV dos pacientes, o que pode ter aumentando a prevalência de sinais de alteração de distribuição de gordura. No entanto, a condição de aferidor de sinais simultaneamente a de médico assistente e prescritor de HAART inviabilizou o cegamento, motivo mais provável pelo qual outros estudos também não puderam implementá-lo.^{17,29}

Em conclusão, alterações na distribuição de gordura corporal, foram mais frequentemente percebidas pelos médicos em pacientes infectados pelo HIV em uso de HAART, mas também o foram em crianças e adolescentes HIV negativos. Como nesses participantes, alterações de gordura corporal seriam incomuns, seria esperada baixa concordância entre percepção médica e medidas objetivas como circunferências e pregas. Esse é um limitante importante do emprego de apenas um sinal clínico de lipodistrofia o qual não deveria ser recomendado para avaliar prevalência, determinar fatores de risco, avaliar intervenções preventivas e terapêuticas de lipodistrofia, em crianças e adolescentes portadores do HIV. O emprego de três sinais clínicos de lipodistrofia ou da associação de sinais clínicos e alterações antropométricas deve ser avaliado em estudos longitudinais e com maior número de participantes.

Agradecimentos

Os autores são gratos aos médicos, nutricionistas, funcionários e pacientes do Serviço de Doenças Infecciosas Pediátricas do Hospital Universitário de Santa Maria.

Conflito de interesses

Declaramos não haver conflitos de interesses.

Referências

1. Butler KM, Husson RN, Balis FM, et al. Dideoxyinosine in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991;324:137-44.
2. McKinney RE, Jr., Maha MA, Connor EM, et al. A multicenter trial of oral zidovudine in children with advanced human immunodeficiency virus disease. The Protocol 043 Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:1018-25.
3. Nachman SA, Lindsey JC, Moye J, et al. Growth of human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:352-7.
4. Lindsey JC, Malee KM, Brouwers P, Hughes MD. Neurodevelopmental functioning in HIV-infected infants and young children before and after the introduction of protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy. *Pediatrics* 2007;119:e681-93.
5. Storm DS, Boland MG, Gortmaker SL, et al. Protease inhibitor combination therapy, severity of illness, and quality of life among children with perinatally acquired HIV-1 infection. *Pediatrics* 2005;115:e173-82.
6. Van Dyke RB, Wang L, Williams PL. Toxicities associated with dual nucleoside reverse-transcriptase inhibitor regimens in HIV-infected children. *J Infect Dis* 2008;198:1599-608.
7. McComsey GA, Leonard E. Metabolic complications of HIV therapy in children. *AIDS* 2004;18:1753-68.
8. Leonard EG, McComsey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:77-84.
9. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:35-43.
10. Beregszaszi M, Dollfus C, Levine M, et al. Longitudinal evaluation and risk factors of lipodystrophy and associated metabolic changes in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:161-8.
11. Rosso R, Parodi A, d'Annunzio G, et al. Evaluation of insulin resistance in a cohort of HIV-infected youth. *Eur J Endocrinol* 2007;157:655-9.
12. Jaquet D, Levine M, Ortega-Rodriguez E, et al. Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected children. *AIDS* 2000;14:2123-8.
13. Farley J, Gona P, Crain M, et al. Prevalence of elevated cholesterol and associated risk factors among perinatally HIV-infected children (4-19 years old) in Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219C. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:480-7.

14. Cheseaux JJ, Jotterand V, Aebi C, et al. Hyperlipidemia in HIV-infected children treated with protease inhibitors: relevance for cardiovascular diseases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:288-93.
15. Bockhorst JL, Ksseiry I, Toye M, et al. Evidence of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome in children treated with protease inhibitors. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:463-5.
16. Valente AM, Reis AF, Machado DM, Succi RC, Chacra AR. [Metabolic alterations in HIV-associated lipodystrophy syndrome]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49:871-81.
17. Vigano A, Mora S, Testolin C, et al. Increased lipodystrophy is associated with increased exposure to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:482-9.
18. Sanchez Torres AM, Munoz Muniz R, Madero R, Borque C, Garcia-Miguel MJ, De Jose Gomez MI. Prevalence of fat redistribution and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected children. *Eur J Pediatr* 2005;164:271-6.
19. Ene L, Goetghebuer T, Hainaut M, Peltier A, Toppet V, Levy J. Prevalence of lipodystrophy in HIV-infected children: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr* 2007;166:13-21.
20. European Paediatric Group of Lipodystrophy. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS* 2004;18:1443-51.
21. Werner ML, Pone MV, Fonseca VM, Chaves CR. Lipodystrophy syndrome and cardiovascular risk factors in children and adolescents infected with HIV/AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. *J Pediatr (Rio J)* 2010;86:27-32.
22. Enrolment and baseline characteristics in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:7-15.
23. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2540-5.
24. Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Kendirci M. Neck circumference: an additional tool of screening overweight and obesity in childhood. *Eur J Pediatr* 2010;169:733-9.
25. Fredriks AM, van Buuren S, Fekkes M, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Are age references for waist circumference, hip circumference and waist-hip ratio in Dutch children useful in clinical practice? *Eur J Pediatr* 2005;164:216-22.
26. Brasil, Ministério da Saúde. Recomendações para terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV. 2009:200.
27. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq Bras Cardiol* 2005;85:3-36.

28. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
29. Aldrovandi GM, Lindsey JC, Jacobson DL, et al. Morphologic and metabolic abnormalities in vertically HIV-infected children and youth. *AIDS* 2009;23:661-72.
30. Victora CG. What's the denominator? *Lancet* 1993;342:97-9.
31. Taylor P, Worrell C, Steinberg SM, et al. Natural history of lipid abnormalities and fat redistribution among human immunodeficiency virus-infected children receiving long-term, protease inhibitor-containing, highly active antiretroviral therapy regimens. *Pediatrics* 2004;114:e235-42.
32. Cabrero E, Griffa L, Burgos A. Prevalence and impact of body physical changes in HIV patients treated with highly active antiretroviral therapy: results from a study on patient and physician perceptions. *AIDS Patient Care STDs* 2010;24:5-15.
33. Brambilla P, Bricalli D, Sala N, et al. Highly active antiretroviral-treated HIV-infected children show fat distribution changes even in absence of lipodystrophy. *AIDS* 2001;15:2415-22.
34. Sociedade Brasileira de Pediatria. Avaliação nutricional da criança e do adolescente. 2009:112.
35. Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM, Francia E, Lagarda E, Sarnat MA, et al. Subcutaneous adipocyte apoptosis in HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy. *AIDS*. 1999 Nov 12;13(16):2261-7.

Tabela 1. Características de crianças HIV positivas e negativas [n (%) ou média ±DP]

	HIV + (n=55)	HIV – (n=59)	Valor P
Sexo (masculino)	25 (45)	18 (31)	0,1
Idade (anos)	10.4 ± 3.0	8.5 ± 3.6	0,003
Cor branca	27 (49)	24 (41)	0,4
Defasagem escolar >1ano *	26/42 (62)	9/29 (31)	0,01
Criança adotada	20 (36)	13 (22)	0,9
Déficit estatura para idade (< 3 percentil)**	14 (26)	9 (15)	0,2
IMC para idade (≥ percentil 97) **	2 (4)	8 (14)	0,06
Circunferência do braço (< percentil 5)	10 (18)	11 (19)	0,9
Circunferência do pescoço***	8/52 (15)	12/41 (29)	0,1
Circunferência da cintura (≥1.3 DP da média)	9 (16)	16 (27)	0,2
Razão cintura-quadril (≥2 DP)	15 (27)	4 (7)	0,003
Prega cutânea tricípital (<P15)	20 (36)	15 (25)	0,2
Prega cutânea subescapular (≥P85)	3 (6)	9 (15)	0,09
Colesterol total ≥170 mg/dL****	26 (47)	12 (20)	0,002
Colesterol LDL ≥130 mg/dL ****	10 (18)	2 (3)	0,01
Colesterol HDL < 45 mg/dL****	29 (53)	23 (39)	0,14
Triglicerídeos ≥130 mg/dL****	16 (29)	4 (7)	0,002
Glicemia de jejum < 100 mg/dL	51 (93)	56 (95)	0,6
Pressão arterial sistólica (≥P95)*****	4 (7)	13 (22)	0,03
Pressão arterial diastólica (≥P95)*****	4 (7)	4 (7)	0,6
CD4 percentual (≥25%)	28 (51)	-	-
Carga viral (<50 copies/ml)	23 (42)	-	-

DP, desvio padrão

* Somente para crianças ≥8 anos de idade (n=71)

** *The WHO Child Growth Standards*, 2007.

*** Pontos de corte definido por curva ROC, usando sobrepeso como teste de referência (n=93).

**** I Diretriz Brasileira de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência, 2005.

***** *The Fourth Report on the Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents*, 2005.

Tabela 2. Percepção de distribuição anormal de gordura corporal pelo médico [n (%)]

	HIV + (n=55)	HIV – (n=59)	Valor P*
Gordura da face diminuída‡	10 (18)	2 (3)	0,01
Bochechas escavadas‡	8 (15)	1 (2)	0,01
Diminuição de gordura em braços‡	17 (31)	9 (15)	0,05
Braços com aumento de musculidade‡	8 (15)	5 (9)	0,3
Braços com veias proeminentes‡	5 (9)	2 (3)	0,2
Diminuição de gordura no quadril	8 (15)	6 (10)	0,5
Diminuição de gordura em coxas‡	8 (15)	5 (9)	0,3
Diminuição de gordura em pernas‡	11 (20)	5 (9)	0,08
Pernas com aumento de musculidade‡	10 (18)	0	<0,001**
Pernas com veias proeminentes	1 (2)	1 (2)	0,9
Aumento de gordura no queixo	6 (11)	7 (12)	0,9
Presença de queixo duplo	4 (7)	4 (7)	0,9
Aumento de gordura no pescoço	3 (6)	2 (3)	0,6
Presença de giba‡	3 (6)	0	0,1**
Aumento de gordura em tórax ou mamas‡	5 (9)	10 (17)	0,2
Aumento de gordura no abdômen‡	35 (64)	21 (36)	0,003
Abdome parece maior do que o normal‡	30 (55)	19 (32)	0,02

*Teste qui-quadrado; ** Teste exato de Fisher

‡ Sinais de lipoatrofia do Coeficiente de Chronbach

‡ Sinais de lipo-hipertrofia do Coeficiente de Chronbach

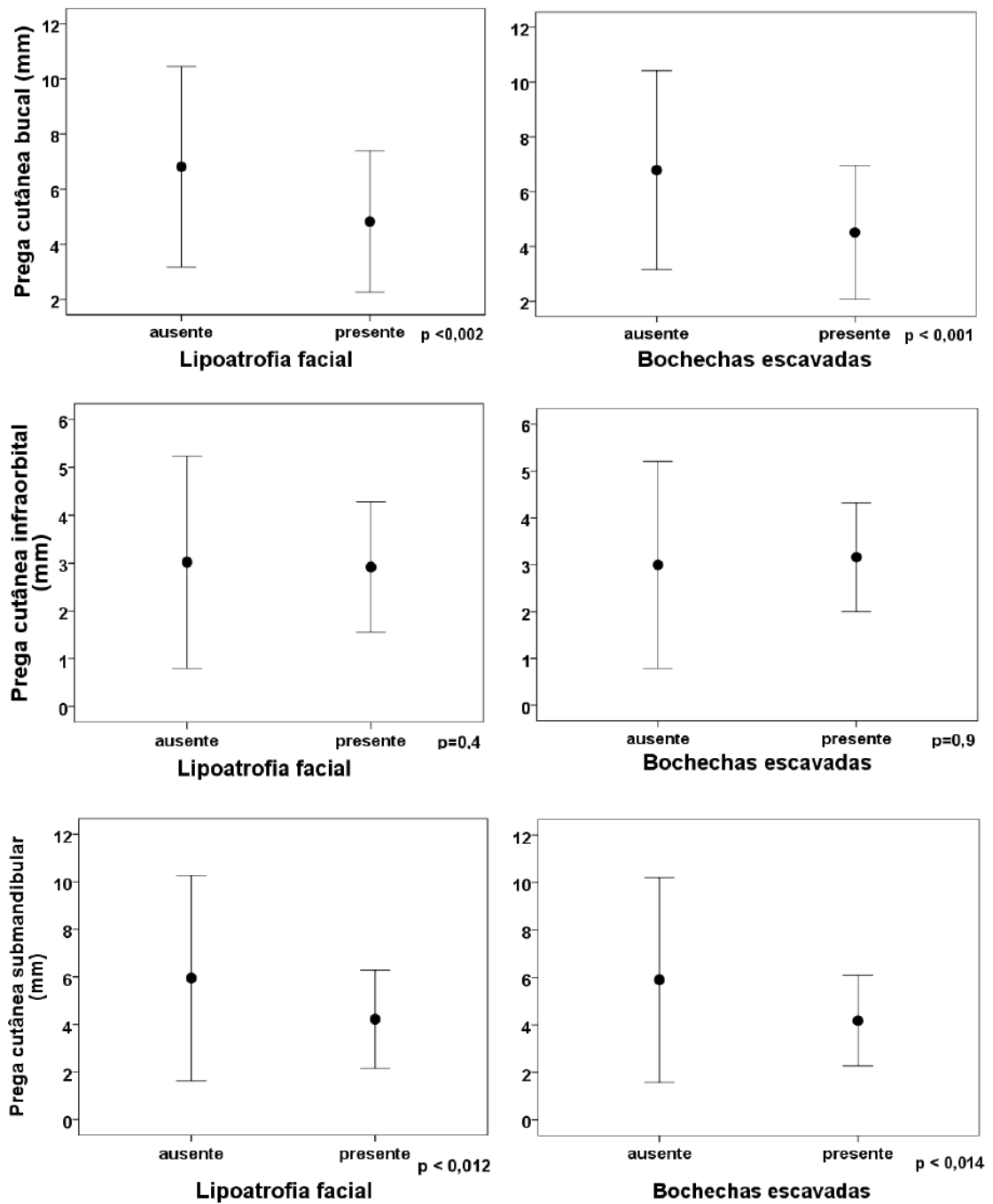


FIG 1. Percepções médicas em comparação às pregas cutâneas de face (média \pm 2 DP) (n=114)
 DP = desvio padrão

Tabela 3. Concordância além do acaso entre percepção médica e medidas antropométricas de áreas corporais [n (%)] e Kappa (IC 95%)

Medidas antropométricas		Percepções médicas		Kappa (IC95%)
		Circunferência de cintura		
		Normal	Aumentada	
Circunferência de cintura	< 2 DP da média	64 (72)	25 (28)	0,28 (0,15 – 0,4)
	≥ 2 DP da média	11 (44)	14 (56)	
		Gordura no pescoço		
		Normal	Aumentado	
Circunferência de pescoço*	Normal	72 (99)	1 (1)	0,14 (0,07 – 0,2)
	Aumentado	17 (85)	3 (15)	
		Gordura no tórax		
		Normal	Aumentado	
Prega cutânea subescapular	< P85	92 (90)	10 (10)	0,31 (0,2 – 0,4)
	≥ P85	7 (59)	5 (41)	
		Gordura nos braços		
		Normal	Diminuída	
Circunferência do braço	≥ P5	77 (83)	16 (17)	0,31 (0,2 – 0,4)
	< P5	11 (52)	10 (48)	
		Gordura nos braços		
		Normal	Diminuída	
Área gordurosa do braço	≥ P5	75 (83)	15 (17)	0,29 (0,17 – 0,4)
	< P5	13 (54)	11 (46)	

*Análise através de curva ROC (n=93)²⁴

IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Tabela 4. Detecção de lipoatrofia, lipo-hipertrofia e lipodistrofia pelo médico segundo status do HIV [n (%)]

	HIV + (n=55)	HIV – (n=59)	Valor P*
Sinais de lipodistrofia			0,003
0	7 (12,7)	25 (42,4)	
1	6 (10,9)	8 (13,6)	
2	18 (32,7)	11 (18,6)	
≥3	24 (43,6)	15 (25,4)	
Sinais de lipo-hipertrofia			0,009
0	17 (30,9)	35 (59,3)	
1	8 (14,5)	6 (10,2)	
≥2	30 (54,5)	18 (30,5)	
Sinais de lipoatrofia			0,03
0	27 (49,1)	44 (74,6)	
1	7 (12,7)	6 (10,2)	
2	10 (18,2)	5 (8,5)	
≥3	11 (20,0)	4 (6,8)	

Tabela 5. Associação entre infecção pelo HIV e um, dois ou três sinais de lipodistrofia, lipoatrofia e lipohipertrofia em análise de regressão logística multinomial (n=114)

	1	2	3	Valor P global
OR (IC 95%)* para lipodistrofia				
HIV negativo	1,0	1,0	1,0	
HIV positive	2,7 (0,7-10,3)	5,8 (1,9-18,0)	5,7 (2,0-16,5)	
Valor P	0,2	0,002	0,001	0,002
OR (IC 95%)* para lipo-hipertrofia				
HIV negativo	1,0	1,0**	-	
HIV positive	2,7 (0,8-9,2)	3,4 (1,5-7,8)		
Valor P	0,1	0,003		0,008
OR (IC 95%)* para lipoatrofia				
HIV negativo	1,0	1,0	1,0	
HIV positive	1,9 (0,6-6,3)	3,3 (1,01-10,6)	4,5 (1,3-15,5)	
Valor P	0,3	0,049	0,02	0,027

* *Odds ratio* (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC95%), usando nenhum sinal como categoria de referência

** *Odds ratio* para dois ou mais sinais de lipo-hipertrofia

8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo foram descritas frequências e verificados fatores associados às alterações de distribuição de gordura corporal em crianças e adolescentes expostos à transmissão vertical do HIV, atendidos em um dos maiores serviços de atendimento pediátrico de HIV/AIDS do Rio Grande do Sul. Os pacientes infectados constituem uma população em risco de efeitos adversos decorrentes de terapia medicamentosa altamente potente.

Os resultados descritos mostraram altas frequências de alterações na distribuição de gordura corporal nos grupos, especialmente em pacientes infectados pelo HIV. Isso demonstra que aspectos diagnósticos vistos sob diferentes perspectivas podem produzir taxas de prevalência variáveis em regiões distintas do mundo, e mesmo no Brasil. Avaliar um conjunto de informações como percepções e dados antropométricos, deve contribuir para melhor caracterizar lipodistrofia e para definição mais objetiva, e assim permitir que intervenções assistenciais possam prevenir sua ocorrência na população em risco.

Medidas antropométricas podem contribuir para tornar mais objetiva as categorias lipoatrofia e lipo-hipertrofia, porém grande parte de circunferências e pregas cutâneas não apresentam valores de referência na população pediátrica.

As alternativas terapêuticas para lipodistrofia são limitadas, de alto custo e de difícil acesso para pacientes com HIV/AIDS, acompanhados em serviços públicos. Avaliações subjetivas dificultam o seu diagnóstico precoce, impedindo intervenções e conhecimento de sua real prevalência em nosso meio. Futuros estudos, com maior número de participantes, são necessários para determinar valores de referência para medidas antropométricas, permitindo definir critérios mais precisos para o diagnóstico da síndrome de lipodistrofia em crianças e adolescentes infectados pelo HIV.

ANEXO B

APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA - UNIFRA



MINISTÉRIO DA SAÚDE – CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
 COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA – CONEP/MS
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – UNIFRA
 REGISTRO NA CONEP Nº 1246
 REGISTRO CEP/UNIFRA: 363.2008-2

I – IDENTIFICAÇÃO:

Título do Protocolo: Síndrome Lipodistrófica em crianças e adolescentes HIV positivo com e sem uso de HAART
 Pesquisador responsável: Vanessa Ramos Kirsten
 Instituição: Centro Universitário Franciscano/UNIFRA
 Área Temática: Nutrição
 Data de Entrada: 23.12.08

II – OBJETIVO

Objetivo geral: Verificar a presença de síndrome lipodistrófica em crianças e adolescentes HIV/AIDS com e sem o uso de terapia antiretroviral de alta atividade.

Objetivos específicos:

- Verificar perfil lipídico em crianças e adolescentes soropositivos;
- Verificar alterações glicêmicas em crianças e adolescentes soropositivos;
- Avaliar Risco de Doença Cardiovascular em crianças e adolescentes soropositivos;
- Verificar existência de lipodistrofia em crianças e adolescentes soropositivos.
- Verificar a prevalência de obesidade e risco de obesidade em crianças e adolescentes soropositivos.

III – JUSTIFICATIVAS

O avanço das pesquisas sobre AIDS contribuiu para o surgimento de drogas que agissem de forma eficaz no controle da doença, controlando os efeitos causados pelo vírus, surgiram então os antiretrovirais de alta potência (*Highly Active Antiretroviral Therapy* - HAART). Observou-se através dessa terapia um profundo impacto na evolução da doença tanto nos adultos quanto nas crianças. O emprego de combinações terapêuticas promoveu uma importante melhora na sobrevivência e na qualidade de vida dos pacientes soropositivos. No entanto, observaram-se após a inserção desta terapia nesses pacientes, alterações metabólicas importantes como dislipidemias, resistência insulínica, hiperglicemia e redistribuição da gordura corporal, o que em conjunto é foi denominado como síndrome lipodistrófica. Recentemente tem se notado um grande número de crianças e adolescentes soropositivos apresentado as mesmas alterações metabólicas. Contudo os estudos realizados até momento não mostram consenso em relação à etiologia destas alterações, se seriam efeitos da terapia antiretroviral ou do próprio vírus. Este incerteza dificulta o trabalho dos profissionais da saúde quanto a busca um tratamento adequado para estas alterações.

IV – SUMÁRIO

Metodologia: É um estudo transversal que será realizada com os pacientes HIV/AIDS do Ambulatório de doenças pediátricas em doenças infecciosas do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), Rio Grande do Sul. Serão seguidos os seguintes critérios de inclusão: Ser classificado como portador de HIV/AIDS; Ter entre 3 e 19 anos de idade; Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Os critérios de exclusão serão: Pacientes em tratamento com HAART há menos de três meses; Crianças e adolescentes HIV/AIDS que estejam internadas no hospital; Crianças e adolescentes com diabetes antes do início da pesquisa.

O estudo será aplicado no próprio ambulatório do HUSM, antes da consulta pediátrica de rotina, no período de janeiro a maio de 2009. Os níveis de colesterol total menores que 150 mg/dL são considerados desejáveis, valores entre 150 e 169 mg/dL, limítrofe e maiores ou igual a 170 mg/dL aumentados. Os níveis de LDL desejáveis são os menores de 100mg/dL, limítrofe entre 100mg/dL e 169mg/dL e aumentados são maiores ou igual a 130 mg/dL. Em relação ao HDL os valores desejáveis são os maiores ou iguais a 45 mg/dL. Triglicérides desejáveis seriam os valores menores que 100mg/dL, limítrofe entre 100 e 129 mg/dL e aumentados seriam maiores ou iguais a 130 mg/dL. Glicemia de jejum menor que 126 mg/dL.

A pressão arterial será verificada pela pesquisadora e classificadas de acordo com a V Diretriz de Hipertensão Arterial (2006) da Sociedade Brasileira de Cardiologia. O método mais utilizado para medida da pressão arterial na prática clínica é o indireto, com técnica auscultatória e esfigmomanômetro de coluna de mercúrio ou aneróide, ambos calibrados. A medida da pressão arterial na posição sentada, com manguitos de tamanho adequado à circunferência do braço. Para crianças e adolescentes considera-se os valores abaixo do percentil 90 como normotensão, desde que inferiores a 120/80 mmHg; entre os percentis 90 e 95, como limítrofe 5, e igual ou superior ao percentil 95, como hipertensão arterial, salientando-se que qualquer valor igual ou superior a 120/80 mmHg em adolescentes, mesmo que inferior ao percentil 95, deve ser considerado limítrofe.

A medição da circunferência da cintura será feita com o indivíduo em pé, usando roupas finas e ao final da expiração. Será utilizada uma fita métrica não extensível, onde a fita irá circundar o corpo do indivíduo no ponto médio entre a última costela e a crista e a crista ilíaca Antero – superior em posição horizontal. A classificação será baseada em estudo de Fernandez (2007).

A verificação da presença de lipodistrofia será feita por exame físico, onde a pesquisadora irá observar existência de alterações corporais os pacientes e também através de um questionário, elaborado pela pesquisadora, que será aplicado com os responsáveis. (APÊNDICE C). Os dados serão classificados de acordo com a presença ou não de alterações corporais.

A prevalência de obesidade será avaliada através da verificação do perfil nutricional de cada paciente. Na avaliação antropométrica serão avaliadas as medições de peso e estatura. O peso será mensurado em uma balança, descalço e com roupas leves. A estatura será verificada através de uma fita métrica inelástica afixada na parede a 50 cm do chão, pé, no centro da base da balança, descalço, com os calcanhares unidos, costas retas e braços estendidos ao longo do corpo. As crianças e os adolescentes e serão onde o indivíduo deverá ficar em pé, descalço de acordo com as tabelas do Ministério da Saúde (2008).

Outros métodos mais precisos para avaliar composição corporal se restringem a centros especializados de pesquisa devido ao alto custo (Tomografia computadorizada, bioimpedância elétrica, imagem de ressonância magnética, entre outros).

O projeto será aplicado após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro Universitário Franciscano e assinatura do termo de aceite pelo Hospital Universitário de Santa Maria (APÊNDICE A) seguindo todos os preceitos éticos preconizados na resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta a ética em pesquisa com seres humanos.

Os responsáveis serão informados do estudo, convidados participar por meio de um termo de consentimento livre esclarecido para que assim seja lido e assinado (APÊNDICE B).

A análise dos dados será através de estatística descritiva simples (média, desvio padrão e porcentagem).

Para a comparação dos grupos (Com e sem HAART) será utilizado o teste t de student para variáveis contínuas e o qui-quadrado (X²) para variáveis categóricas.

Serão considerados diferentes estatisticamente, quando o valor p maior que 0,05. O software utilizado será o SPSS versão 15.0.

Orçamento detalhado: O projeto apresenta descrição detalhada das despesas deste estudo, e ficará sob a responsabilidade do pesquisador.

Cronograma: O projeto será realizado no período de janeiro a abril de 2009.

Curriculo do pesquisador: O curriculo do pesquisador encontra-se disponível on line no site do CNPq/lattes.

V – PARECER - 2

O projeto de pesquisa apresentado "Síndrome Lipodistrófica em crianças e adolescentes HIV positivo com e sem uso de HAART", encontra-se em conformidade quanto aos aspectos formais de uma pesquisa científica e de grande relevância científica para a área temática. Em anexo, ao protocolo da pesquisa constam: Autorização do Departamento de Ensino, Pesquisa e Extensão (DEPE) do Hospital Universitário de Santa Maria, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE e instrumento para a coleta dos dados da pesquisa. Quanto aos aspectos éticos, o presente projeto está em conformidade com a Resolução 196/96 CNS, apresenta Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) com os requisitos exigidos, quando a pesquisa envolve seres humanos, este descreve claramente os benefícios da pesquisa e garante o direito de preservação da liberdade, privacidade, segurança e sigilo das informações obtidas junto aos sujeitos participantes da pesquisa.

SITUAÇÃO: APROVADO


Santa Maria, 31 de março de 2009.

Marcos Alexandre Alves
 Prof. Marcos Alexandre Alves
 Coord. do Comitê de Ética em Pesquisa
 FRANCISCANO

Rua dos Andradas, 1614 CEP 97.010-032 – Santa Maria/RS
 Fone: 55 3220 1200 cep@unifra.br

ANEXO C

APROVAÇÃO DIREÇÃO DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO – HUSM


MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA
DIREÇÃO DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO

Protocolo de Registro, Acompanhamento de Projetos e Autorização Institucional

Nº Inscrição DEPE: 009/2009 Data: 10/03/2009

Responsável: Fábio Lopes Pedro Função: Médico


CPF: 804961720-34 SIAPE: 1441679 Telefone: (55) 32208536

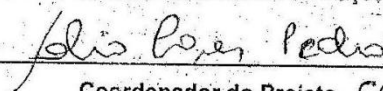
Unidade/Curso: Ambulatório de Doenças Infecciosas pediátricas

Título: Síndrome febril em crianças e adolescentes HIV positivos com e sem uso de HAART

Ensino Pesquisa Extensão Prospectivo Retrospectivo

Declaro ter conhecimento das resoluções nº 196/96 e nº 251/97 do Conselho Nacional de Saúde e que este projeto não está em desacordo com nenhum dos itens destas resoluções.


 MD Fábio Lopes Pedro
 Infectologista Adulto e Pediátrico
 CRM 28011


 Coordenador do Projeto CIAA/HUSM

Sectores Envolvidos
infectologia pediátrica

Aprovação do Responsável
 MD Fábio Lopes Pedro
 Infectologista Adulto e Pediátrico
 CRM 28011

Parecer Ético - CCS

Parecer - DEPE
Aprovado

Concluído Data: 11/03/09 Desistiu

Tema Livre Publicado Local Estadual Nacional Internacional

O presente registro não contempla alocação de recursos porventura solicitados.

DEPE
 Direção de Ensino, Pesquisa e Extensão
 Secretária