

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Silvia de Andrade Carneiro

**FREQUÊNCIA DE LIPODISTROFIA E DE ALTERAÇÃO NA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE
CRIANÇAS E ADOLESCENTES INFECTADOS VERTICALMENTE PELO HIV**

Belo Horizonte

Minas Gerais - Brasil

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Sílvia de Andrade Carneiro

**FREQUÊNCIA DE LIPODISTROFIA E DE ALTERAÇÃO NA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE
CRIANÇAS E ADOLESCENTES INFECTADOS VERTICALMENTE PELO HIV**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.
Nível: Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Jorge Andrade Pinto

Belo Horizonte

Minas Gerais - Brasil

2016

C289f Carneiro, Sílvia de Andrade.
Frequência de lipodistrofia e de alteração na densidade mineral óssea de crianças e adolescentes infectados verticalmente pelo HIV [manuscrito]. / Sílvia de Andrade Carneiro. - - Belo Horizonte: 2016.
117f.: il.
Orientador: Jorge Andrade Pinto.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Infecções por HIV. 2. Terapia Antirretroviral de Alta Atividade. 3. Lipodistrofia. 4. Densitometria. 5. Densidade Óssea. 6. Criança. 7. Adolescente. 8. Dissertações Acadêmicas. I. Pinto, Jorge Andrade. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.
NLM: WC 503

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca J. Baeta Vianna – Campus Saúde UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Prof. Jaime Arturo Ramíres

Reitor

Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Profa. Adelina Martha Reis

Pró-Reitora de Pesquisa

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Diretor da Faculdade de Medicina

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Coordenador

Prof. Jorge Andrade Pinto

Subcoordenador

MEMBROS

Profa. Ana Cristina Simões e Silva – Titular

Prof. Leandro Fernandes Malloy Diniz - Suplente

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira - Titular

Profa. Eleonora Moreira Lima - Suplente

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira - Titular

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina - Suplente

Prof. Jorge Andrade Pinto - Titular

Profa. Helena Maria Gonçalves Becker – Suplente

Profa. Juliana Gurgel – Titular

Profa. Ivani Novato Silva - Suplente

Profa. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana – Titular

Profa. Luana Caroline dos Santos - Suplente

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro – Titular

Prof. Marcos José Burle de Aguiar - Suplente

Profa. Roberta Maia de Castro Romanelli – Titular

Profa. Débora Marques de Miranda - Suplente

“Dê-me, Senhor, agudeza para entender, capacidade para reter, método e faculdade para aprender, sutileza para interpretar, graça e abundância para falar.

Dê-me, Senhor, acerto ao começar, direção ao progredir e perfeição ao concluir.”

(São Tomás de Aquino)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, em primeiro lugar, fonte e início de tudo. Agradeço pela vida.

Agradeço ao meu orientador, o Prof. Jorge, pela oportunidade de fazer parte do Grupo de AIDS Materno-Infantil e por ter me inserido neste inebriante mundo da pesquisa clínica.

Às professoras Flávia Faleiro e Adriana Kakehasi pela gentileza e atenção que sempre demonstraram, e por aceitarem fazer parte desta banca.

À Marcelle, pelo incentivo, apoio e disponibilidade durante esta jornada. Sua amizade (regada a pasteis e brigadeiro) foi muito importante na conclusão deste trabalho.

Aos acadêmicos, especialmente ao Paulo, imprescindíveis durante a montagem do banco de dados, trabalho este realizado com dedicação, empenho e responsabilidade.

Aos amigos e colegas da DIP-Faculdade de Medicina e do CTR Orestes Diniz, pelo apoio e contribuição durante toda a minha formação profissional, e pelo carinho doado aos pacientes e suas famílias.

Enfim, agradeço a toda a minha família e amigos, pelo carinho e apoio de sempre, especialmente ao João e ao José, meus dois amores. Obrigada pela paciência e compreensão, principalmente nesta fase final. Vocês são os maiores incentivos na busca de meu crescimento pessoal e profissional.

RESUMO

O uso da terapia antirretroviral combinada (TARV) reduziu a mortalidade e morbidade associadas à infecção pelo HIV. Complicações não infecciosas tornaram-se cada vez mais evidentes. As alterações metabólicas, tais como dislipidemia, resistência à insulina, acidose láctica, além de alteração da redistribuição da gordura corporal e do metabolismo ósseo constituem as principais causas de morbidade associada ao uso prolongado da TARV. A absorciometria por emissão de raio-X de dupla energia (DXA) é uma técnica confiável para medir a densidade mineral óssea (DMO) e composição dos tecidos moles. Poucos estudos até agora avaliaram a composição corporal pela DXA em crianças HIV-infectadas.

Objetivo: Determinar a frequência e fatores associados à lipodistrofia e baixa DMO em crianças infectadas verticalmente pelo HIV.

Métodos: Estudo transversal com 105 crianças e adolescentes HIV-infectadas com idades entre 10 e 25 anos, atendidas em um Centro de Referência em DIP, em Belo Horizonte/MG, no período de Abril de 2012 a Dezembro de 2014. Lipodistrofia foi avaliada clinicamente por achados físicos de lipohipertrofia central e/ou lipoatrofia periférica. Baixa DMO foi definida pelo DXA como DMO de coluna lombar e/ou corpo total com Z-score ≤ -2 , ajustado para idade, sexo e raça. A frequência de lipodistrofia e de baixa DMO foram calculados. Análise univariada seguida da multivariada para fatores associados à lipodistrofia e baixa DMO foram realizadas.

Resultados: A mediana de idade dos participantes foi de 15,3 anos (IRQ25-75%: 13,3-17,5) e a duração média da terapia antirretroviral foi de 12,1 anos (IRQ25-75%: 10,1-14,2). A frequência de lipodistrofia foi de 18,9% (IC95%: 9,9-31,4%). Lipoatrofia periférica ocorreu em 12% dos sujeitos, lipohipertrofia central em 5,2% e lipodistrofia mista em 1,7%. Na análise multivariada, o estado nutricional e uso de estavudina foram associados com risco de lipodistrofia ($p < 0,05$). A razão entre o percentual de gordura do tronco sobre o percentual de gordura dos membros inferiores (*Fat mass ratio*), calculado pelo DXA, mostrou uma correlação significativa com lipodistrofia (OR: 36,1; IC95%: 1,9-673,8; $p = 0,016$). Circunferência braço direito no percentil menor ou igual a 5% ajustada por idade e sexo e circunferência da cintura no percentil maior ou igual a 90% ajustada por idade e sexo tiveram correlação positiva com a presença de lipodistrofia. A frequência de baixa DMO de coluna lombar e/ou corpo total foi de 26,2% (IC95%: 18,0-35,8%). Os fatores associados à baixa DMO foram o estado nutricional e uso de lopinavir/ritonavir ($p < 0,05$), na análise multivariada. Não foi encontrada associação entre baixa DMO e lipodistrofia.

Conclusão: A frequência de lipodistrofia e baixa DMO é alta entre crianças e adolescentes HIV-infectados. Os dados deste trabalho sugerem a importância do acompanhamento clínico contínuo das crianças em uso de TARV e a necessidade da avaliação periódica da DMO em pacientes HIV-infectados e assinala a importância de melhorar o acesso ao DXA nos serviços de saúde pública do Brasil.

Palavras-chave: lipodistrofia, densidade mineral óssea, densitometria, HIV/AIDS, criança e adolescente, terapia antirretroviral

ABSTRACT

The use of combination antiretroviral therapy (ART) reduced the mortality and morbidity associated with HIV infection. Noninfectious complications of HIV infection and ART have become increasingly evident. Metabolic disorders such as dyslipidemia, insulin resistance, lactic acidosis and change in the body fat redistribution and bone metabolism are the main causes of morbidity associated with prolonged use of HAART. Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) is a reliable technique for measuring bone mineral density (BMD) and soft tissue composition. Few studies have thus far assessed body composition by DXA in children with HIV.

Objective: Determine the frequency and factors associated with lipodystrophy and low BMD among vertically HIV-infected children.

Methods: A cross-sectional study of 105 HIV infected children and adolescents aged 10 to 25 years, attended at a Reference Center in DIP, in Belo Horizonte / MG, from April 2012 to December 2014. Lipodystrophy was assessed clinically by physical findings of central lipohypertrophy and/or peripheral lipoatrophy. Low BMD was defined by DXA as BMD for whole body and/or spine Z-score that is less than or equal to -2, adjusted for age, gender and race. The proportion of children with lipodystrophy and low BMD was calculated. Univariate analyzes followed by the multivariate analysis for factors associated with lipodystrophy and low BMD were performed.

Results: The median age of the participants was 15.3 years (IRQ25-75%: 13.3-17.5) and median duration of antiretroviral therapy was 12.05 years (IRQ25-75%: 10.1 – 14.2). The

frequency of lipodystrophy was 18.9% (IC95%: 9,9-31,4%). Peripheral lipodystrophy occurred in 12% of the subjects, central lipohypertrophy in 5.2% and mixed lipodystrophy in 1.7%. In multivariate analysis, nutritional state and use of stavudine were associated with risk of lipodystrophy ($p < 0.05$). *Fat mass ratio* (ratio of percent trunk fat mass to percent lower limb fat mass) by DXA showed a significant correlation with lipodystrophy (OR: 36.1; 95% CI: 1.9-67.3.8; $p = 0.016$). Right arm circumference at the 5% or less percentile adjusted for age and gender and waist circumference at the 90% or greater percentile adjusted for age and sex had a positive correlation with the presence of lipodystrophy. The frequency of low spine or whole body BMD was 26.2% (IC95%: 18.0 – 35.8%). The factors associated with low BMD were the nutritional status and use of lopinavir / ritonavir ($p < 0.05$) in the multivariate analysis. No association was observed between low BMD and lipodystrophy.

Conclusion: The frequency of lipodystrophy and low BMD is high among HIV-infected children and adolescents. The data from this study underline the importance of continuous surveillance of children using HAART and the necessity for periodic evaluation of BMD in HIV-infected patients and the importance of improving access to DXA in public health services in Brazil.

Keywords: lipodystrophy, bone mineral density, densitometry, HIV/AIDS, child and adolescent, antiretroviral therapy.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estudos sobre lipodistrofia e alteração da distribuição da gordura corporal em pacientes HIV-infectados, no período de 2000 a 2015	página 49
Tabela 2 – Estudos sobre baixa densidade mineral óssea em pacientes HIV-infectados, no período de 2004 a 2013.....	página 54
Tabela 3 – Características das 105 crianças e adolescentes HIV-infectadas admitidas no estudo	página 85
Tabela 4 – Características das crianças e adolescentes HIV-infectadas de acordo com as características clínicas de lipodistrofia	página 87
Tabela 5 – Fatores de risco para lipodistrofia em crianças e adolescentes HIV infectados. Análise multivariada	página 88
Tabela 6 – Características das crianças e adolescentes HIV-infectadas de acordo com a alteração na densidade mineral óssea (DMO) de coluna lombar e/ou corpo total	página 89
Tabela 7 – Fatores de risco para baixa densidade mineral óssea em crianças e adolescentes HIV infectados. Análise multivariada	página 90

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismo de ação das medicações antirretrovirais no ciclo de vida do HIV	
.....	página 24
Figura 2. Lipodistrofia – diagnóstico clínico	página 27
Figura 3. Fluxograma da seleção dos participantes do estudo a partir da coorte aberta de crianças e adolescentes HIV-infectados acompanhados no CTR/DIP, Minas Gerais	
.....	página 59
Figura 4. Exame de DXA de paciente com fenótipo de Lipodistrofia	página 67
Figura 5. Exame de DXA de paciente com alteração da DMO	página 72

LISTA DE ABREVIATURAS

3TC.....	Lamivudina
ACTG	AIDS Clinical Trials Group
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ARV.....	Antirretroviral
AZT	Zidovudina
CB	Circunferência braço
CC	Circunferência cintura
CDC	<i>Center for Diseases Control and Prevention</i>
CMO.....	Conteúdo Mineral Ósseo
COEP.....	Comitê de Ética em Pesquisa
CT	Colesterol Total
CTR.....	Centro de Treinamento e Referência
CV.....	Carga Viral para HIV (PCR-RNA)
d4T	Estavudina
DCB	Dobra Cutânea Bicipital
DCSE	Dobra Cutânea Subescapular
DCT.....	Dobra cutânea tricipital
DIP.....	Doenças Infecciosas e Parasitárias
DMO	Densidade Mineral Óssea

DST	Doença Sexualmente Transmissível
DXA.....	Absorciometria por emissão de raio-X de dupla energia
EFZ.....	Efavirenz
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMR	<i>Fat Mass Ratio</i>
HAART	Terapia Antirretroviral Altamente Ativa
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IDV	Indinavir
IL-1.....	Interleucina 1
IL-4.....	Interleucina 4
IL-10.....	Interleucina 10
IMC.....	Índice de Massa Corporal
IP.....	Inibidores de Protease
ITRN	Inibidores da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeos
ITRNN.....	Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogo de Nucleosídeos
ITRNt.....	Inibidores da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleotídeos
L1-L4	Vértebras coluna lombar entre L1 e L4
LDL.....	Lipoproteína de Baixa Densidade
LPV/r	Lopinavir / ritonavir
LTCD4+	Linfócitos T CD4

NFV.....	Nelfinavir
NVP.....	Nevirapina
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds-ratio</i>
PENTA	Paediatric European Network for Treatment of AIDS
PMMA	Polimetilmetacrilato
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SINAN/MS	Sistema Nacional de Agravos de Notificação/Ministério da Saúde
SUS.....	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia Antirretroviral
TDF	Tenofovir
TG.....	Triglicérides
TNF-alfa	Fator Necrose Tumoral alfa
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UNAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas para HIV/AIDS

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO.....	página 18
2- REVISÃO DA LITERATURA	página 20
3- OBJETIVOS	página 56
4- MATERIAIS E MÉTODOS.....	página 57
5- RESULTADOS	página 79
6- DISCUSSÃO	página 91
7- CONSIDERAÇÕES FINAIS	página 98
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	página 100
9- ANEXOS	página 109
I. Questionário de entrevista e avaliação do prontuário	página 109
II. Classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos, baseado CDC, 1994.....	página 113
III. Aprovação do COEP	página 117
IV. Ata da defesa de Dissertação	página 119
V. Declaração de aprovação	página 120

1. INTRODUÇÃO

O tratamento com drogas antirretrovirais (ARV) potentes em regimes combinados teve grande impacto na redução da morbimortalidade de crianças e adolescentes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Como consequência, houve uma mudança no paradigma da infecção pelo HIV com a redução das infecções oportunistas e o aumento de complicações não infecciosas. A morbidade associada aos efeitos do uso prolongado dos antirretrovirais cresceu em importância nos anos recentes. Devido à precocidade e grande tempo de uso das medicações antirretrovirais, a população infectada verticalmente mostra maiores riscos de desenvolvimento dos efeitos adversos da terapia antirretroviral combinada (TARV) (1). Alterações metabólicas, como dislipidemia, resistência à insulina, acidose láctica, e alteração da redistribuição da gordura corporal e do metabolismo ósseo constituem as principais causas de morbidade associada ao uso prolongado da TARV (2), mas ainda pouco se conhece acerca de sua patogênese, prevenção, diagnóstico e tratamento.

Os progressos no desenvolvimento da TARV proporcionaram a conversão de uma doença grave em uma infecção crônica e controlável. Novas rotinas de cuidados visando à prevenção de complicações associadas devem ser incorporadas à prática clínica.

De Janeiro de 2011 a Agosto de 2012, 21.162 crianças de zero a 12 anos de idade foram acompanhadas nos serviços especializados de AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida) em todo o Brasil, incluindo crianças expostas verticalmente ao HIV e HIV-infectadas. Neste mesmo período, 4.547 crianças e 3.151 adolescentes de 13 a 17 anos de idade estavam em terapia antirretroviral no país (3).

A literatura médica contem vários estudos sobre as complicações de longo prazo da terapia antirretroviral em adultos, mas a literatura pediátrica sobre o assunto ainda é pequena (4–6). Diante da escassez de estudos direcionados às complicações não infecciosas em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, abordaremos neste estudo os fatores relacionados à lipodistrofia e à redução da densidade mineral óssea (DMO) nas crianças e adolescentes infectados verticalmente pelo HIV, atendidos num Centro de Referência em Doenças Infecto-Parasitárias de Belo Horizonte.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia do HIV/AIDS

A epidemia de HIV/AIDS (Vírus da Imunodeficiência Humana/ Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida) constitui a primeira pandemia dos tempos modernos, atingindo virtualmente todos os países do mundo.

O ano de 1981 é geralmente referido como o início da epidemia do HIV. O primeiro caso de imunodeficiência não usual foi identificado entre homens homossexuais na Califórnia e Nova Iorque, nos Estados Unidos. No final de 1981, tornou-se claro que a doença afetava outros grupos populacionais que não somente os homens homossexuais. Foram notificados casos de pneumocistose em usuário de drogas injetáveis, bem como o primeiro caso de deste tipo de imunodeficiência em mulheres e crianças, e no ano seguinte entre hemofílicos, e o primeiro caso de possível transmissão vertical. No final de 1982, AIDS tinha sido reportada em 14 países, incluindo o Brasil. Em 1983, na França, foi isolado o vírus responsável por essas alterações, que mais tarde recebeu o nome de Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). A primeira medicação contra o HIV – a Zidovudina (AZT) foi aprovada para uso pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1987. Em 1994, o *AIDS Clinical Trials Group* (ACTG) protocolo 076 mostrou que a profilaxia com Zidovudina reduzia a transmissão vertical do HIV. O Brasil foi o primeiro país a garantir acesso universal ao tratamento contra a AIDS, em 1996, através de uma Lei de Acesso Universal aos medicamentos antirretrovirais, baseada na Constituição Brasileira de 1988 que refere que “a saúde é um direito do cidadão e dever do estado” (7).

O Programa das Nações Unidas para HIV/AIDS (UNAIDS) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimaram que 36,9 milhões de pessoas viviam infectadas pelo HIV em dezembro de 2014, incluindo 2,6 milhões de crianças menores de 15 anos. Cerca de dois milhões de novas infecções pelo HIV ocorreram em 2014, sendo 220.000 em crianças menores de 15 anos (8). Mais de 75% dos infectados (adultos e crianças) vivem em países subdesenvolvidos, principalmente na África subsaariana (9). É também nesses países que se concentra a maioria das mortes associadas ao HIV/AIDS, cerca de 1,2 milhões de óbitos relacionados à AIDS em 2014, uma queda de cerca de 42% desde o ano 2000 (8). Um significativo aumento das intervenções para a redução da transmissão vertical estendeu-se de 2004 a 2008, com conseqüente redução de 58% no número de novas infecções entre indivíduos com menos de 13 anos de idade no ano de 2014 quando comparado a 2000 (8).

A taxa de detecção de AIDS no Brasil tem apresentado estabilização nos últimos dez anos, com uma média de 20,5 casos para cada 100 mil habitantes. Como comparação, segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde (SINAN/MS), a incidência da tuberculose no Brasil, em 2014, foi de 33,5 casos por 100 mil habitantes, contra 43,4/100 mil em 2004 (10,11). Nos países mais fortemente atingidos pela epidemia, o padrão de transmissão é predominantemente heterossexual, com alta proporção de mulheres infectadas. No período de 1980 até 2003, observou-se um aumento na participação das mulheres nos casos de AIDS. No Brasil a tendência de “feminização” da epidemia de AIDS torna-se evidente a partir da segunda metade da década de 80, como demonstrado na consistente diminuição da razão de casos entre homens e mulheres notificados ao Ministério da Saúde: a média mudou de 6,5 casos

entre homens para cada caso entre mulheres no período 1980-1990 para 1,9:1 caso em 2014 (12,13).

A exposição perinatal é a principal via de aquisição do HIV em crianças, fazendo com que o curso da epidemia nas mulheres em idade reprodutiva influencie decisivamente a epidemia em crianças. Do ano 2000 até Junho de 2015, foram notificados no Brasil 92.210 casos de HIV em gestantes. A taxa de detecção de gestantes com HIV no Brasil vem apresentando tendência de aumento nos últimos dez anos; em 2005, a taxa observada foi de 2,0 casos para cada mil nascidos vivos, passando para 2,6 em 2014 (12,13).

A taxa de detecção de AIDS em menores de cinco anos tem sido utilizada como indicador para monitoramento da transmissão vertical do HIV. Atualmente esta taxa está em torno de 2,8 para cada 100.000 habitantes. Tem-se observado uma tendência de queda no Brasil, cerca de 33,3% nos últimos dez anos (12,13). Segundo a idade ao diagnóstico, 29,4% eram menores de um ano de idade, 44% entre 1 e 5 anos de idade, 17,5% entre 5 e 10 anos, 9,2% depois dos 10 anos de idade e 4,7% delas com idade superior a 14 anos (3).

Durante o Primeiro Fórum Latino-americano e do Caribe sobre a Atenção contínua ao HIV, em Maio de 2014, a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou novas metas a serem alcançadas até 2020, com a premissa de cessar a transmissão do HIV até 2030. Intituladas “90-90-90”, as metas pretendem que 90% das pessoas portadoras do HIV conheçam seu estado sorológico; que 90% dos portadores do HIV estejam recebendo tratamento antirretroviral; e que 90% das pessoas em tratamento antirretroviral tenham a sua carga viral suprimida e permaneçam saudáveis (7).

A Terapia Antirretroviral combinada (TARV) com pelo menos três drogas antirretrovirais de pelo menos duas classes de fármacos diferentes é o tratamento inicial recomendado para pacientes portadores do HIV/AIDS, incluindo crianças e adolescentes. O objetivo principal da terapia antirretroviral em crianças e adolescentes é a supressão máxima e sustentada da replicação viral (3,14). A literatura demonstra que essa é a melhor estratégia para maximizar a supressão da replicação viral, preservar e ou restaurar o sistema imunológico, retardar a progressão da doença, manter ou retomar o crescimento e desenvolvimento, reduzir morbidade e mortalidade (14,15). No entanto, a TARV não erradica o HIV, por isso seu uso deve ser contínuo e prolongado, almejando uma contínua avaliação entre os riscos e benefícios da terapia.

As medicações antirretrovirais estão agrupadas de acordo com o mecanismo de ação, no ciclo de replicação do HIV: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeo (ITRN/ITRNt), inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN), inibidores da protease (IP), inibidores da entrada, antagonista do receptor CCR5, inibidores da integrase e potencializadores farmacocinéticos (3,14,16). Figura 1. No momento, um total de 27 medicamentos antirretrovirais estão aprovados e em uso pelo FDA em adultos. Nem todos são aprovados ou possuem formulações para uso em pediatria.

The HIV Life Cycle

HIV medicines in six drug classes stop HIV at different stages in the HIV life cycle.

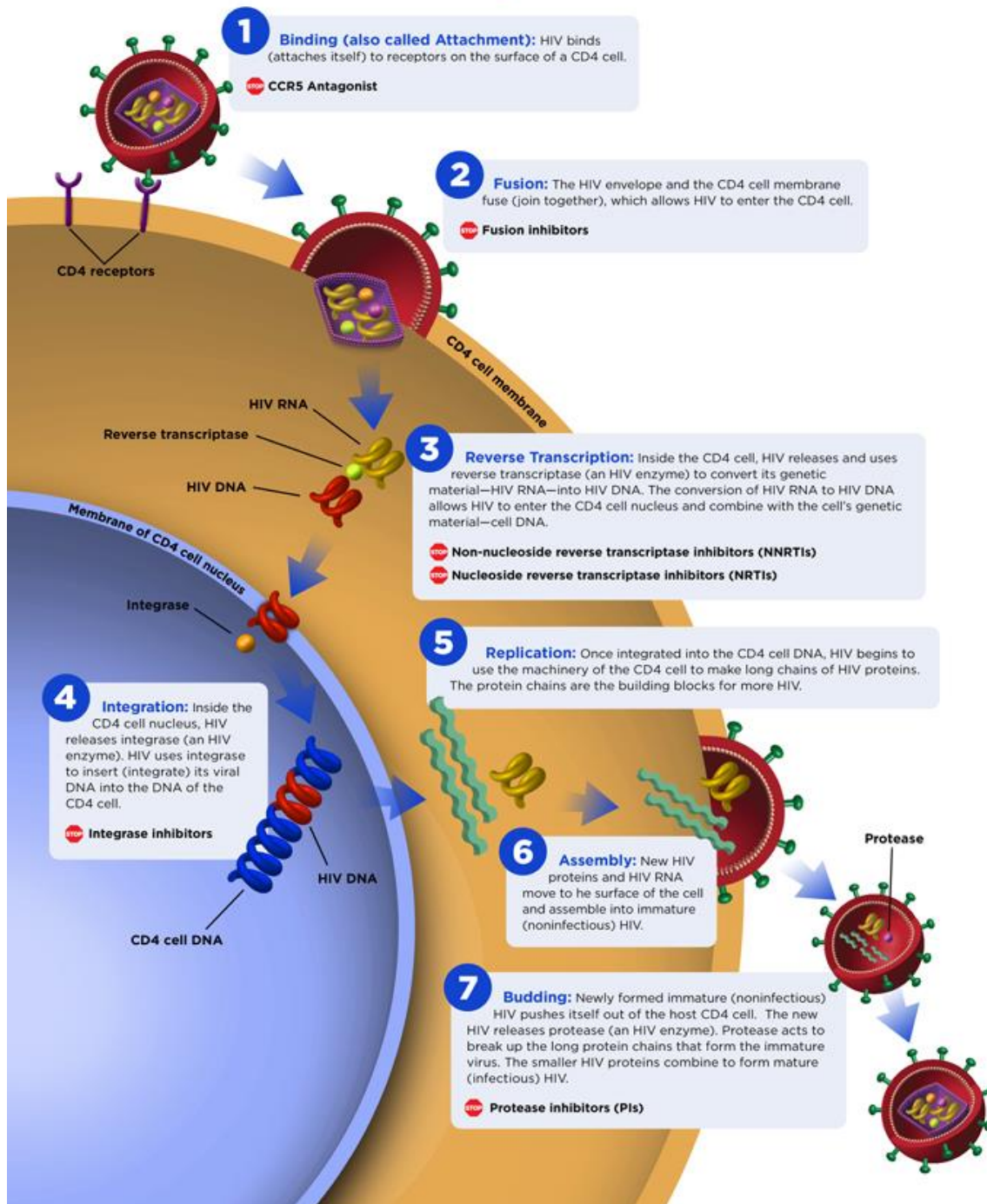


Figura 1: Mecanismo de ação das medicações no ciclo de vida do HIV. (adaptado de: <https://aidsinfo.nih.gov/images/factsheet/HIV-lifecycle-05.jpg>)

Desde 1998, o Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis - DST / AIDS publica, com atualizações regulares, o Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças, com as orientações para o tratamento e acompanhamento das crianças infectadas e expostas ao HIV. A última recomendação publicada em 2014 estabeleceu que as crianças com diagnóstico de infecção pelo HIV com idade menor que um ano devem iniciar terapia antirretroviral (TARV) com três drogas antirretrovirais, independente do nível de carga viral ou valores dos Linfócitos T CD4+ (LTCD4+) (3). O consenso da Organização Mundial de Saúde publicado em 2013 recomenda que todas as crianças HIV-infectadas com menos de cinco anos de idade devem iniciar o tratamento antirretroviral, independente da contagem de LTCD4+ e estágio clínico (17,18).

Com foco contínuo na atenção ao HIV, as mudanças clínicas e epidemiológicas impõem novos desafios aos profissionais envolvidos no cuidado de pacientes portadores de HIV/AIDS. Com o aumento da sobrevida e com a redução da frequência de infecções oportunistas, crescem em importância os aspectos ligados à promoção da saúde integral e da qualidade de vida dos pacientes. As principais complicações relatadas do uso prolongado dos antirretrovirais são lipodistrofia, dislipidemia, resistência à insulina, acidose láctica e diminuição na densidade mineral óssea.

A síndrome lipodistrófica envolve alteração da distribuição da gordura corporal, com acúmulo de gordura central e/ou perda de gordura periférica, associada a alteração no metabolismo dos lipídeos e glicose (6,19–23). Aumento da gordura perivisceral, bem como as desordens lipídicas e da resistência à insulina tem sido associados a aumento do risco de doença cardiovascular (21,22,24,25). Diante da sugestão de que o risco de

doença cardiovascular é relacionado à duração da terapia antirretroviral em adultos, e que alteração na distribuição da gordura corporal em crianças e dislipidemia está associado ao tempo de exposição aos antirretrovirais, pode-se presumir que crianças tratadas com antirretrovirais tem um alto risco para desenvolvimento de doença cardiovascular prematura (25).

Alterações no metabolismo ósseo são geralmente subclínicos em crianças HIV-infectadas mas com sérias consequências potenciais. Diminuição prematura na densidade mineral óssea é extremamente relevante em crianças verticalmente infectadas pelo HIV devido ao risco maior de fraturas por fragilidade e de nunca atingirem o pico fisiológico de massa óssea (25).

2.2 Lipodistrofia

A síndrome lipodistrófica compreende mudanças na distribuição da gordura corporal, manifestada tipicamente como lipoatrofia periférica com ou sem adiposidade central, e alterações metabólicas, como alteração de lípidos, glicose, resistência à insulina, acidose láctica e alteração nas transaminases hepáticas (20,22).

O termo lipodistrofia compreende alterações da distribuição da gordura corporal, tais como lipoatrofia: redução da gordura em regiões periféricas como face, nádegas, braços e pernas, podendo resultar em proeminência relativa da musculatura e circulação venosa; lipohipertrofia: acúmulo de gordura na região abdominal, presença de gibosidade dorsal,

ginecomastia nos homens e aumento das mamas em mulheres, e acúmulo de gordura em outros locais, como as regiões submentoniana e pubiana; forma mista: associação de lipoatrofia e lipohipertrofia (26,27). Os primeiros casos relatados foram de acúmulo de gordura na região abdominal e na parte posterior do pescoço, as chamadas gibas (“buffalo-hump”) (26). A alteração da distribuição da gordura corporal tem caráter progressivo e variada apresentação clínica. Figura 2

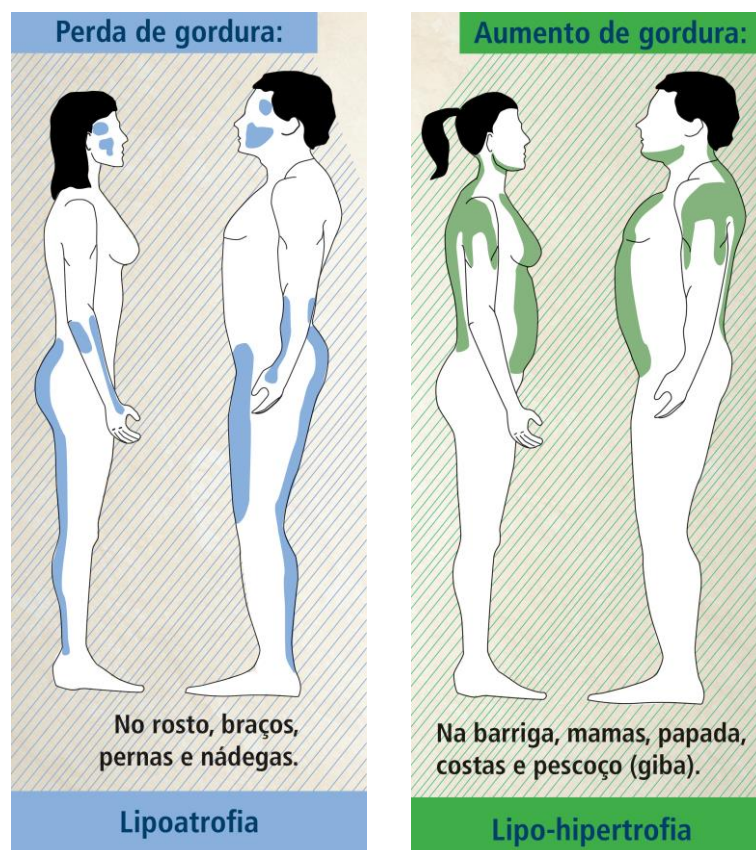


Figura 2: Lipodistrofia – diagnóstico clínico (adaptado de: www.aids.gov.br(28)

As alterações lipídicas encontradas nos pacientes infectados pelo HIV são aumento dos níveis séricos de triglicérides e/ou de colesterol total, às custas das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), havendo tendência à diminuição dos níveis de lipoproteínas de alta

densidade (HDL). As anormalidades na homeostase da glicose, podem se manifestar através da intolerância à glicose, resistência periférica a insulina ou diabetes mellitus. Estas alterações metabólicas estão associadas ao aumento do risco de várias complicações, dentre elas os eventos cardiovasculares (2), a osteopenia e a necrose óssea avascular (3,26). As alterações metabólicas podem ocorrer na presença ou ausência das alterações da distribuição da gordura corporal, e vice-versa (26). Até o momento não existe um consenso dos parâmetros clínicos e laboratoriais para definição de síndrome lipodistrófica.

Estima-se a prevalência de síndrome lipodistrófica entre 30% a 80% em adultos (26) e de 25% a 30% entre as crianças e adolescentes HIV-infectadas (3,20,29,30). A tabela 1 sumariza os principais estudos sobre lipodistrofia e alteração na distribuição da gordura corporal. Em estudo multicêntrico incluindo centros da Itália, Bélgica e Holanda, Alam *et al* (6) avaliaram 426 crianças e adolescentes de dois a 18 anos de idade e encontraram uma prevalência de 57% para síndrome lipodistrófica e 42% para anormalidades na distribuição da gordura corporal. Estudo de Palchetti *et al* (1), no Brasil, com 40 pacientes HIV-infectados, com média de idade de 9,8 anos ($\pm 1,2$ anos) encontrou prevalência de alterações da distribuição da gordura corporal em 27,5% (10% de lipoatrofia, 7,7% de lipohipertrofia e 10% do tipo misto).

Dados mostram que 38% a 51% das crianças com lipodistrofia apresentam dislipidemia (3). A lipoatrofia induzida pelos antirretrovirais pode não ser reversível, pois envolve apoptose de adipócitos. Na lipoatrofia da *wasting* síndrome, as reservas dos adipócitos são reduzidas mas as células sobrevivem (31).

Embora os mecanismos fisiopatológicos possam diferir, lipoatrofia e lipohipertrofia podem ocorrer simultaneamente (21). A patogênese da lipodistrofia do HIV ainda não é totalmente conhecida. Fatores de risco identificados em estudos de coorte e vários estudos in vitro de adipócitos, músculo esquelético e hepatócitos, sugerem um modelo complexo para explicar a patogênese da lipodistrofia do HIV, envolvendo terapia antirretroviral e fatores ambientais e do hospedeiro (22,32). Disfunção mitocondrial e inflamação do tecido adiposo são os principais envolvidos na patogênese da lipoatrofia associada ao HIV. A patogênese da lipohipertrofia ainda é menos conhecida (33).

Os sinais morfológicos da lipodistrofia foram descritos aproximadamente dois anos após a introdução dos inibidores de protease e foram inicialmente atribuídos à sua toxicidade. Contudo, a introdução dos inibidores da protease coincide com a inclusão de um segundo inibidor da transcriptase reversa análogo nucleosídeo (ITRN), a estavudina (d4T) (26).

Os distúrbios na expressão gênica do tecido adiposo já estão presentes em pacientes infectados com HIV-1 não tratados, indicando assim um papel da própria infecção pelo HIV-1 para induzir alterações do tecido adiposo que são agravadas pela HAART, o que leva à síndrome lipodistrófica (32). Alguns estudos demonstram a conexão entre dislipidemia, resistência à insulina e lipoatrofia e diminuição do DNA mitocondrial nos adipócitos (20). Tanto a infecção pelo HIV quanto os ITRN afetam o DNA mitocondrial e sua função (19,20,34,35). Depleção do DNA mitocondrial dos adipócitos contribui para deterioração da gordura subcutânea através da indução de disfunção metabólica nos adipócitos, morte celular (20), diminuição da lipogênese e aumento dos mediadores lipopoptóticos (19).

ITRN inibem a DNA polimerase, enzima responsável pela replicação do DNA mitocondrial. A intensidade dos efeitos está relacionada ao nível de dependência dos órgãos da função mitocondrial (20). Adipócitos centrais tem maior turnover (lipólise) que os adipócitos periféricos (36). A lipólise é um processo energia-dependente, e a necessidade da mitocôndria é maior nos adipócitos centrais comparados aos adipócitos periféricos. Lipólise prejudicada irá resultar em acúmulo intracelular de lipídeos nos adipócitos centrais e dorso-cervicais (36). Clinicamente pode causar acidose láctica, esteatose hepática, neuropatia periférica, cardiomiopatia e pancreatite.

Acredita-se que o ganho de gordura central é uma consequência do tratamento da infecção pelo HIV, que normaliza as concentrações de marcadores inflamatórios como o TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), que são conhecidos por causar wasting (19). Estudo recente realizado por Dragovic et al demonstrou que níveis de IL-4 e IL-10 eram significativamente menores em pacientes HIV-infectados com lipodistrofia que nos não-lipodistróficos (37).

A apoptose de adipócitos pode explicar a hiperlipidemia, particularmente a hipertrigliceridemia, pois a desmontagem destas células resultaria na liberação de lipídeos anteriormente armazenados (36).

Segundo Valente et al, os principais fatores de risco para a síndrome lipodistrófica são: terapia antirretroviral (IP e ITRN), idade, sexo, e baixa massa de gordura corporal antes do início do tratamento antirretroviral (35). Quanto maior a exposição às drogas antirretrovirais, maior a gravidade e a progressão da síndrome lipodistrófica (38). Innes et al. realizaram estudo com crianças sul-africanas revelando que crianças com lipoatrofia

não são mais doentes e não começaram a terapia antirretroviral em idade diferente das crianças sem lipoatrofia. O tempo cumulativo de uso de Estavudina foi o maior fator de risco para lipoatrofia (19,31).

Alguns estudos demonstraram que as mulheres seriam mais suscetíveis a alterações na gordura corporal, lipohipertrofia e combinação de fenótipos que os homens (6,15,39), possivelmente devido às alterações hormonais ou diferenças farmacocinéticas (6).

Em uma revisão sistemática sobre lipodistrofia associada aos antirretrovirais, Wall *et al* encontraram clara evidência de perda de gordura nos indivíduos infectados pelo HIV, com 53% deles tendo lipoatrofia (definida como tecido adiposo subcutâneo em membros inferiores menor que o percentil 10 dos controles), após cinco anos de observação (19). Tempo maior de uso de Estavudina foi fortemente associado à perda de gordura. Em contraste, não encontraram evidências no acúmulo regional de gordura nos pacientes infectados pelo HIV. Após cinco anos, a quantidade de tecido adiposo subcutâneo em tronco e tecido adiposo visceral foi similar em mulheres infectadas pelo HIV e controles não infectadas, enquanto homens infectados pelo HIV tinham menos gordura em todos os sítios que os controles saudáveis. O ganho de tecido adiposo visceral após cinco anos foi similar em indivíduos infectados pelo HIV e nos controles (19).

O estudo realizado por Aldrovandi *et al.* (5) comparou alterações morfológicas pela Absorciometria por emissão de raio-X de dupla energia (DXA) entre crianças HIV-infectadas e crianças HIV negativas. A gordura corporal total e de membros inferiores foi menor nas crianças HIV-infectadas que no grupo de crianças HIV negativas. No grupo de crianças HIV-infectadas, não foi encontrada diferença na gordura periférica entre os

indivíduos que usaram inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos (ITRNN) daqueles que usaram inibidores da protease (IP), embora o tempo de uso não tenha sido avaliado neste estudo. O Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) (19,40) coloca que o uso de todos os inibidores da protease (IP) e os inibidores análogos da transcriptase reversa não-nucleosídeos (ITRNN) estão associados ao risco de lipohipertrofia, e que o uso de didanosina, estavudina, zidovudina estão associados ao risco de lipoatrofia.

A relação entre lipodistrofia e antirretrovirais é complexa devido às múltiplas exposições aos diferentes antirretrovirais e mudanças fisiológicas na composição corporal durante a infância e adolescência (40).

Adolescentes apresentam características clínicas da lipodistrofia mais graves, enquanto crianças pré-pubescentes tem apresentação clínica mais amena. Isto pode ser decorrente das mudanças hormonais que ocorrem durante a puberdade (20). O “European Paediatric Lipodystrophy Group” concluiu que existe um maior risco das meninas desenvolverem lipodistrofia que os meninos (30). Recente estudo da coorte de crianças europeias mostrou que aproximadamente metade delas tinha sinais de redistribuição da gordura corporal e cerca de um quarto tinham anormalidades no perfil lipídico. Os fatores de risco encontrados incluíram doença avançada, uso de Estavudina, ITRNN, IP, uso de três classes de antirretrovirais (6,40).

Estudo multicêntrico realizado com crianças e adolescentes HIV-infectados de 2 a 18 anos, Alam *et al.* (6) encontraram, na análise multivariada, que raça branca, IMC (Índice de Massa Corporal) maior, uso de lopinavir/ritonavir e ITRNN foram associados a um risco

maior de síndrome lipodistrófica ($p=0,005$); história de doença definidora de AIDS conforme critérios do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e uso de Estavudina foram associados com risco de lipoatrofia ($p=0,05$). Risco aumentado de lipohipertrofia foi associado a maior IMC e doença grave causada pelo HIV.

Recentes estudos tem mostrado o acúmulo de gordura central em pacientes que não foram expostos a terapia antirretroviral, o que sugere que tais alterações podem ser causadas pela própria infecção pelo HIV (20). Fatores como estilo de vida, hábitos alimentares inadequados, fatores ambientais e socioeconômicos podem desencadear desordens semelhantes (41).

Apesar das características fenotípicas da síndrome lipodistrófica, medidas objetivas são necessárias para estabelecer o diagnóstico, a menos que essa apresentação fenotípica seja grave o suficiente para ser visualmente óbvia a pacientes e médicos. Os indivíduos afetados pela síndrome lipodistrófica diferem nas características individuais e na distribuição da gordura corporal, mas lipoatrofia tem sido reconhecida como a mais específica e característica anormalidade de distribuição de gordura corporal do paciente HIV-infectado (31,35). Várias técnicas têm sido utilizadas para medir e avaliar a distribuição da gordura corporal: impedanciometria bioelétrica, medidas de antropometria, exame de densitometria (DXA), tomografia computadorizada de abdome e ressonância nuclear magnética (RNM).

Impedanciometria bioelétrica provê informações sobre massa corporal magra e a gordura corporal total, mas não sobre a distribuição regional de gordura corporal. Não pode ser usada para avaliar a distribuição de gordura corporal, e pode ser imprecisa se lipodistrofia

estiver presente (35,42). As medidas antropométricas avaliam a gordura subcutânea e requerem experiência nas aferições para obter resultados reprodutíveis. A DXA provê informações sobre a distribuição regional de gordura, exceto da face, com mínima exposição à radiação, enquanto Tomografia Computadorizada de Abdome e Ressonância Nuclear Magnética discriminam entre a gordura subcutânea e a visceral, mas são procedimentos caros e com grande quantidade de radiação, como no caso da tomografia (35).

Até o momento não existem valores aceitos universalmente para avaliar e diagnosticar lipodistrofia em pacientes infectados pelo HIV, pela densitometria. A *Fat mass ratio* – FMR, que é a razão entre o percentual de gordura no tronco sobre o percentual de gordura nos membros inferiores tem sido proposta como uma importante característica na definição de lipodistrofia pela densitometria (43–45). Entretanto este índice não diferencia entre perda de gordura periférica e ganho de gordura central. Apesar de útil, deve ser interpretado com cautela (43). O primeiro estudo a propor este índice como um marcador precoce de identificação de lipodistrofia pela densitometria foi conduzido na França, por Bonnet *et al.*, em 2005. Ele propôs um ponto de corte de 1,5 para lipodistrofia, o que corresponde a média mais 1 desvio-padrão para homens HIV-não infectados (44,45). A principal razão para a escolha deste índice é que 80% da gordura do tronco é perivisceral e 98% da gordura das extremidades é subcutânea, e lipodistrofia é o resultado da perda de gordura subcutânea e/ou acúmulo de gordura perivisceral (45).

Um estudo com pacientes infectados pelo HIV (46) coloca como ponto de corte um valor de 1,961 para homens e 1,329 para mulheres, com uma sensibilidade de 58,3% e 51,4%,

especificidade de 83,7% e 94,6%, respectivamente, para diagnóstico de lipodistrofia na densitometria. Avaliando-se a população geral estudada, o ponto de corte encontrado foi 1,501. Beraldo *et al.* propuseram um ponto de corte de 1,26, com sensibilidade de 73,6% e especificidade de 72,2% para o diagnóstico de lipodistrofia utilizando este mesmo índice. O valor preditivo positivo foi de 84,3% e o valor preditivo negativo foi de 74,4% (45). Neste mesmo estudo, foi encontrada uma correlação entre o percentual de gordura do tronco sobre os membros inferiores (FMR) e tempo de uso de antirretrovirais, idade, contagem de células LTCD4+ e triglicérides. Não há muitos dados para a população pediátrica disponível até o momento. Um estudo brasileiro com 40 crianças e adolescentes HIV-infectados mostrou associação entre o aumento da gordura do tronco e diminuição da gordura em membros inferiores e a presença de lipodistrofia (1).

A tabela 1 sumariza os principais estudos sobre lipodistrofia e alteração da distribuição da gordura corporal em pacientes HIV-infectados.

As mudanças na distribuição da gordura corporal tem afetado a autoestima dos pacientes infectados pelo HIV, o que pode causar depressão, ansiedade, isolamento social, piora da qualidade de vida (47). Isto tem repercutido na adesão ao tratamento, o que é especialmente problemático nos adolescentes. Lipoatrofia facial é a mais frequente e estigmatizante manifestação (20). A lipoatrofia facial confere um aspecto de envelhecimento precoce e traz de volta o velho estigma da “cara da AIDS”, impactando negativamente na qualidade de vida das pessoas que vivem com o HIV. O Ministério da Saúde incluiu no Sistema Único de Saúde (SUS) as cirurgias reparadoras para lipodistrofia,

em nível ambulatorial, para os portadores de HIV/AIDS, como o preenchimento facial com Polimetilmetacrilato (PMMA) (26).

Não há até o momento um tratamento curativo para as alterações morfológicas induzidas pela lipodistrofia. Várias estratégias, incluindo exercícios físicos, orientação nutricional, minimização da exposição aos antirretrovirais (mudança dos medicamentos potencialmente relacionados à lipodistrofia) e tratamentos cirúrgicos, tem sido exploradas com diversos graus de sucesso.

O manejo da síndrome lipodistrófica em crianças envolve basicamente a troca dos antirretrovirais para medicamentos menos relacionados à lipodistrofia. A utilização de recursos medicamentosos ainda não está bem estabelecida no grupo pediátrico. A prática de exercícios físicos e dietas são de fundamental importância para esses pacientes, além do diagnóstico precoce. O preenchimento facial e o recurso da cirurgia plástica podem ser utilizados em pacientes Tanner IV e V com boa função imune (3).

2.3 Densidade Mineral óssea

Na DXA, a densidade mineral óssea (DMO) é normalmente medida em gramas por centímetro quadrado de tecido (g/cm^2), sendo os sítios mais comumente utilizados para esta aferição o corpo total, a coluna lombar e o quadril. Em crianças e adolescentes, a coluna lombar e corpo total (excluindo a cabeça) são os sítios preferidos para avaliação e medidas do conteúdo mineral ósseo (CMO) e DMO. Outros sítios podem ser utilizados,

dependendo da necessidade clínica. Avaliação do quadril não é um local adequado em crianças em crescimento devido à variabilidade do esqueleto em desenvolvimento (48). O T-score representa a DMO expressa como um desvio padrão do valor médio para adultos saudáveis do mesmo sexo entre 20 e 40 anos. Apesar do T-score ser gerado automaticamente na análise da DXA, ele não deve ser utilizado na interpretação da DMO em indivíduos que não atingiram o pico de massa óssea, usualmente até os 20 anos (48). O Z-score é comumente usado como um substituto para o T-score em crianças e adolescentes, mulheres antes da menopausa e homens antes dos 50 anos. Um Z-score representa um T-score corrigido para idade e sexo (49). Em crianças e adolescentes utiliza-se o termo baixa densidade mineral óssea ou baixa massa óssea para Z-score menor ou igual a -2. O termo osteopenia não deve ser utilizado em crianças. O diagnóstico de osteoporose em crianças e adolescentes não deve ser feito com base em critérios densitométricos apenas, como é o caso do T-score $< -2,5$, em adultos (mulheres após menopausa e homens com mais de 50 anos), que diagnostica osteoporose. Em crianças, o diagnóstico de osteoporose é indicado pela presença de história de fratura clinicamente significativa (duas ou mais fraturas de ossos longos até a idade de 10 anos ou três ou mais fraturas de ossos longos após 19 anos) associado a Z-score DMO ≤ -2 (48).

Um estudo utilizando varreduras anuais de DXA demonstrou que a média de idade do pico de agregação de cálcio foi de 14 anos para meninos (12 – 15,9 anos) e 12,5 anos para meninas (10,5 – 14,6 anos). Os autores concluíram que cerca de 26% da reserva de cálcio do adulto são lançadas durante os dois anos de pico de crescimento esquelético na adolescência (50). O pico de massa óssea estabiliza-se em torno da terceira década de vida (48). A massa óssea aumenta durante a infância, atinge o pico no adulto jovem e

declina numa proporção de aproximadamente 0,5-1% ao ano, a partir daí (35). A perda óssea prematura é particularmente relevante em crianças infectadas verticalmente pelo HIV devido ao risco de nunca atingirem um pico de massa óssea fisiológica. Alguns estudos já mostraram uma alta prevalência de diminuição da densidade mineral óssea em crianças infectadas pelo HIV (35,51,52). Em um grupo de crianças do sexo masculino soropositivos, infectados perinatalmente, randomizados e acompanhados durante um período da puberdade, foi observada redução da massa óssea em coluna lombar e da massa óssea total quando comparados com meninos não infectados, no mesmo estágio de Tanner e mesma situação sócio-demográfica. Essa diferença é maior quanto mais avançada for a fase da puberdade em que a criança avaliada estiver (53).

Alguns estudos apoiam a teoria de que há um período de relativa fraqueza óssea na fase de crescimento na adolescência, causada, em parte, por uma retirada do osso cortical para atender as demandas minerais do esqueleto em crescimento, o que leva a um aumento temporário do risco de fratura (54,55). Fraturas apendiculares exibem um padrão bimodal de distribuição, com o pico inicial na adolescência (aos 11 anos nas meninas e aos 14 anos nos meninos). Tais fraturas tem sido atribuídas a traumas, por aumento da atividade neste grupo etário, apesar de estudos recentes sugerirem que tais fraturas podem refletir mudanças no conteúdo mineral ósseo e na geometria óssea durante a puberdade, possivelmente resultando em uma fragilidade óssea temporária (48). A literatura tem relacionando DMO e fraturas com fatores de risco, como terapia com glicocorticoides, inflamação, diminuição de massa muscular, imobilização, doença em atividade. O valor preditivo positivo e negativo da baixa DMO para fratura não está

bem estabelecido. Fraturas vertebrais por compressão tem sido identificadas na ausência de baixa DMO (56).

Em relação à alteração da densidade mineral óssea na população adulta infectada pelo HIV, a prevalência reportada tem sido: osteopenia em 22% a 50% dos pacientes e osteoporose em 3% a 21% (57,58). A maioria desses pacientes é assintomática, apesar de fraturas por fragilidade óssea serem cada vez mais relatadas (59). Estudo realizado com 300 adultos infectados, com mediana de idade 46 anos (39-52), encontrou uma prevalência de baixa DMO de 54,7% (IC 95%: 49,1 - 60,3%) (60).

Estudo realizado por Dimeglio *et al.* (52) comparou a prevalência de baixa DMO em crianças infectadas verticalmente pelo HIV (n=350) com crianças expostas ao HIV, mas não infectadas (n= 160). A média de idade para os infectados foi 12,6 anos e para os expostos não infectados foi 10,7 anos. Baixa DMO foi maior nas crianças infectadas (7% nas crianças HIV-infectadas e 1% nas crianças HIV-expostas não infectadas). Estudo realizado na Tailândia por Puthanakit *et al.* (61) com 101 crianças com mediana de idade de 14,3 anos encontrou uma prevalência de baixa DMO de coluna lombar com Z-score ≤ -2 de 24%. Lima *et al.* (62), em 2013, avaliou 48 crianças brasileiras, HIV-infectadas, com idade entre sete e 17 anos e encontrou DMO ≤ -2 em 16,7% dos pacientes avaliados. A tabela 2 sumariza os principais estudos sobre baixa densidade mineral óssea em pacientes HIV-infectados.

DXA também tem sido bastante utilizada na avaliação de pacientes com doenças crônicas associadas à desnutrição ou déficits musculares ou esqueléticos (48,56). Alguns estudos tem demonstrado aumento da DMO em resposta à terapia para a doença de base.

Intervenções terapêuticas específicas para baixa DMO não deve ser instituída com base em uma única medida de DXA (48).

Baixa DMO na infância e adolescência parece ser um fator de risco para o posterior desenvolvimento de osteoporose em mulheres na pós-menopausa (63,64), embora não se saiba ao certo se a melhora da aquisição de massa óssea na adolescência terá efeito no risco de osteoporose em adultos (65). Resultados de uma meta-análise mostrou que a medida da DMO em prever o risco de fratura é comparável ao uso da pressão arterial em prever acidente vascular cerebral e do nível sérico de colesterol em prever infarto agudo do miocárdio (66). Não se dispõe de dados sobre a frequência de fratura associada a baixa DMO na população pediátrica brasileira. Entre crianças e adolescentes infectados por via vertical nos Estados Unidos, essa alteração tem sido relatada em até 11% dos pacientes em acompanhamento (3).

O Consenso Europeu de Fibrose Cística recomenda que, em crianças, DXA deve ser realizada por volta dos oito a 10 anos e deve ser repetida a cada cinco anos se DMO Z-score >-1 ; a cada 2 anos se Z-score entre -1 e -2 e anualmente se Z-score <-2 ou a criança apresentar alguma fratura por trauma leve (56).

Embora a patogênese das anormalidades ósseas no paciente HIV-infectado permaneça incerta, é considerada multifatorial, envolvendo HIV e antirretrovirais, bem como outros fatores que influenciam o metabolismo ósseo. Estudos tem demonstrado que avaliação de massa óssea em adultos HIV-infectados antes e após início dos antirretrovirais revelaram que osteopenia já era um achado comum nestes pacientes antes do início da TARV quando comparados com a população não infectada pelo HIV. Isto implica que o HIV por

si só pode ser responsável por pelo menos um dos efeitos ósseos (35). O HIV pode afetar diretamente a DMO ou indiretamente através da ativação de células T. Evidências de que o HIV contribui para perda óssea inclui dados de um modelo de rato transgênico que demonstrou aumento da atividade osteoclástica com reabsorção óssea, o que levou a diminuição da DMO (52). Após início dos antirretrovirais, ocorria uma diminuição na DMO até atingir um platô. Esta queda na DMO foi pior quando o esquema continha Tenofovir (35). Desmineralização óssea está relacionada à combinação de terapia antirretroviral, especialmente após início do uso, independente do esquema, mas em particular, ao uso de inibidores de protease, Tenofovir e Estavudina (40).

O HIV parece estar associado com a desregulação da formação óssea e com a homeostase da reabsorção óssea; a reabsorção frequentemente aumenta, e a formação pode diminuir (55). A alta taxa de reabsorção óssea aparentemente resulta de uma profunda modificação dos fatores reguladores da osteoclastogênese. Ocorre um aumento da diferenciação e proliferação dos osteoclastos através da ativação de células T e das citocinas próinflamatórias, como IL-1 e TNF-alfa, o que possivelmente explica a perda de densidade óssea devida ao aumento da reabsorção óssea que ocorre em condições, entre elas a infecção por HIV, que aumentam essas citocinas inflamatórias (67). Também o tempo prolongado de uso das medicações antirretrovirais pode levar a um aumento da ativação das células T, levando a um aumento da reabsorção óssea (68).

Vários fatores relacionados à diminuição da DMO são relevantes para crianças infectadas pelo HIV e incluem a perda de peso grave, hipertireoidismo, interrupção do eixo do hormônio da paratireóide, deficiência de vitamina D, má absorção e medicamentos tais

como corticosteroides, fenobarbital e anticoagulantes (35,52). Na população de adultos, fatores de risco identificados relacionados ao HIV incluem baixa contagem de CD4, uso de HAART e lipodistrofia (67,69–71).

No estudo de Dimeglio *et al.* (52), os principais fatores de risco encontrados para baixa DMO de corpo total foram contagem de células LTCD4+ elevada, já ter usado inibidor da protease ou Lamivudina, e para baixa DMO de coluna lombar foram carga viral elevada, contagem de células LTCD4+ elevada, maior tempo de uso de terapia antirretroviral e uso do Indinavir. Na análise multivariada, encontrou-se uma associação de baixa DMO de coluna lombar e corpo total com raça, estágio de Tanner, altura, peso. Peso foi um melhor preditor que o Índice de massa corporal (IMC).

Em um estudo realizado com 300 adultos infectados foi encontrada uma relação de baixa DMO com sexo masculino, IMC < 25, menopausa, carga viral indetectável e com uso de Tenofovir ($p < 0,001$). Não foi encontrada associação significativa entre baixa DMO e tempo de diagnóstico do HIV e duração do tratamento (60).

Estudos tem demonstrado a associação de baixa DMO nos pacientes tratados com inibidores da protease quando comparados aos pacientes sem uso de inibidores da protease, e também uma baixa DMO nos pacientes em uso de inibidores da protease quando comparados aos pacientes em uso de inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (60).

A introdução de terapia antirretroviral contendo Tenofovir foi associada com uma redução inicial da DMO em adultos (72) e crianças (73). Este achado poderia ser

justificado pelo fato das medidas de DMO por densitometria não serem feitas rotineiramente como parte de grandes estudos investigando estratégias iniciais de tratamento em indivíduos infectados pelo HIV. Em adultos, a perda inicial parece se estabilizar ao longo do tempo, mas o padrão é menos claro em crianças. O efeito do Tenofovir pode ser parcialmente atribuído a sua capacidade de causar uma síndrome semelhante à de Fanconi, com perda renal de fosfato e aumento secundário da osteomalácia e da reabsorção óssea. Os efeitos podem ser exagerados em crianças mais novas, que podem estar recebendo uma dose de Tenofovir desproporcionalmente alta (73).

A relação entre perda óssea e lipodistrofia é incerta. Ramos *et al.* avaliaram índices metabólicos de 52 crianças HIV-infectadas e encontraram DMO de coluna lombar com Z-score <-1 em 42% e lipodistrofia clínica, definida como acúmulo de gordura central e/ou atrofia periférica em 25%. Nenhuma associação foi encontrada entre baixa DMO e lipodistrofia ou hiperlactatemia (35). Mora *et al.* (51) encontraram DMO de corpo total menor nas crianças HIV-infectadas em uso de TARV com lipodistrofia, quando comparados às crianças HIV-infectadas sem uso de TARV.

Estudos mostram que a suplementação de cálcio e vitamina D e a realização de exercícios com peso ou de impacto, 20 a 30 minutos, três vezes na semana (exemplos: correr, pular corda, dançar, subir degraus, fazer caminhadas, patinar e jogar futebol, voleibol, basquete ou tênis) podem estar associados à melhora da densidade óssea, porém, não há dados sobre a duração do efeito terapêutico a longo prazo, principalmente após sua suspensão (3). Alguns estudos estão sendo feitos para avaliar o efeito de medidas

terapêuticas na perda óssea associada à infecção pelo HIV em crianças e adolescentes, como a suplementação oral de cálcio e vitamina D e o uso de bifosfonatos orais, como o alendronato (63,74,75).

2.4 Composição corporal e densitometria

Durante os primeiros anos de vida, o processo de crescimento e desenvolvimento envolvem mudanças na composição corporal, com redução da água corporal e aumento do conteúdo mineral ósseo. Na população pediátrica, a composição corporal é influenciada pelo sexo, estágio puberal, genética, estado nutricional, condição de saúde. Nas crianças HIV-infectadas, fatores adicionais também contribuem para mudanças na composição corporal, como a própria infecção pelo HIV, o uso dos antirretrovirais, alterações clínicas e metabólicas, atraso do crescimento, perda de peso, ingesta insuficiente de nutrientes (42). Avaliação e monitoramento da composição corporal destes pacientes podem ser essenciais para melhor adequação do seu tratamento.

Os primeiros estudos realizados para detecção e avaliação das complicações metabólicas em pacientes com AIDS foram realizados em pacientes adultos. As crianças, principalmente as infectadas por transmissão vertical, apresentam uma situação particular em relação aos adultos: longo tempo de exposição ao vírus e aos antirretrovirais e presença da infecção durante a puberdade, fase de modificações corporais intensas, como, por exemplo, em relação à distribuição da gordura corporal e ao ganho de massa óssea (23,76). Segundo Marshall e Tanner (55), a puberdade

apresenta, dentre outras características, aceleração e desaceleração do crescimento até a sua parada; modificações na composição corporal que compreendem o crescimento do esqueleto e dos músculos, além de mudanças na quantidade e na distribuição de gordura.

Nos estudos mais recentes, a Absorciometria por emissão de raio-X de dupla energia (DXA) tem sido a técnica mais utilizada para avaliação tanto da densidade mineral óssea quanto da distribuição da gordura corporal, devido à acurácia, rapidez, segurança e baixo custo do exame. A DXA é a modalidade padrão de avaliação óssea em adultos (48,66) e tem sido considerada o padrão-ouro de avaliação da composição corporal de crianças (77). A exposição à radiação é extremamente baixa, equivalente à dose de radiação natural recebida diariamente (cerca de 1-10 μ Sv) (66), e 100 vezes menor que uma radiografia de tórax (48).

Foram criadas normas de varredura de DXA para a avaliação da densidade mineral óssea (DMO) em crianças, embora não de maneira tão extensa nem tão definitiva quanto para a avaliação da DMO em adultos (48,78,79). O exame de densitometria em crianças deve ser realizado na coluna lombar (L1 – L4) e corpo total. Ambos os sítios demonstram resultados reprodutíveis, precisos e possuem dados de referência para a população pediátrica. Para a avaliação de corpo total em crianças e adolescentes, a cabeça deve ser excluída da análise. Isto porque o crânio constitui uma grande percentagem do esqueleto e não é responsiva a atividade física ou outros estímulos ambientais (48).

As principais limitações da mensuração por DXA em crianças são imprecisões resultantes de variações relacionadas com o crescimento no tamanho e composição dos ossos e do corpo. As medições de massa óssea com DXA fundamentam-se na projeção bidimensional

de uma estrutura tridimensional (66). Na tentativa de obter uma curva de referência para a faixa etária pediátrica, o “The Bone Mineral Density in Childhood Study”(80), recrutou 1.530 meninos e meninas de seis a 16 anos, saudáveis, com diversas origens étnicas para estudos longitudinais dos ossos. O estudo estabeleceu curvas referenciais específicas para idade, raça, sexo, que podem ser utilizadas na identificação de crianças com déficits ósseos, e para monitoramento de alterações nos ossos em resposta a terapia para doenças crônicas.

Idade óssea tem sido sugerida para os ajustes de aproximação devido às alterações geradas pelo crescimento e puberdade. A idade óssea tem uma estreita ligação com a maturidade puberal e o estirão do crescimento. Entretanto em algumas condições em que há baixa estatura e idade óssea normal ou avançada, deve-se ter precaução ao usar a idade óssea para cálculo do Z-score. A média de velocidade de crescimento na criança saudável é de cinco a seis cm/ano, até a puberdade, quando o pico da velocidade de crescimento ocorre, atingindo cerca de 8,3 cm/ano nas meninas e 9,5cm/ano nos meninos. O ganho mineral ósseo mais pronunciado ocorre durante o estirão puberal, mas acontece vários meses após o pico de velocidade de crescimento (48). Um estudo com crianças portadoras de Doença de Crohn mostrou que quando se substituiu a idade cronológica pela idade óssea no cálculo do Z-score de DMO, os resultados somente eram afetados significativamente quando a diferença entre idade óssea e idade cronológica era maior que dois anos (48).

Para fins clínicos, a substituição da idade cronológica pela altura-idade às vezes é utilizada no cálculo do Z-score da DMO. Altura-idade é definida como a idade em que a altura da

criança é a altura mediana no gráfico de crescimento. Esta abordagem é problemática, uma vez que o uso da altura-idade pode forçar uma comparação com crianças em uma idade inadequada ao seu grupo etário de desenvolvimento. Esta prática é especialmente preocupante se uma criança é comparada com uma criança pré-puberal, devido ao papel crítico do desenvolvimento puberal no crescimento ósseo na adolescência (48).

O ajuste para a altura-idade melhorou o Z-score de DMO especialmente em pacientes púberes ($1,8 \pm 0,9$ vs $0,9 \pm 0,7$ SD, $p < 0,01$). No entanto, ajustar o Z-score de DMO para altura absoluta sem levar em consideração o estágio puberal também seria inadequado. O ajuste para altura-idade evita a superestimação de déficits esqueléticos, do que quando avaliado apenas o Z-score de DMO pela idade cronológica (48).

Não existe consenso em como o estágio puberal pode interferir nos resultados do DXA, apesar da puberdade avançada ou atrasada ter importante consideração na sua interpretação. Doenças crônicas que significativamente atrasam o crescimento e a puberdade podem comprometer o crescimento e remodelamento ósseo, com potencial de comprometimento do pico de massa óssea (48,63,81). Atualmente a correção pelo estágio puberal é geralmente reservada para estudos e pesquisas.

Ao considerar ajustes das medições de DXA para tamanho ósseo, altura, massa corporal magra, idade óssea ou estágio puberal, é importante considerar o objetivo deste ajuste: evitar o excesso de diagnóstico (e tratamento inadequado) de baixa massa óssea em crianças pequenas para sua idade; compreender a etiologia da baixa massa óssea (baixa estatura, ossos estreitos, pequena área óssea, baixa massa magra), ou prever risco de fratura. Não existe um único ajuste comprovadamente ótimo para atingir estes objetivos,

e o ajuste selecionado também dependerá da referência e dados disponíveis. O tipo e/ou o número de ajustes utilizados dependerá do quadro clínico específico. Outra consideração é se a criança ou adolescente em fase de crescimento está passando por esta avaliação com finalidades clínicas ou de pesquisa, se é uma criança saudável ou portadora de alguma doença crônica.

Tabela 1: Estudos sobre lipodistrofia e alteração da distribuição da gordura corporal em pacientes HIV-infectados, no período de 2000 a 2015

Estudo	Amostra	Parâmetros avaliados	Prevalência	Resultados
Bwakura-Dangarembizi, M <i>et al</i> (82) Uganda, Zimbawe, 2015 Estudo transversal	N = 590 HIV+ Idade: 3meses – 17 anos	- Avaliação dobras cutâneas, circunferências corporais - Perfil lipídico	Perda de gordura = 1,4% Acúmulo de gordura = 0,3%	Pregas subescapular e supraílica maiores, menores HDL-c e TG, foram associados a maior tempo de uso de AZT; Aumento de LDL-c associado com o uso de EFZ; Circunferências e dobras cutâneas foram semelhantes com o uso de EFZ e NVP.
Dos Reis, LC <i>et al</i> (83) Brasil, 2014 Estudo Transversal	N = 115 HIV+ Média de idade: 11,8 anos	- Antropometria, dobras cutâneas, circunferências corporais - Impedanciometria bioelétrica	Depleção de tecido adiposo (dobra cutânea tricipital <p5) = 33,9% Adiposidade Central: - Circunferência cintura >p75: 2,6% - Circunferência pescoço aumentada: 5,2%	80,9% da amostra eram eutróficos (Z-score IMC \geq -2 e <+1); Usuários de IP: menor IMC, menor percentual de gordura corporal, estatura menor.
Palchetti, CZ <i>et al</i> (1) Brasil, 2013 Estudo Transversal	N = 40 HIV+ Media de idade: 9,8 anos	- Antropometria - Impedanciometria bioelétrica - DXA	Lipodistrofia: 27,5% - Lipoatrofia periférica: 10% - Lipohipertrofia central: 7,5% - Misto: 10%	Relação com lipodistrofia: TG aumentado, HDL-c baixo, baixa estatura; Sem relação com idade, LTCD4+, cv; Z-score de IMC menor e circunferência cintura maior no grupo com lipodistrofia, mas sem relevância estatística; Forte associação entre a razão entre dobra cutânea subescapular + supraílica / dobra cutânea bicipital + tricipital e a presença de lipodistrofia, bem como a razão entre a gordura de membros (pernas + braços), em gramas / gordura do tronco, em gramas.

<p>Innes, S <i>et al</i> (31) África do Sul, 2012 Estudo Transversal</p>	<p>N = 100 HIV+ Idade: 3 – 12 anos 42 crianças realizaram DXA</p>	<p>- Antropometria, dobras cutâneas, circunferências corporais - Avaliação clínica da presença de lipodistrofia - DXA</p>	<p>Lipoatrofia periférica: 36%</p>	<p>Relação de lipoatrofia periférica com uso de d4T, mais baixo nadir de LTCD4+ , mais baixo Z-score de IMC, maior tempo de TARV, maior tempo de uso de d4T, 3TC, EFZ; Tempo cumulativo de uso de d4T, associado com menores dobras cutâneas bicipital e tricípital; Criança com lipoatrofia tem menores dobras cutâneas bicipital, tricípital; maior razão dobra cutânea subescapular + suprailíaca / dobra cutânea bicipital + tricípital; maior razão circunferência cintura/quadril. Na DXA, gordura total de mmii está diminuída.</p>
<p>Piloya, T <i>et al</i> (84) Uganda, 2012 Estudo Transversal</p>	<p>N = 364 HIV+ Mediana de idade: 8 anos</p>	<p>- Antropometria, circunferências corporais - Avaliação clínica da presença de lipodistrofia - Perfil lipídico, glicemia</p>	<p>Alteração redistribuição gordura corporal: 27% Hiperlipidemia: 34%</p>	<p>29% das crianças com alteração da redistribuição da gordura corporal tinham alteração nos lipídeos; Alteração da redistribuição da gordura corporal relacionado com estágio Tanner 2-5, idade \geq 5 anos, exposição a d4T, duração uso ARV > 36 meses; Sem associação com estágio clínico da AIDS e medidas antropométricas.</p>
<p>Alam, N <i>et al</i> (6) Bélgica, Itália, Polônia, 2012 Estudo Transversal</p>	<p>N = 426 HIV+ Mediana de idade: 12,2 anos</p>	<p>- Avaliação clínica da presença de lipodistrofia - Perfil lipídico, glicemia</p>	<p>Síndrome Lipodistrófica (alteração metabólica com ou sem alteração da gordura corporal): 56,5% Alteração metabólica apenas: 14%; Alteração da gordura corporal: 42% (com alteração metabólica: 12%; sem alteração metabólica: 30%) - Lipoatrofia periférica: 14,5% - Lipohipertrofia central: 14% - Misto: 13,5%</p>	<p>Associação da Síndrome lipodistrófica com raça branca, IMC, uso de LPV/r, uso de ITRNN; Associação lipoatrofia periférica com raça branca, doença definidora de AIDS, uso de d4T; Associação lipohipertrofia central com IMC aumentado, doença definidora AIDS; Alterações metabólicas encontradas: aumento de TG, aumento de CT, alteração glicose.</p>

<p>Spoulou, V <i>et al</i> (85) Grécia, 2011 Estudo Longitudinal</p>	<p>N = 17 HIV+ Média de idade: 12,5 anos N = 159 HIV neg, Média de idade: 12,7 anos</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Antropometria - Avaliação clinica da presença de lipodistrofia - Perfil lipídico, glicemia, insulina - DXA 	<p>À entrada, diagnóstico baseado no DXA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lipohipertrofia: 59% - Lipoatrofia: 41% 	<p>Realização de DXA na entrada e 12 meses após. Considerado alteração da distribuição gordura corporal se FMR \pm 1 DP dos controles: > +1 DP sugerindo acúmulo de gordura central, e < -1 DP sugerindo perda de gordura periférica; Sem alteração na gordura total e regional e massa magra após 12 meses; FMR maior e menor massa magra braços entre os HIV+; Sem associação com LTCD4+, cv, estágio clínico da AIDS; 80% e 70% dos pacientes com lipohipertrofia tinham níveis de TG e CT, respectivamente acima do p75, enquanto 57% e 43% dos pacientes com lipoatrofia tinha níveis de TG e CT > p75.</p>
<p>Werner, MLF <i>et al</i> (86) Brasil, 2010 Estudo transversal</p>	<p>N = 43 HIV+ Idade: 2 – 16 anos</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Antropometria, dobras cutâneas - Avaliação clinica da presença de lipodistrofia - Perfil lipídico, glicemia 	<p>Lipodistrofia: 13,9%</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lipoatrofia periférica: 9,3% - lipohipertrofia central: 4,7% <p>Alterações lipídicas: 88,3%</p>	<p>81,3% tinham estado nutricional adequado; Todos os pacientes com lipodistrofia tinham alterações lipídicas (50% TG, 16,5% LDL-c, 33,3% CT, 66,6% HDL-c); Não encontrada associação entre lipodistrofia e tempo de uso de TARV.</p>
<p>Sarni, ROS <i>et al</i> (87) Brasil, 2009 Estudo Transversal</p>	<p>N = 30 HIV+ Mediana de idade: 9,1 anos</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Antropometria - Avaliação clinica da presença de lipodistrofia - Perfil lipídico, glicemia, insulina 	<p>Lipodistrofia: 53,3%</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lipohipertrofia central: 40% - Mista: 13,3% <p>Dislipidemia: 60%</p>	<p>Grupo em uso de IP apresentou mais lipodistrofia mista; Não encontrada relação de lipodistrofia com gênero, idade >10anos, presença de dislipidemia e resistência insulínica.</p>
<p>Arpadi, SM <i>et al</i> (88) Estados Unidos, 2009 Estudo longitudinal</p>	<p>N = 64 HIV+ N = 147 HIV neg Idade: 6 – 16 anos Seguimento: 2 anos</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Antropometria - DXA 	<p>Não citado.</p>	<p>Não encontrada diferença entre os pacientes HIV+ e HIV neg na gordura corporal pelo DXA; HIV+ tinham menor percentual gordura em mmii, maior percentual de gordura em mmss e tronco; HIV+ tiveram diminuição no percentual de gordura de mmii em comparação aos HIV neg, no seguimento.</p>

<p>Bonnet, E <i>et al</i> (44) França, 2005 Estudo Transversal</p>	<p>N = 162 HIV + Média de idade: 39 anos N = 241 HIV neg Média de idade: 39 anos</p>	<p>- Antropometria - Avaliação clínica da presença de lipodistrofia - DXA</p>	<p>Lipodistrofia: 54,6% (70/128) (dentre os pacientes HIV+ em tratamento – N= 128)</p>	<p>FMR maior entre homens em uso de ARV, com ou sem sinais de lipodistrofia; Pacientes com lipodistrofia tem maior FMR; Maior FMR associado com uso de AZT, d4T, IDV; Quando comparados aos controles HIV neg, os pacientes HIV+ tem menor DMO, maior FMR, e quanto maior a idade, maior IMC e FMR; Pacientes HIV+ virgens de tratamento tinham menor DMO, menor IMC e FMR semelhante aos controles HIV neg.</p>
<p>Brambilla, P <i>et al</i> (77) Itália, 2001 Estudo Transversal</p>	<p>N = 34 HIV+ N = 34 HIV neg Idade: 6,5 – 16,9 anos</p>	<p>- Antropometria - DXA - RNM Abdome</p>	<p>6 (17,6%) pacientes em cada grupo tinham características físicas de lipodistrofia</p>	<p>Foram realizados DXA e RNM abdome; Massa magra semelhante nos pacientes HIV+ e controles neg; Pacientes HIV+ com lipodistrofia tinham maior razão entre a gordura tronco sobre a gordura total e menor gordura membros sobre a gordura total, menor gordura de membros sobre gordura tronco; Pacientes com lipodistrofia: sem relação com LTCD4+, cv, estágio clínico da AIDS, estágio imunológico, uso ITRN, ITRN + IP, tipo de IP; Pela RNM abdome, gordura intra-abdominal maior nos pacientes com lipodistrofia.</p>
<p>Vigano, A <i>et al</i> (89) Itália, 2003 Estudo longitudinal</p>	<p>N = 37 HIV+ Média de idade: 12,2 anos N = 54 HIV neg Média de idade: 11,8 anos Seguimento: 12 meses</p>	<p>- Antropometria - Avaliação clínica da presença de lipodistrofia - DXA - RNM Abdome</p>	<p>À entrada Lipodistrofia: 16,2% - Perda gordura: 8% - Acúmulo de gordura: 30% - Misto: 32% Após 12 meses: Lipodistrofia: 21,6% - Perda gordura: 11% - Acúmulo de gordura: 32% - Misto: 41%</p>	<p>Aumento de massa magra, perda de gordura periférica e acúmulo de gordura central em todos os pacientes HIV+ após 12 meses de seguimento; Perda de gordura periférica e aumento da gordura intra-abdominal foram associados com duração da HAART; O aumento da gordura intra-abdominal foi muito maior nas crianças e adolescentes HIV+ com lipodistrofia que nos controles HIV neg; nos paciente HIV+ sem lipodistrofia, o aumento de gordura intra-abdominal foi comparável aos controles neg.</p>

Jaquet, D <i>et al</i> (39) França, 2000 Estudo transversal	N = 39 HIV+ Média de idade: 9,1 anos	- Antropometria, dobras cutâneas - Avaliação clínica da presença de lipodistrofia - Perfil lipídico, glicemia, insulina, TSH, cortisol	Lipodistrofia: 33,3% - Lipoatrofia periférica: 7,7% - Lipohipertrofia central: 20,5% Misto: 5,1%	Lipodistrofia: relação com maior insulinemia, aumento de CT, aumento de TG, sem relação significativa; IMC maior no grupo lipodistrófico, principalmente no grupo com lipodistrofia mista. IMC menor que no grupo com lipoatrofia periférica; Sem relação com uso de IP e ITRN, LTCD4+, cv.
---	--	--	---	---

HIV+: pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana; HIV neg; pacientes não infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana; AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida; DXA: Absorciometria por emissão de raio-X de dupla energia; CT: colesterol Total, LDL-c: colesterol LDL; HDL: colesterol HDL; TG: triglicérides; GJ: glicemia jejum; IMC: Índice de massa corporal; DMO: densidade mineral óssea; TARV: Terapia Antirretroviral; HAART: Terapia antirretroviral de alta potência; ITRN: Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos; IP: inibidores da protease; d4T: Estavudina; 3TC: Lamivudina; LPV/r: Lopinavir com booster ritonavir; IDV: Indinavir; EFZ: Efavirenz; NVP: Nevirapina; LTCD4+: Linfócitos T CD4+; cv: carga viral para o vírus HIV (PCR-RNA); OMS: Organização Mundial da Saúde; p5 e p75: percentil 5 e percentil 75 para idade e sexo, mmii: membros inferiores; mmss: membros superiores; DP: desvio-padrão; RNM: Ressonância Nuclear Magnética; FMR: Fat Mass Ratio = %gordura mmii/% gordura tronco; WTR: Waist/Thigh ratio = razão circunferência cintura/circunferência coxa; ATR: arm to trunk ratio = razão entre dobra cutânea subescapular + suprailíaca / dobra cutânea bicipital + tricipital; WCR: Waist/calf ratio = razão circunferência cintura /circunferência panturrilha

Tabela 2: Estudos sobre baixa densidade mineral óssea em pacientes HIV-infectados, no período de 2004 a 2013

Estudo	Amostra	Prevalência	Resultados
Bunders, M <i>et al</i> (90) Holanda, 2013 Estudo Longitudinal	N = 66 HIV+ Mediana idade: 6,7 anos Média de seguimento: 4,4 anos Média de 2,7 DXA/criança	Z-score DMO coluna lombar ≤ -2 : 8%	Z-score de coluna lombar das crianças HIV + menor que as crianças HIV neg; relação com: maior LTCD4+ no DXA, maior DMO; maior cv, menor DMO; maior tempo de HAART, maior DMO; associação d4T + NFV maior DMO; sem relação com: TDF, LPV/r, IMC, raça.
DiMeglio, LA <i>et al</i> (52) Estados Unidos e Porto Rico, 2013 Estudo Transversal	N = 350 HIV+ Média de idade: 12,6anos N = 160 HIV neg (crianças expostas ao HIV) Média de idade: 10,7 anos	Z-score DMO de corpo total e coluna lombar ≤ -2 : 7% nas crianças HIV+ 1% nas crianças HIV -	Relação entre baixa DMO corpo total com LTCD4 elevado, uso de IP com booster, uso de 3TC; Relação entre baixa DMO coluna lombar com cv elevada, LTCD4 elevado, maior tempo em TARV, uso de IDV; Sem relação entre gênero, uso de TDF.
Puthanakit, T <i>et al</i> (61) Tailândia, 2012. Estudo Transversal	N = 101 HIV+ Mediana de 14,3 anos	Z-score coluna lombar DMO ≤ -2 : 24%	Relação entre baixa DMO e Estágio Clínico 4 OMS; Z-score de altura $< -1,5$, Z-score de peso $< -1,5$; IMC $< p5$; Não foi encontrada relação com estágio de Tanner, idade e gênero
Schtscherbyna, A <i>et al</i> (91) Brasil, 2012 Estudo Transversal	N = 74 HIV+ Media de idade: 17,3 anos	Z-score coluna lombar e/ou corpo total DMO ≤ -2 : 32,4%	Relação de baixa DMO com baixo peso, menor IMC e menor Z-score IMC, gordura corporal, estado nutricional, maior tempo de uso do TDF, nível sérico de fósforo elevado; Sem relação entre baixa DMO e estágio de Tanner, estágio clínico do HIV, LTCD4, cv, idade.
Mulligan, K <i>et al</i> (92) Estados Unidos, 2012 Estudo Transversal	N = 199 HIV+ N = 52 HIV neg Mediana de idade: 21 anos	Não citada.	Média de DMO e Z-score DMO menor nos HIV+ em TARV que nos pacientes HIV neg; DMO corpo total e de coluna lombar menor HIV+ em uso de IP; HIV+ sem uso de TARV tinham menor gordura total e regional que os HIV neg; Gordura corporal total e de tronco menor no grupo HIV+ sem TARV, comparando HIV+ com TARV e HIV neg; Gordura membros inferiores e membros superiores menor no grupo HIV+ sem TARV.

Lima, RLA et al (62) Brasil, 2011 Estudo Transversal	N = 48 crianças HIV+ Idade: 7 – 17 anos	Z-score DMO \leq -2: 16,7%	Relação entre baixa DMO e uso dos IP ($p = 0,02$); Sem relação com atividade física e ingestão de cálcio.
Jacobson, DL et al (53) Estados Unidos, 2010 Estudo Transversal	N = 236 HIV+ Média de idade: 12,6 anos N = 143 HIV neg Média de idade: 11,9 anos	Não citada.	Meninos HIV+ infectados perinatalmente tem maior evidência de menor DMO no estágio puberal T4 e T5; Meninas HIV+ e HIV neg não mostraram diferença estatística significativa no CMO e DMO; Uso LPV/r: menor CMO e DMO corpo total; Uso NVP: maior DMO coluna lombar.
Jacobson, DL et al (76) Estados Unidos, 2005 Estudo Transversal	N = 37 HIV+ Mediana idade: 11,6 anos N = 9 HIV neg (irmãos dos HIV+) Mediana idade: 10,4 anos	Não citada.	Pacientes HIV+ tem menor Z-score DMO que na população geral, mas semelhante aos seus irmãos Menor Z-score DMO associado com baixo peso, baixa estatura, doença avançada (categoria B ou C, CDC), idade maior 8 anos, Pacientes em uso de polivitamínico e raça negra tinham melhor Z-score DMO
Mora, S et al (57) Itália, 2004 Estudo Longitudinal	N = 32 HIV+, Idade: 6,3 – 17,7 anos N = 381 HIV-, Idade: 5,7 – 19,2 anos Seguimento: 12 meses	Não citada.	DMO nos HIV+ era menor à entrada e após 1 ano de seguimento, quando comparados aos HIV neg; Houve aumento na DMO após 1 ano de seguimento, mas significativamente menor nos HIV+ quando comparados aos HIV neg.

HIV+: pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana; HIV neg; pacientes não infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana; DXA: Absorciometria por emissão de raio-X de dupla energia; DMO: densidade mineral óssea; CMO: conteúdo mineral ósseo; TARV: Terapia Antirretroviral; HAART: Terapia antirretroviral de alta potência; IP: inibidores da protease; TDF: Tenofovir; d4T: Estavudina; 3TC: Lamivudina; LPV/r: Lopinavir com booster ritonavir; NFV: Nelfinavir; IDV: Indinavir; NVP: Nevirapina; IMC: Índice de Massa corporal; LTCD4+: Linfócitos T CD4+; cv: carga viral para o vírus HIV (PCR-RNA); OMS: Organização Mundial da Saúde; CDC: *Center for Disease Control and Prevention*; p5: percentil 5 para idade e sexo

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Estimar a frequência de lipodistrofia e de alteração da densidade mineral óssea em crianças e adolescentes infectados verticalmente pelo HIV, atendidas em um Centro de Referência da região metropolitana de Belo Horizonte.

3.2 Objetivo específico

Identificar os possíveis fatores de risco associados à lipodistrofia e à baixa densidade mineral óssea nas crianças e adolescentes infectados verticalmente pelo HIV, atendidas em um Centro de Referência em Doenças Infecto-parasitárias, em Belo Horizonte.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 População estudada

Estabelecido em 1988, o Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecto-Parasitárias Orestes Diniz (CTR-DIP), órgão vinculado à Faculdade de Medicina da Universidade Federal Minas Gerais (UFMG) e à Prefeitura de Belo Horizonte, é uma instituição de referência para tratamento de adultos e crianças infectadas pelo HIV na região metropolitana de Belo Horizonte e para outras cidades do estado de Minas Gerais.

O ambulatório conta com uma equipe multidisciplinar composta por médicos (clínicos, infectologistas, pediatras, ginecologistas e dermatologistas), enfermeiros, psicólogos, nutricionistas, assistentes sociais e dentistas que dão assistência aos pacientes e suas famílias. A Unidade Pediátrica do CTR-DIP já atendeu, desde a sua implantação em 1989, aproximadamente 3.716 crianças e adolescentes até dezembro de 2015 com história de exposição ao HIV.

Em Dezembro/2014, 459 crianças estavam em seguimento clínico ambulatorial no ambulatório do CTR-DIP, entre expostos verticalmente, 163 pacientes, e com infecção comprovada, 296 pacientes.

As informações clínicas e laboratoriais dessa coorte são digitadas periodicamente em um banco de dados. O arquivo contendo as fichas de transcrição das informações do prontuário clínico dessa coorte é mantido no Setor de Doenças Infecciosas e Parasitárias da UFMG, sob responsabilidade do pesquisador que iniciou a coorte, de modo a garantir

o sigilo e a confidencialidade das informações. Este banco de dados não contém identificação nominal.

O atual estudo não necessitou de recursos financeiros e não houve qualquer remuneração por parte dos pesquisadores. Os pacientes continuaram a ser acompanhados pelos seus próprios médicos. Não houve qualquer modificação e intervenção nas condutas tomadas pelos médicos das crianças por parte do pesquisador principal. Não houve utilização dos nomes, sendo esta informação exclusiva do pesquisador principal, mantendo-se o sigilo e confiança dos pacientes.

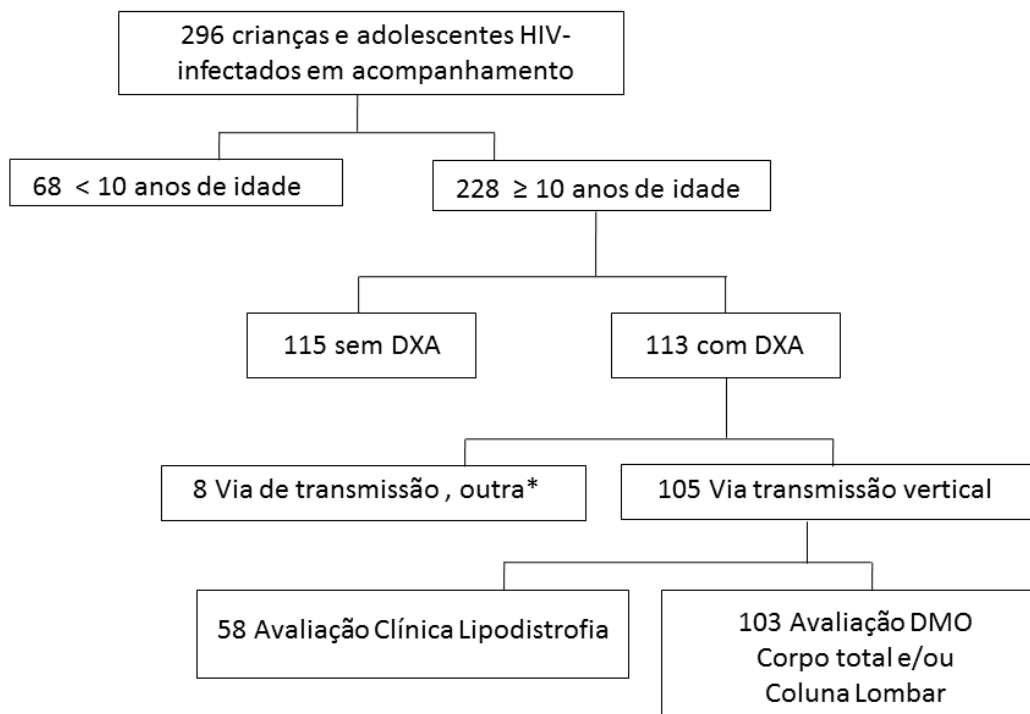
O estudo foi realizado com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP) – ETIC 196/03 e ETIC 0168.1.203.000.11 (anexo III). Houve assinatura de termo de consentimento de forma livre e esclarecida pelos pais ou responsáveis ou pelo paciente se maior de 18 anos. O estudo foi conduzido de acordo com as normas do código de ética para pesquisa em humanos, Conselho Nacional de Saúde, Resolução nº 196/1996.

4.2 Desenho do estudo

Estudo observacional, descritivo e transversal, realizado em uma amostra de crianças e adolescentes, de ambos os sexos, acompanhados no CTR-DIP Orestes Diniz.

No período de Abril de 2012 a Dezembro de 2014, 296 crianças e adolescentes HIV-infectados estavam em acompanhamento no CTR-DIP Orestes Diniz. Foram realizados 113

exames de densitometria óssea (Absorciometria por emissão de raio-X de dupla energia: DXA) das 228 crianças e adolescentes com mais de 10 anos de idade Figura 3.



* transmissão sexual n=3; transfusão sanguínea n=1; aleitamento materno cruzado n=2; desconhecida n=2

Figura 3. Fluxograma da seleção dos participantes do estudo a partir da coorte aberta de crianças e adolescentes HIV-infectados acompanhados no CTR/DIP, Minas Gerais

4.3 Critérios de inclusão

- Pacientes com diagnóstico de HIV/AIDS, em acompanhamento pela pediatria no CTR–DIP ou que já foram acompanhados até serem transferidos para a clínica de adultos ou outros serviços;
- Idade ≥ 10 anos;

- Realização da densitometria óssea (Absorciometria por emissão de raio-X de dupla energia: DXA);
- Infecção pelo HIV adquirida por transmissão vertical;
- Assinatura de termo de consentimento de forma livre e esclarecida pelos pais ou responsáveis ou pelo paciente se maior de 18 anos.

4.4 Critérios de exclusão

- Recusa dos pais/responsáveis legais ou dos participantes em participarem do projeto;
- Infecção pelo HIV por transmissão sexual, transfusão de sangue e/ou derivados, aleitamento materno cruzado ou forma de transmissão desconhecida.

4.5 Instrumentos de coleta de dados e avaliação

4.5.1 Entrevista e avaliação do prontuário. Anexo I

As entrevistas foram realizadas individualmente por dois médicos pediatras que utilizaram um questionário padronizado que incluía: dados antropométricos e avaliação do estado nutricional; presença de alterações na composição corporal; avaliação de

puberdade (Estágio de Tanner); histórico de tabagismo, etilismo e uso de drogas lícitas e ilícitas; histórico familiar para doença cardiovascular; atividade física (quantidade, qualidade e frequência); regime antirretroviral em uso e utilizado anteriormente; classificação clínica e imunológica da doença aprovado pelo Ministério da Saúde/Brasil que adotou os critérios propostos pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC 1994) – anexo II (3), doenças oportunistas prévias; hospitalizações anteriores; tipo de transmissão; idade ao diagnóstico da infecção; carga viral (cópias/mL) e contagem de linfócitos T CD4+ (cels/ μ L).

A avaliação do prontuário foi realizada por apenas um dos médicos pediatras, bem como a avaliação das características físicas da Síndrome Lipodistrófica. A verificação da presença de alterações na composição corporal foi feita através do exame físico. No exame físico, observou-se a presença de características da síndrome lipodistrófica nos pacientes: lipohipertrofia central (acúmulo de gordura em tronco e/ou abdome, mamas ou na região posterior – “giba de búfalo”); lipoatrofia periférica (rarefação do tecido adiposo em face, região cervical anterior e lateral, membros inferiores e /ou superiores ou nádegas); lipodistrofia mista (ambas as alterações, em graus variáveis).

Os resultados de carga viral e LTCD4+ foram obtidos através da avaliação do prontuário dos pacientes, com intervalo máximo da coleta de três meses antes ou após a avaliação do paciente no estudo, com a realização da DXA. A quantificação do RNA viral (carga viral) foi realizada em amostra de plasma pelo método HIV-1 RNA 3.0 Assay (bDNA 3.0) com limite de detecção de cinquenta cópias/mL, até Junho/2013 e HIV-1 RNA Real Time PCR, da Abbot, com limite de detecção de quarenta cópias/mL, após Julho/13. A contagem das

células LTCD4+ foi realizada pelo método de citometria de fluxo, ambos realizados em laboratórios certificados. As seguintes variáveis foram avaliadas: contagem de LTCD4+ (número de células/ μ l e categorização em < 200 células/ μ l, 200-349 células/ μ l, 350-499 células/ μ l, > 500 células/ μ l), carga viral (número de cópias/mL e/ou abaixo do limite de detecção do método – indetectável, ou acima do limite de detecção do método – detectável).

Uso de antirretrovirais foi avaliado como drogas individuais e por classes: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos (ITRN), inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN), inibidores da protease (IP), inibidores da integrase, inibidores de entrada, antagonista do receptor CCR5, e como variáveis dicotômicas: uso ou não de antirretrovirais no momento da realização do DXA; já fez uso/nunca usou determinado antirretroviral (exposição ao ARV); o tempo de uso do antirretroviral foi estimado como a diferença entre a data de início do antirretroviral específico e a data de término do uso, ou a data da DXA, se ainda em uso.

Infecção oportunista/doença definidora de AIDS: já ter apresentado pelo menos uma doença indicativa de AIDS de caráter moderado (tuberculose pulmonar, Pneumonite intersticial linfocítica, estomatite herpética recorrente, varicela disseminada ou complicada) ou grave, conforme critérios CDC, 1994 (3). Anexo II

4.5.2 Avaliação antropométrica

O estado nutricional foi verificado através de avaliação antropométrica onde foram realizadas mensurações de peso, estatura, circunferência da cintura (CC), circunferência

do braço (CB) direito e dobras cutâneas bicipital (DCB), tricípital (DCT) e subescapular (DCSE).

As medidas antropométricas foram realizadas com o mínimo de vestimentas e sem sapatos. Para aferição do peso, utilizou-se balança da marca Filizola® com capacidade de até 150kg e precisão de 100g. A estatura foi medida com o auxílio do antropômetro vertical, de 100 a 200 cm, acoplado à balança. O Índice de Massa Corpórea (IMC) foi calculado dividindo-se o peso (kg) pela altura (m) ao quadrado. As crianças e adolescentes até 19 anos foram classificadas pelas curvas de altura/idade e IMC/idade de acordo com as curvas da Organização Mundial de Saúde, 2007 (93). A transformação das medidas antropométricas para Z-score (altura-idade, IMC/Idade) foi realizada no software *Anthro Plus*, que utiliza como referência o *National Center for Health Statistics*. Para os adolescentes acima de 19 anos utilizou-se o IMC (94).

O estado nutricional dos pacientes de 10 anos a 19 anos foi definido, utilizando-se o Z-score de IMC (IMC por idade) da seguinte forma: Z-score IMC menor que -2 desvios-padrão, desnutrição; Z-score IMC entre -2 e +2 desvios-padrão, eutrofia; e Z-score IMC maior que +2 desvios-padrão, obesidade (93,95). Para os pacientes com mais de 19 anos, o estado nutricional foi definido de acordo com o IMC (kg/m^2): < 18,5, desnutrição; 18,5 a 24,9, eutrofia; ≥ 25 , sobrepeso/obesidade (94,95). Para uniformizar a amostra, os dois grupos de pacientes foram classificados em desnutridos (Z-score IMC < -2 e/ou IMC < 18,5), eutróficos (Z-score IMC entre -2 e +2 e/ou IMC de 18,5 a 24,9) e sobrepeso/obesidade (Z-score IMC > +2, IMC ≥ 25), seguindo os critérios acima mencionados, e analisados conjuntamente.

Para aferição das circunferências da cintura e do braço foi utilizada uma fita métrica não extensível, com precisão de 0,1cm. Para aferição da circunferência da cintura, a fita circundou o corpo do indivíduo no ponto mais alto da crista ilíaca, ao final da expiração, estando o paciente na posição em pé e ereto (96,97), coincidindo com o ponto da menor circunferência abdominal. A circunferência do braço direito foi obtida no ponto médio do braço direito, com o braço pendido ao lado do corpo (98). As dobras cutâneas bicipital, tricípital e subescapular foram realizadas com o auxílio de um plicômetro científico da marca Beta® (Lange Skinfold Caliper) com precisão de 1mm. As medidas foram feitas por três vezes consecutivas, em cada local. Os resultados foram obtidos em mm, através da média obtida pelas três medidas de cada local.

Dobra Cutânea Tricípital: medida na face posterior do braço, paralelamente ao eixo longitudinal, no ponto que compreende a metade da distância entre a borda súperolateral do acrômio e o olécrano. Dobra Cutânea Bicipital: medida no sentido do eixo longitudinal do braço, na sua face anterior, no ponto de maior circunferência aparente do ventre muscular do bíceps. Dobra Cutânea Subescapular: medida obliquamente em relação ao eixo longitudinal, seguindo a orientação dos arcos costais, sendo localizada a dois centímetros abaixo do ângulo inferior da escápula (98,99).

Os percentis das circunferências do braço e cintura foram comparados conforme tabelas obtidas de Frisancho 1981 e McCarthy 2001, respectivamente (96,98). A relação cintura/altura foi obtida pela divisão da circunferência da cintura (cm) pela altura (cm).

4.5.3 Estágio puberal

O estágio puberal foi avaliado pelos pediatras utilizando como critérios, o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários proposto por Marshall e Tanner, que leva em consideração a determinação do estágio das mamas e pelos pubianos nas meninas e da genitália e pelos pubianos nos meninos (100). Quando ambas as medidas estavam disponíveis, o nível mais elevado foi utilizado para caracterização do estágio puberal do paciente. Eles foram caracterizados em três grupos para a análise: Tanner 1 (pre-púberes), Tanner 2-3 (puberdade inicial), Tanner 4-5 (puberdade avançada).

4.5.4 Composição corporal

Para avaliação da composição corporal foi utilizado o exame de densitometria óssea (Absorciometria por emissão de raio-X de dupla energia: DXA), instrumento Hologic, modelo Discovery W, *software* versão 3.3.01. Foram analisados valores da massa de gordura em membros (pernas e braços), tronco, corpo total; densidade mineral óssea (g/cm^2), conteúdo mineral ósseo (g), Z-score para DMO foram analisados em aferições da coluna lombar e corpo total. Baixa densidade mineral óssea foi definida com uma Densidade Mineral óssea (DMO) menor ou igual a $-2,0$ Z-score, ajustado para idade, sexo, raça (figuras 4 e 5).

De acordo com parâmetros densitométricos, os pacientes foram categorizados como hispânicos.

Todos os procedimentos-padrão de posicionamento do paciente, vestimenta leve durante a execução do procedimento foram adotados. O exame de DXA de todos os pacientes foi realizado por apenas um profissional, devidamente capacitado. A razão entre o

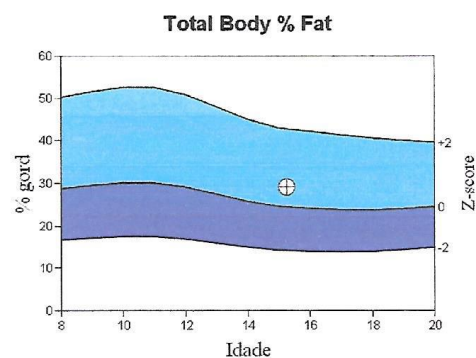
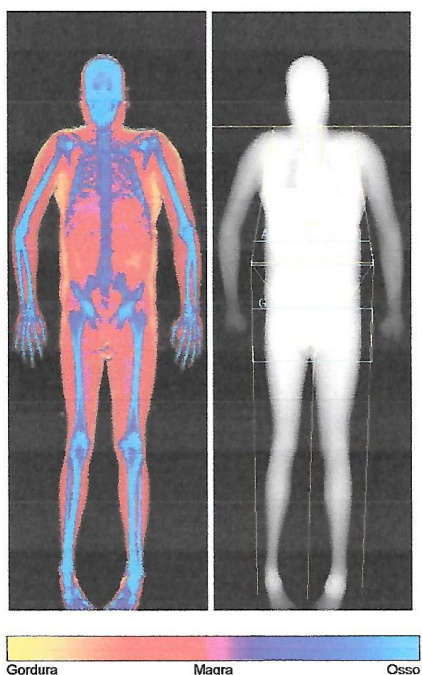
percentual de gordura do tronco sobre o percentual de gordura nos membros inferiores

(*Fat mass ratio* – FMR) foi calculado pelo aparelho.

Hospital das Clínicas da UFMG

Belo Horizonte, MG

Paciente 1	Sexo: Homem	Altura: 168.0 cm
	Etnia: Hispânico	Peso: 79.5 kg
		Idade: 15



Origem: 2008 NHANES Hispanic Male

Body Composition Results

Região	Gordura Mass (g)	Magra+ BMC (g)	Total % gordura Mass (g)	% gordura Pontuação	% gordura Pontuação Z
Braço E	1479	3271	4751	31.1	
Braço D	1570	2898	4469	35.1	
Tronco	12989	27253	40242	32.3	
Perna E	2639	8919	11559	22.8	
Perna D	2561	8559	11121	23.0	
Subtotal	21240	50901	72141	29.4	
Cabeça	1327	4216	5543	23.9	
Total	22567	55117	77684	29.0	0.6
Android (A)	2184	4054	6238	35.0	
Gynoid (G)	2470	7953	10422	23.7	

Adipose Indices

Measure	Result	Pontuação T	Pontuação Z
Total Body % Fat	29.0		0.6
Fat Mass/Height ² (kg/m ²)	8.00		
Android/Gynoid Ratio	1.48		
% Fat Trunk/% Fat Legs	1.41		
Trunk/Limb Fat Mass Ratio	1.57		

Lean + BMC Indices

Measure	Result	Pontuação T	Pontuação Z
(Lean + BMC)/Height ² (kg/m ²)	19.5		0.9
Appen. (Lean + BMC)/Height ² (kg/m ²)	8.38		

Data da varredura: 26 Setembro 2012 ID
 Tipo de varredura: a Corpo todo
 Análise: 23 Outubro 2012 18:57 Versão 13.3.0.1
 Auto Whole Body
 Operador:
 Modelo: Discovery W (S/N 84418)
 Comentário:

TBAR353 - NHANES BCA calibration

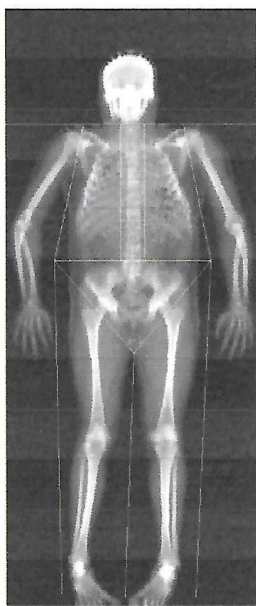
HOLOGIC

Figura 4: Exame de DXA de paciente com lipodistrofia

Hospital das Clinicas da UFMG

Belo Horizonte, MG

Paciente 1	Sexo: Homem Etnia: Hispânico	Altura: 168.0 cm Peso: 79.5 kg Idade: 15
------------	---------------------------------	--



k = 1.169, d0 = 42.5
0 x 0

Informações da varredura:

Data da varredura: 26 Setembro 2012 ID:

Tipo de varredura: a Corpo todo

Análise: 23 Outubro 2012 18:57 Versão 13.3.0.1

Auto Whole Body

Operador:

Modelo: Discovery W (S/N 84418)

Comentário:

Resumo dos resultados de DXA:

Região	Gordura Mass (g)	Magra+ BMC (g)	% gordura
Braço E	1479.4	3271.4	31.1
Braço D	1570.3	2898.3	35.1
Tronco	12989.1	27253.1	32.3
Perna E	2639.4	8919.4	22.8
Perna D	2561.4	8559.2	23.0
Subtotal	21239.6	50901.3	29.4
Cabeça	1327.2	4216.1	23.9
Total	22566.8	55117.4	29.0

HOLOGIC[®]

Figura 4: Exame de DXA de paciente com lipodistrofia (continua)

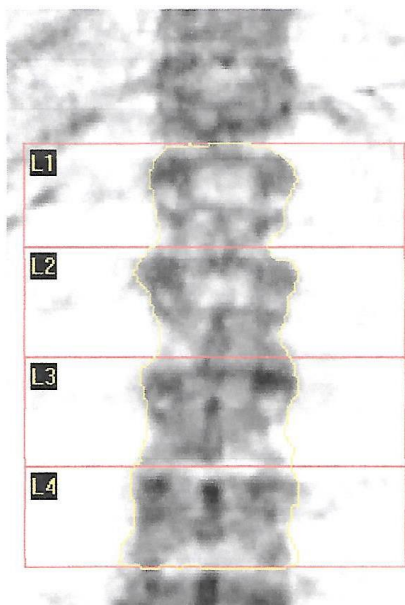
Hospital das Clinicas da UFMG

Belo Horizonte, MG

Paciente 1

Sexo: Homem
Etnia: Hispânico

Altura: 168.0 cm
Peso: 79.5 kg
Idade: 15



k = 1.151, d0 = 39.4
116 x 128

Informações da varredura:

Data da varredura: 26 Setembro 2012 ID:
Tipo de varredura: x Espinha lombar
Análise: 23 Outubro 2012 18:58 Versão 13.3.0.1:7
Espinha lombar

Operador:
Modelo: Discovery W (S/N 84418)
Comentário:

Resumo dos resultados de DXA:

Região	Área (cm ²)	BMC (g)	DMO (g/cm ²)	T - pontuação	Z - pontuação
L1	12.01	7.67	0.638		
L2	13.76	9.70	0.705		
L3	14.85	11.81	0.795		
L4	15.43	12.51	0.810		
Total	56.06	41.68	0.743		-1.2

DMO total CV 1.0%, ACF = 1.023, BCF = 1.002, TH = 8.586

No Reference Curve Available

Comentário:

Pontuação T comparada com Branco Homem; Pontuação Z Hispânico Homem.
Origem: Hologic, 2005

HOLOGIC

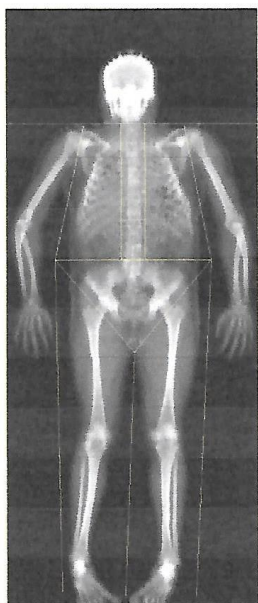
Figura 4: Exame de DXA de paciente com lipodistrofia (continua)

Hospital das Clinicas da UFMG

Belo Horizonte, MG

Paciente 1	Sexo: Homem Etnia: Hispânico	Altura: 168.0 cm Peso: 79.5 kg Idade: 15
------------	---------------------------------	--

Médico encaminhamento: _____



k = 1.169, d0 = 42.5
0 x 0

Informações da varredura:

Data da varredura: 26 Setembro 2012 ID:

Tipo de varredura: a Corpo todo

Análise: 23 Outubro 2012 18:57 Versão 13.3.0.1:7
Auto Whole Body

Operador:

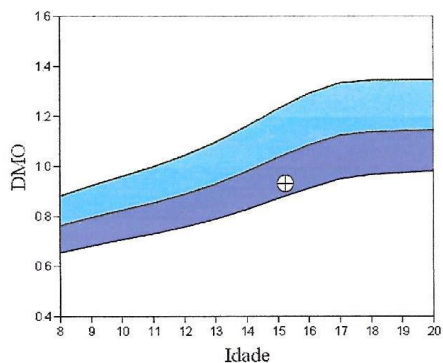
Modelo: Discovery W (S/N 84418)

Comentário:

Resumo dos resultados de DXA:

Região	Área (cm ²)	BMC (g)	DMO (g/cm ²)	T - pontuação	Z - pontuação
Braço E	229.27	156.71	0.684		
Braço D	207.15	140.94	0.680		
Cost. E	157.50	111.65	0.709		
Cost. D	135.77	97.44	0.718		
Espinh T	147.80	105.24	0.712		
Espinha L	46.94	36.32	0.774		
Pelve	145.47	137.94	0.948		
Perna E	357.28	365.53	1.023		
Perna D	324.31	314.86	0.971		
Subtotal	1751.50	1466.63	0.837		
Cabeça	238.58	385.87	1.617		
Total	1990.07	1852.51	0.931		-1.3

Total



Pontuação T comparada com Hispânico Homem; Pontuação Z Hispânico Homem.
Origem: 2008 NHANES Hispanic Male

HOLOGIC

Figura 4: Exame de DXA de paciente com lipodistrofia (continua)

Hospital das Clinicas da UFMG

Belo Horizonte, MG

Paciente 1	Sexo: Homem Etnia: Hispânico	Altura: 168.0 cm Peso: 79.5 kg Idade: 15
------------	---------------------------------	--

Informações da varredura:

Data da varredura: 26 Setembro 2012 ID:

Tipo de varredura: a Corpo todo

Análise: 23 Outubro 2012 18:57 Versão 13.3.0.1

Auto Whole Body

Operador:

Modelo: Discovery W (S/N 84418)

Comentário:

Resumo dos resultados de DXA:

Região	BMC (g)	Gordura Mass (g)	Magra Mass (g)	Magra+ BMC (g)	Massa total Mass (g)	% gordura
Braço E	156.71	1479.4	3114.6	3271.4	4750.7	31.1
Braço D	140.94	1570.3	2757.4	2898.3	4468.6	35.1
Tronco	488.59	12989.1	26764.5	27253.1	40242.2	32.3
Perna E	365.53	2639.4	8553.8	8919.4	11558.8	22.8
Perna D	314.86	2561.4	8244.4	8559.2	11120.6	23.0
Subtotal	1466.63	21239.6	49434.7	50901.3	72140.9	29.4
Cabeça	385.87	1327.2	3830.2	4216.1	5543.3	23.9
Total	1852.51	22566.8	53264.9	55117.4	77684.2	29.0

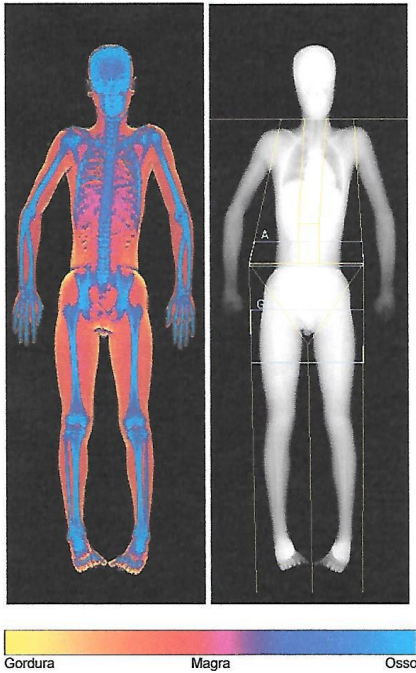
HOLOGIC

Figura 4: Exame de DXA de paciente com lipodistrofia (continua)

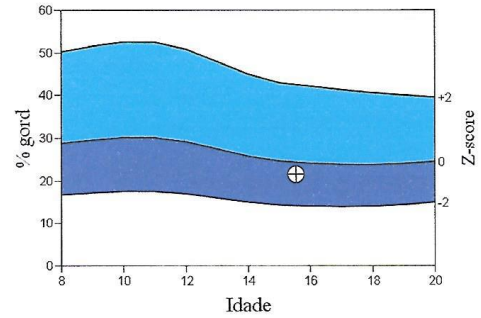
Hospital das Clinicas da UFMG

Belo Horizonte, MG

Paciente 2	Sexo: Homem	Altura: 164.0 cm
	Etnia: Hispânico	Peso: 50.4 kg
		Idade: 15



Total Body % Fat



Origem: 2008 NHANES Hispanic Male

Body Composition Results

Região	Gordura Mass (g)	Magra+ BMC (g)	Total % gordura Mass (g)	% gordura Pontuação Z
Braço E	461	2207	2668	17.3
Braço D	498	2320	2819	17.7
Tronco	4585	18384	22969	20.0
Perna E	2060	6010	8071	25.5
Perna D	1985	6303	8288	23.9
Subtotal	9590	35225	44814	21.4
Cabeça	1067	3509	4576	23.3
Total	10657	38734	49390	21.6
Android (A)	677	2179	2856	23.7
Gynoid (G)	1635	5388	7023	23.3

-0.4

Data da varredura: 24 Abril 2013 ID:
 Tipo de varredura: a Corpo todo
 Análise: 24 Abril 2013 14:24 Versão 13.3.0.1
 Auto Whole Body
 Operador: ----
 Modelo: Discovery W (S/N 84418)
 Comentário:

Adipose Indices

Measure	Result	Pontuação T	Pontuação Z
Total Body % Fat	21.6		-0.4
Fat Mass/Height ² (kg/m ²)	3.96		
Android/Gynoid Ratio	1.02		
% Fat Trunk/% Fat Legs	0.81		
Trunk/Limb Fat Mass Ratio	0.92		

Lean + BMC Indices

Measure	Result	Pontuação T	Pontuação Z
(Lean + BMC)/Height ² (kg/m ²)	14.4		-1.4
Appen. (Lean + BMC)/Height ² (kg/m ²)	6.26		

TBAR353 - NHANES BCA calibration

HOLOGIC

Figura 5: Exame de DXA de paciente com baixa DMO

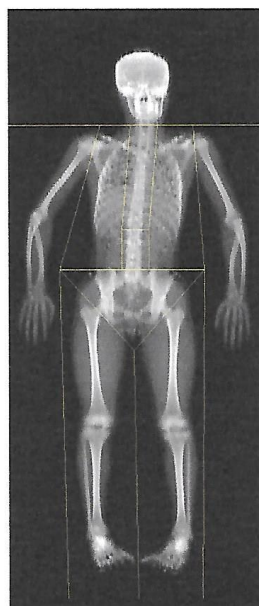
Hospital das Clinicas da UFMG

Belo Horizonte, MG

Paciente 2

Sexo: Homem
Etnia: Hispânico

Altura: 164.0 cm
Peso: 50.4 kg
Idade: 15



k = 1,181, d0 = 45.7
318 x 150

Informações da varredura:

Data da varredura: 24 Abril 2013 ID:
Tipo de varredura: a Corpo todo
Análise: 24 Abril 2013 14:24 Versão 13.3.0.1
Auto Whole Body

Operador:
Modelo: Discovery W (S/N 84418)
Comentário:

Resumo dos resultados de DXA:

Região	Gordura Mass (g)	Magra+ BMC (g)	% gordura
Braço E	461.0	2206.6	17.3
Braço D	498.1	2320.5	17.7
Tronco	4585.3	18384.1	20.0
Perna E	2060.5	6010.5	25.5
Perna D	1984.6	6303.0	23.9
Subtotal	9589.6	35224.6	21.4
Cabeça	1067.0	3509.1	23.3
Total	10656.6	38733.7	21.6

TBAR353 - NHANES BCA calibration

HOLOGIC

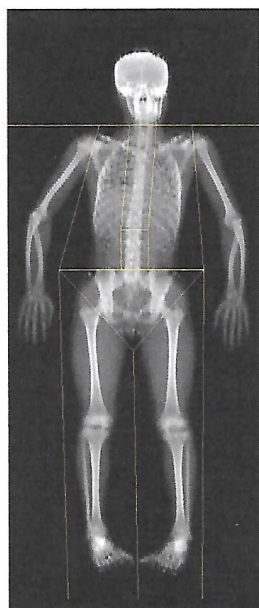
Figura 5: Exame de DXA de paciente com baixa DMO (continua)

Hospital das Clinicas da UFMG

Belo Horizonte, MG

Paciente 2	Sexo: Homem	Altura: 164.0 cm
	Etnia: Hispânico	Peso: 50.4 kg
		Idade: 15

Médico encaminhamento:



k = 1.181, d0 = 45.7
318 x 150

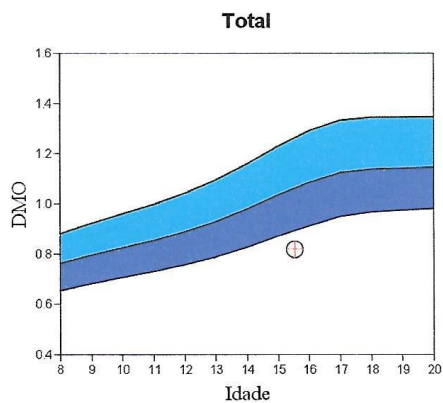
Informações da varredura:

Data da varredura: 24 Abril 2013 ID:
 Tipo de varredura: a Corpo todo
 Análise: 24 Abril 2013 14:24 Versão 13.3.0.1:7
 Auto Whole Body
 Operador:
 Modelo: Discovery W (S/N 84418)
 Comentário:

Resumo dos resultados de DXA:

Região	Área (cm ²)	BMC (g)	DMO (g/cm ²)	T - pontuação	Z - pontuação
Braço E	153.38	88.42	0.577		
Braço D	159.21	92.05	0.578		
Cost. E	133.58	70.58	0.528		
Cost. D	116.49	64.47	0.553		
Espinh T	147.17	100.95	0.686		
Espinha L	52.03	46.79	0.899		
Pelve	142.12	128.47	0.904		
Perna E	261.72	223.79	0.855		
Perna D	267.16	228.62	0.856		
Subtotal	1432.86	1044.15	0.729		
Cabeça	254.34	333.44	1.311		
Total	1687.20	1377.60	0.816		-2.9

DMO total CV 1.0%, ACF = 1.024, BCF = 0.999



Comentário:

Pontuação T comparada com Hispânico Homem; Pontuação Z Hispânico Homem.
 Origem:2008 NHANES Hispanic Male

HOLOGIC

Figura 5: Exame de DXA de paciente com baixa DMO (continua)

Hospital das Clinicas da UFMG

Belo Horizonte, MG

Paciente 2	Sexo: Homem Etnia: Hispânico	Altura: 164.0 cm Peso: 50.4 kg Idade: 15
------------	---------------------------------	--

Informações da varredura:

Data da varredura: 24 Abril 2013 ID:
Tipo de varredura: a Corpo todo
Análise: 24 Abril 2013 14:24 Versão 13.3.0.1
Auto Whole Body
Operador:
Modelo: Discovery W (S/N 84418)
Comentário:

Resumo dos resultados de DXA:

Região	BMC (g)	Gordura Mass (g)	Magra Mass (g)	Magra+ BMC (g)	Total Mass (g)	% gordura
Braço E	88.42	461.0	2118.2	2206.6	2667.6	17.3
Braço D	92.05	498.1	2228.4	2320.5	2818.6	17.7
Tronco	411.27	4585.3	17972.8	18384.1	22969.4	20.0
Perna E	223.79	2060.5	5786.7	6010.5	8070.9	25.5
Perna D	228.62	1984.6	6074.3	6303.0	8287.6	23.9
Subtotal	1044.15	9589.6	34180.4	35224.6	44814.2	21.4
Cabeça	333.44	1067.0	3175.6	3509.1	4576.1	23.3
Total	1377.60	10656.6	37356.1	38733.7	49390.2	21.6

TBAR353 - NHANES BCA calibration

HOLOGIC

Figura 5: Exame de DXA de paciente com baixa DMO (continua)

4.6 Processamento e análises dos dados

Um banco de entrada de dados foi criado no software Epidata 2.1 (Epidata 2.1, 2001).

Para minimizar erros de digitação, foi realizada uma dupla checagem dos dados inseridos.

Possíveis divergências foram sanadas através de consultas aos formulários.

A análise dos dados foi realizada através do software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 15.0 e do software Stata 9.0 (101).

Para as variáveis contínuas foram calculadas as médias e medianas, desvio-padrão e porcentagem. Testes de normalidade foram realizados para cada variável resposta, permitindo a escolha do procedimento estatístico mais adequado. A comparação das médias foi realizada utilizando-se o Teste-t de Student, e para identificar as diferenças utilizou-se o Bonferroni. Para as medianas utilizou-se o teste de Mann-Whitney. Para as variáveis categóricas foi utilizado o Qui-quadrado (χ^2). Foram considerados diferentes estatisticamente quando valor-p mostrou-se menor que 0,05 (nível de significância de 5%).

Para a identificação dos possíveis fatores de risco para lipodistrofia e baixa densidade mineral óssea realizou-se, primeiramente a análise univariada. A força da associação foi medida através do cálculo de *Odds-ratio* (OR), com intervalo de confiança de 95%. Posteriormente as variáveis que apresentaram um valor-p < 0,25 e algumas variáveis que, embora não tenham apresentado diferenças significativas, mas são descritas na literatura como associadas à lipodistrofia e baixa densidade mineral óssea, foram selecionadas para a análise logística multivariada. Variáveis significativas (valor-p<0,25), mas que

apresentaram baixa frequência e aquelas que apresentaram colinearidade foram excluídas dos modelos estatísticos.

A modelagem foi realizada através da construção de modelos completos com todas as variáveis selecionadas para a análise e o descarte sucessivo das variáveis que não alteravam as *odds* relativas e os intervalos de confiança de modo significativo. Para a construção do modelo final, o nível de significância utilizado foi 0,05, ou seja, as variáveis que apresentaram valor-p $>0,05$ foram retiradas do modelo. A significância dos modelos foi testada utilizando-se o teste de razão da verossimilhança (102).

5. RESULTADOS

Foram avaliados 105 pacientes, sendo 54,3% do sexo feminino. A mediana de idade no estudo foi de 15,3 anos (IRQ:25%-75% 13,3-17,5%); e a mediana de idade quando realizado o diagnóstico do HIV foi 2,0 anos (IRQ:25%-75% 0,82 – 3,91). Com relação à idade ao diagnóstico dos pacientes avaliados, percebemos que a grande maioria (58,1%) foi diagnosticada entre um e cinco anos de idade, 29,5% teve o diagnóstico antes de um ano de idade, 11,4% entre cinco e dez anos e apenas 1% foi diagnosticada após 10 anos de idade. Cerca de 77% dos pacientes foram classificados como eutróficos pela avaliação do IMC/Z-score de IMC.

Com relação às características clínicas e imunológicas, 78% dos pacientes pertenciam à classificação clínica B ou C do CDC e 55% pertenciam à categoria de imunodepressão avançada (classe 3) do CDC. No momento da avaliação, 82,9% dos pacientes apresentavam-se assintomáticos e 77,3% possuíam LTCD4+ superior a 500cels/ μ L (ausência de imunossupressão). A tabela 3 sumariza as principais características das crianças e adolescentes avaliados no estudo.

TARV com pelo menos três drogas era utilizada por 96,2% dos pacientes na ocasião da realização do DXA, com uma mediana de tempo de uso de 12,1 anos, e 65,3% usavam esquema contendo inibidor da protease. Os antirretrovirais mais comumente utilizados pelos pacientes (em uso na ocasião da realização da DXA e já utilizados previamente) foram: Zidovudina por 98% dos pacientes, Lamivudina por 93%, Estavudina por 40%; Efavirenz por 84%, Nevirapina por 14%. Tenofovir estava sendo utilizado por 35% dos pacientes na ocasião da realização da DXA, com um adicional de outros 4% que já haviam

utilizado o Tenofovir previamente. A mediana de tempo de uso do Tenofovir foi 26,4 meses (IRQ 25%-75%: 9,8–43,6). Com relação aos inibidores da protease, Lopinavir com *booster* de ritonavir foi utilizado por 65% dos pacientes, e Darunavir por 8% dos pacientes.

Foram relatadas 24 fraturas em 21 pacientes, sendo 18 fraturas no membro superior e seis fraturas no membro inferior.

A frequência de lipodistrofia foi de 18,9% (IC95%: 9,9-31,4%) e de baixa DMO de corpo total e/ou coluna lombar foi de 26,2% (IC95%: 18,0-35,8%), nesta população.

A tabela 4 apresenta as principais características clínicas e laboratoriais dos 58 pacientes avaliados para verificação da presença de sinais clínicos de lipodistrofia. Destes, 11 pacientes (18,9%) apresentavam alguma característica clínica sugestiva de lipodistrofia. Lipoatrofia periférica ocorreu em 12% dos pacientes, lipohipertrofia central em 5,2% e lipodistrofia mista em 1,7%. A *Fat mass ratio* - FMR (mediana da razão entre o percentual de gordura do tronco sobre o percentual de gordura dos membros inferiores) avaliada pelo DXA foi 0,7 (IRQ 25%-75%: 0,6 – 0,8) para o grupo de pacientes definidos como sem características clínicas de lipodistrofia e de 1,0 (IRQ 25%-75%: 0,7 – 1,1) para os pacientes com lipodistrofia clínica, com relevância estatística significativa ($p = 0,016$). Na avaliação das medianas das pregas cutâneas subescapular, tricipital e bicipital e nas circunferências do braço direito e cintura não foi encontrada relação estatística com a presença de lipodistrofia clínica. Entretanto, quando a circunferência braço direito foi categorizada para percentil menor ou igual a 5% ajustada por idade e sexo e a circunferência da cintura foi categorizada para percentil maior ou igual a 90% ajustada por idade e sexo, foi

encontrada uma correlação positiva com a presença de lipodistrofia. Pacientes com lipohipertrofia central apresentavam circunferência de cintura maior ou igual ao percentil 90 ($p = 0,007$) e todos possuíam circunferência do braço direito maior que o percentil 5. Já os pacientes com lipoatrofia periférica ou mista possuíam circunferência da cintura menor que o percentil 90 e cinco dos sete pacientes classificados como lipoatrofia periférica apresentavam circunferência do braço direito menor ou igual ao percentil 5 ($p = 0,036$).

História de sintomas moderados ou graves relacionados ao HIV/AIDS não foram associados a um risco maior de lipodistrofia, como pode ser visto na tabela 4 (Classificação Clínica CDC e presença de infecções oportunistas e/ou doenças definidoras de AIDS).

Na análise univariada, as variáveis estudadas que se mostraram estatisticamente significativas foram idade ao diagnóstico ($p = 0,031$), o estado nutricional ($p = 0,031$) e o FMR – *Fat mass ratio* ($p = 0,016$). Não foi encontrada relação significativa entre lipodistrofia clínica e idade, sexo, classificação de Tanner, o uso dos antirretrovirais: Estavudina, Tenofovir, Lopinavir/ritonavir, Efavirenz, Nevirapina, a associação de Estavudina e Didanosina, tempo de uso de antirretrovirais e tempo de uso da Estavudina, LTCD4+, carga viral. As variáveis para análise multivariada foram selecionadas a partir da tabela 4, adotando-se como critério de seleção o valor de $p < 0,25$. Foram selecionadas as seguintes variáveis: sexo, idade ao diagnóstico, avaliação nutricional, classificação imunológica e exposição a Estavudina. Para construção dos modelos, as variáveis com baixa frequência e que apresentaram alta colinearidade foram excluídas, como é o caso

do *Fat mass ratio*. Após a análise multivariada, mostraram-se estatisticamente significativos a avaliação nutricional (OR: 33,4; IC95%: 2,3 – 484,8; $p = 0,010$) e o uso de Estavudina (OR: 6,1; IC95%: 1,1 – 33,4; $p = 0,036$). Tabela 5

A tabela 6 apresenta as principais características clínicas e laboratoriais dos pacientes com DMO de corpo total e/ou coluna lombar normal (Z-score > -2) e alterada (Z-score ≤ -2).

Foram realizadas 105 avaliações de DXA, com obtenção do Z-score de densidade mineral óssea (DMO) de corpo total e coluna lombar de 103 pacientes. Destes, um paciente não teve o Z-score de coluna lombar calculado pelo aparelho e um não teve o Z-score de corpo total calculado.

Baixa DMO de corpo total e/ou coluna lombar (Z-score DMO ≤ -2) foi detectada em 26,2% dos pacientes; 13,4% dos pacientes tinham DMO de coluna com Z-score ≤ -2 ; 23% dos pacientes tinham DMO de corpo total com Z-score ≤ -2 , e 10,6% dos pacientes tinham DMO de corpo total e coluna lombar com Z-score ≤ -2 .

A mediana de idade dos pacientes foi semelhante nos dois grupos, bem como a mediana da idade ao diagnóstico.

Na análise univariada, as variáveis estudadas que se mostraram estatisticamente significativas foram uso de Lopinavir/ritonavir ($p = 0,026$), estado nutricional ($p = 0,006$), peso ($p=0,045$), Z-score altura ($p = 0,015$), IMC ($p = 0,027$) e Z-score IMC (0,022), além das

circunferências de cintura ($p = 0,024$), circunferência do braço direito ($p = 0,017$) e dobra cutânea tricipital ($p = 0,011$).

Não foi encontrada relação significativa entre baixa DMO de corpo total e/ou coluna lombar com sexo, idade, idade ao diagnóstico, classificação de Tanner, uso dos antirretrovirais (Estavudina, Tenofovir, Efavirenz, Nevirapina, Indinavir, associação de Estavudina e Didanosina), tempo de uso de antirretrovirais, média dos LTCD4+, carga viral, doença definidora de AIDS e/ou Infecção oportunista. Também não foi encontrada associação entre a classificação clínica e imunológica do CDC e não houve relevância estatística significativa entre fratura e baixa DMO de corpo total e/ou coluna lombar.

Outros fatores de risco também foram avaliados, mas sem relevância estatística significativa: tempo de uso do Tenofovir ($p = 0,613$), uso de Tenofovir na época da realização da DXA ($p = 0,292$); uso de Zidovudina ($p = 0,546$), uso de Lamivudina ($p = 0,413$), uso de Indinavir ($p = 0,546$), prática de atividade física ($p = 0,359$), uso de corticoide oral ($p = 0,501$), uso de corticoide inalatório ($p = 0,580$) e tabagismo ($p = 0,760$).

O uso de Tenofovir foi associado à baixa DMO de corpo total isoladamente ($p = 0,044$), bem como história de infecção oportunista e/ou doença definidora de AIDS ($p = 0,034$).

As variáveis para análise multivariada foram selecionadas a partir da tabela 6, adotando-se como critério de seleção o valor de $p < 0,25$. Variáveis com alta colinearidade foram excluídas da análise, como altura, IMC, Z-score IMC. Para análise multivariada, foram selecionadas as seguintes variáveis: sexo, avaliação nutricional, exposição ao Tenofovir,

exposição a Lopinavir/ritonavir, doença definidora de AIDS/ infecção oportunista. Após a análise multivariada, mostraram-se estatisticamente significativos a avaliação nutricional (OR: 7,0; IC95%: 1,6 – 31,3; p = 0,011) e o uso de Lopinavir/ritonavir (OR: 4,6; IC95%: 1,3 – 16,3; p = 0,017).

Não foi encontrada relação significativa entre lipodistrofia clínica e baixa densidade mineral óssea.

Tabela 3. Características das 105 crianças e adolescentes HIV-infectadas avaliadas no estudo

Variáveis	N=105
Sexo	
Masculino	48 (45,7%)
Feminino	57 (54,3%)
Idade (anos)	
Mediana (IRQ:25%-75%)	15,3 (13,3-17,5)
Idade ao diagnóstico (anos)	
Mediana (IRQ: 25%-75%)	2,0 (0,8-3,9)
Peso (Kg)	
Mediana (IRQ: 25%-75%)	47,5 (41,6-54,2)
Altura (cm)	
Média ± DP	158,7 ± 9,5
Estado Nutricional	
Eutrofia	81 (77,1%)
Desnutrição	12 (11,4%)
Sobrepeso/Obesidade	12 (11,4%)
Classificação Clínica CDC	
N/A	22 (21,2%)
B	42 (40,4%)
C	40 (38,4%)
Classificação Imunológica CDC	
Ausente (1)	7 (6,7%)
Moderado (2)	39 (37,5%)
Grave (3)	58 (55,8%)
LTCD4+ Atual (células/μl)	
≥ 500	68 (77,2%)
499 – 350	10 (11,4)
349 – 200	5 (5,7%)
< 200	5 (5,7%)
LTCD4+ (células/μl)	
Média ± DP	745,0 ± 358,7
Carga Viral	
Indetectável	59 (67,8%)
Detectável	28 (32,2%)
Carga Viral (cópias/mL)	
Mediana (IRQ:25%-75%)	2154,5 (650,2–14.316)
Escala de Tanner	
T1	4 (5,8%)
T2+T3	19 (27,5%)
T4+T5	46 (66,7%)
Uso de TARV	
Sim	101 (97,1%)
Não	3 (2,9%)
Tempo uso de TARV (anos)	
Mediana (IRQ: 25%-75%)	12,1 (10,1 – 14,2)
Esquema ARV em uso	
ITRN + ITRNN	31 (31,3%)
ITRN + IP	52 (52,5%)
ITRN + ITRNN + IP	14 (14,2%)
Com inibidor de integrase	2 (2,0%)
Doença definidora AIDS/IO	
Sim	38 (41,8%)
Não	53 (58,2%)

FMR – <i>Fat mass ratio</i> – pelo DXA	
Mediana (IRQ:25%-75%)	0,7 (0,6-0,9)
Percentual de gordura corporal (%) – pelo DXA	
Média ± DP	26,4 ± 7,6

IRQ: interquartil; DP: desvio-padrão; CDC: *Center for Disease Control and Prevention*; LTCD4+: Linfócitos T CD4+; ARV: Antirretroviral; ITRN: Inibidores da Transcriptase Reversa análogos de nucleosídeos; ITRNN: Inibidores da Transcriptase reversa não-análogos de Nucleosídeos; IP: Inibidores da Protease; AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida; IO: Infecção ou Doença Oportunista; DXA: Absorciometria por emissão de raio-X de dupla energia; TARV: terapia antirretroviral; FMR (*Fat mass ratio*): razão entre o percentual de gordura tronco sobre o percentual de gordura de membros inferiores

Tabela 4. Características das crianças e adolescentes HIV positivas pela presença de características clínicas de lipodistrofia

Variáveis*	Lipodistrofia Ausente (n=47)	Lipodistrofia Presente (n=11)	OR (IC95%)	Valor- p
Sexo				
Masculino	19	7		
Feminino	28	4	0,4 (0,1-1,5)	0,172 ^a
Idade (anos)				
Mediana (IRQ:25%-75%)	15,4 (13,5-17,6)	15,3 (13,5-17,8)	1,0 (0,8 – 1,2)	0,765 ^c
Idade ao diagnóstico (anos)				
Mediana (IRQ:25%-75%)	3,0 (0,8-4,2)	1,1 (0,7-1,8)	0,6 (0,4-1,0)	0,031^c
IMC (kg/m²)				
Mediana (IRQ:25%-75%)	19,7 (18,0-21,7)	18,4 (14,8-22,5)	0,9 (0,8-1,1)	0,452 ^c
Z-score IMC				
Média ± DP	- 0,3 ± 0,9	- 0,5 ± 1,8	0,9 (0,5-1,6)	0,612 ^b
Avaliação Nutricional				
Estrófico /sobrepeso/obesidade	45	8		
Desnutrição	2	3	8,4 (1,2-58,8)	0,031^a
Tanner				
T1	2	1		
T2 + T3	13	2	0,3 (0,0 – 5,2)	0,413 ^a
T4 + T5	29	6	0,4 (0,0 – 5,3)	0,499 ^a
FMR – Fat mass ratio (pela DXA)				
Mediana (IRQ:25%-75%)	0,7 (0,6-0,8)	1,0 (0,7-1,1)	36,1 (1,9-673,8)	0,016^c
Circunferência Cintura (cm)				
Mediana (IRQ:25%-75%)	68,0 (64,0-73,5)	68,3 (58,7-80,7)	1,0 (1,0 – 1,1)	0,627 ^c
Circunferência braço D (cm)				
Mediana (IRQ:25%-75%)	23,5 (22,0-26,0)	22,1 (20,3-26,8)	0,9 (0,8 – 1,2)	0,519 ^c
Dobra cutânea Subescapular (mm)				
Mediana (IRQ:25%-75%)	11,3 (8,7-14,0)	10,3 (6,8-16,5)	1,0 (0,8 – 1,2)	0,753 ^c
Dobra cutânea Tricipital (mm)				
Mediana (IRQ:25%-75%)	13,0 (9,7-19,3)	13,0 (7,2-17,4)	1,0 (0,9 – 1,1)	0,430 ^c
Dobra cutânea Bicipital (mm)				
Mediana (IRQ:25%-75%)	8,7 (6,7-11,0)	9,5 (3,8-13,0)	1,0 (0,8 – 1,1)	0,729 ^c
Classificação Clínica CDC				
(N-A-B)	30	5		
C	17	6	2,1 (0,6-8,0)	0,268 ^a
Classificação Imunológica CDC				
Ausente (1)	3	1		
Moderada (2)	22	1	0,1 (0,0 – 2,8)	0,196 ^a
Avançada (3)	22	9	1,2 (0,1 – 13,4)	0,867 ^a
LTCD4+ (células/μl)				
Média (DP)	707,8 ± 358,7	885,3 ± 453,4	1,0 (1,0 – 1,0)	0,210 ^b
Carga Viral				
Indetectável	26	7		
Detectável	12	2	0,6 (0,1 – 3,4)	0,583 ^a
Tempo uso de ARV (anos)				
Mediana (IRQ:25%-75%)	11,9 (9,5–13,7)	14,2 (10,1-15,9)	1,1 (0,9 – 1,2)	0,520 ^c
Exposição a Estavudina				
Sim	15	7		
Não	30	4	3,5 (0,9-13,9)	0,074 ^a
Tempo de uso de Estavudina (anos)				
Média (DP)	5,6 ± 2,5	6,1 ± 3,1	1,1 (0,8 – 1,5)	0,664 ^a

Exposição a Tenofovir				
Sim	21	4		
Não	24	7	0,7 (0,2 – 2,5)	0,539 ^a
Exposição a Lopinavir/ritonavir				
Sim	34	8		
Não	11	3	0,9 (0,2 – 3,8)	0,846 ^a
Exposição a Efavirenz				
Sim	34	9		
Não	11	2	1,5 (0,3 – 7,8)	0,661 ^a
Exposição a Nevirapina				
Sim	4	2		
Não	41	9	2,3 (0,4 – 14,4)	0,382 ^a
Exposição a Estavudina+didanosina				
Sim	8	4		
Não	37	7	0,4 (0,1 – 1,6)	0,188 ^a
Doença Definidora de AIDS/IO				
Sim	17	4		
Não	21	5	1,0 (0,2 – 4,3)	0,987 ^a
Densidade Mineral óssea coluna e/ou corpo (z-score)				
>-2	34	7	1,5 (0,4 – 5,8)	0,599 ^a
≤-2	13	4		

^a=qui-quadrado; ^b=teste t para amostras independentes; ^c=teste Mann-Whitney ;

* Houve perda de informação de algumas variáveis. IRQ: interquartil; DP: desvio-padrão; CDC; Center for Disease Control; LTCD4+: Linfócitos T CD4+; ARV: Antirretroviral; ITRN: Inibidores da Transcriptase Reversa análogos de nucleosídeos; ITRNN: Inibidores da Transcriptase reversa não-análogos de Nucleosídeos; IP: Inibidores da Protease; AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida; IO Infecção ou doença oportunista; DXA: Absorciometria por emissão de raio-X de dupla energia; FMR (*Fat mass ratio*): razão entre o percentual de gordura tronco sobre o percentual de gordura de membros inferiores; Avaliação Nutricional: categorizado em Peso Normal /sobrepeso/obesidade x Desnutrição (Z-score IMC < -2 ou IMC <18,5)

Tabela 5. Fatores de risco para lipodistrofia em crianças e adolescentes HIV positivas. Análise multivariada

Variáveis	OR (IC95%)	Valor- p
Avaliação Nutricional		
Eutrófico /sobrepeso/obesidade		
Desnutrição	33,4 (2,3-484,8)	0,010
Exposição a Estavudina		
Sim		
Não	3,1 (1,1-33,4)	0,036

Tabela 6. Características das crianças e adolescentes HIV positivas pela presença de alteração na densidade mineral óssea (DMO) coluna lombar e/ou corpo total

Variáveis*	Densidade Mineral óssea Normal** (n=76)	Densidade Mineral óssea Alterada** (n=27)	OR (IC95%)	P
Sexo				
Masculino	32	15		
Feminino	44	12	0,6 (0,2-0,4)	0,230 ^a
Idade (anos)				
Mediana (IRQ:25%-75%)	15,2 (13,3-16,9)	15,5 (13,8-17,6)	1,1 (0,9-1,2)	0,529 ^c
Idade ao diagnóstico (anos)				
Mediana (IRQ: 25%-75%)	2,0 (0,8-3,9)	1,9 (1,1- 3,0)	0,9 (0,8-1,2)	0,537 ^c
Peso (quilogramas)				
Mediana (IRQ:25%-75%)	49,1 (44,3- 56,8)	43,8 (36,7-50,0)	0,9 (0,9 - 1,0)	0,006^c
Z-score altura				
Média ± DP	- 0,6 ± 0,8	- 1,7 ± 1,2	0,4 (0,2-0,7)	0,001^b
IMC (kg/m²)				
Mediana (IRQ:25%-75%)	19,3 (17,8-21,3)	18,0 (14,5 - 19,4)	0,7 (0,6-0,9)	0,027^c
Z-score IMC				
Média ± DP	- 0,3 ± 1,0	- 1,5 ± 1,6	0,4 (0,2-0,6)	0,000^b
Avaliação Nutricional				
Peso Normal / Sobrepeso	72	20		
Desnutrição	4	7	6,3 (1,7-23,7)	0,006^a
Tanner				
T1	2	2		
T2 + T3	13	6	0,5 (0,1-4,1)	0,488 ^a
T4 + T5	34	12	0,4 (0,0-2,9)	0,338 ^a
Circunferência Cintura (cm)				
Mediana (IRQ-25%-75%)	68,8 (64,8-73,8)	65,0 (61,5-68)	0,9 (0,8-1,0)	0,024^c
Circunferência braço D (cm)				
Mediana (IRQ:25%-75%)	23,7 (22,5-25,5)	22,0 (20,8-23,2)	0,7 (0,6-1,0)	0,017^c
Dobra cutânea Subescapular (mm)				
Mediana (IRQ-25%-75%)	12,0 (11,1-15,3)	10,0 (7,3-11,3)	0,9 (0,7-1,00)	0,054 ^c
Dobra cutânea Tricipital (mm)				
Mediana (IRQ-25%-75%)	15,3 (11,1-20,3)	10,7 (8,3-13,3)	0,9 (0,8-1,0)	0,011^c
Dobra cutânea Bicipital (mm)				
Mediana (IRQ-25%-75%)	10,2 (7,0-13,3)	8,0 (5,0-12,7)	0,9 (0,8-1,0)	0,107 ^c
Classificação Clínica CDC				
(N-A-B)	49	15		
C	27	12	1,5 (0,6-3,5)	0,413 ^a
Classificação Imunológica CDC				
Ausente	6	1		
Moderada	29	9	1,9(0,2-17,6)	0,587 ^a
Avançada	41	17	2,5(0,3-22,3)	0,415 ^a
LTCD4+ (células/μl)				
Média (DP)	757 ± 371,6	706,7 ± 319,4	1,0 (1,0-1,0)	0,573 ^b
Carga Viral				
Indetectável	44	15		
Detectável	22	6	0,8 (0,3-2,3)	0,684 ^a
Tempo uso de ARV (anos)				
Mediana (IRQ25%-75%)	12,1 (10,1-14,0)	12,2 (10,4-14,9)	1,0 (0,9-1,1)	0,995 ^c
Exposição a Estavudina				
Sim	28	12	1,4 (0,6-3,5)	0,457 ^a
Não	46	14		
Exposição a Tenofovir				
Sim	25	14	2,3 (0,9-5,7)	0,075 ^a

Não	49	12		
Exposição a Lopinavir/ritonavir				
Sim	44	22	3,8(1,2–12,0)	0,026^a
Não	30	4		
Exposição a Efavirenz				
Sim	65	20	0,5 (0,2-1,6)	0,258 ^a
Não	10	6		
Doença Definidora AIDS / IO				
Sim	24	14	2,5 (0,9–6,4)	0,066 ^a
Não	42	10		
Fratura				
Sim	16	5	1,1 (0,3–3,3)	0,910 ^a
Não	60	20		

^a=qui-quadrado; ^b=teste t para amostras independentes; ^c=teste Mann-Whitney ;

* Houve perda de informação de algumas variáveis.

**Densidade Mineral óssea normal: Z-score DMO > -2; densidade mineral óssea alterada: Z-score DMO ≤ -2
 IRQ: interquartil; DP: desvio-padrão; CDC; Center for Disease Control; LTCD4+: Linfócitos T CD4+; ARV: Antirretroviral; ITRN: Inibidores da Transcriptase Reversa análogos de nucleosídeos; ITRNN: Inibidores da Transcriptase reversa não-análogos de Nucleosídeos; IP: Inibidores da Protease; AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida; IO Infecção ou doença oportunista; Avaliação Nutricional: categorizado em Peso Normal /sobrepeso/obesidade x Desnutrição (Z-score IMC < -2 ou IMC <18,5)

Tabela 7. Fatores de risco para baixa densidade mineral óssea (DMO) de coluna lombar e/ou corpo total em crianças e adolescentes HIV positivas. Análise multivariada.

Variáveis	OR (IC95%)	Valor- p
Avaliação Nutricional		
Eutrófico /sobrepeso/obesidade		
Desnutrição	7,0 (1,6-31,3)	0,011
Exposição a lopinavir/ritonavir		
Sim		
Não	4,6 (1,3-16,3)	0,017

6. DISCUSSÃO

Neste estudo foram avaliadas 105 crianças e adolescentes com a realização de DXA, o que compreende uma amostra representativa dos pacientes acompanhados no CTR-DIP Orestes Diniz/Belo Horizonte.

Muitos estudos sobre síndrome lipodistrófica e baixa DMO tentam associar as alterações encontradas com as diversas etnias. A população brasileira é caracterizada por miscigenação étnica, o que dificulta a caracterização e definição de grupos étnicos, por isso não categorizamos nossa população em raças. Todos foram categorizados como hispânicos.

A alta prevalência de eutrofia (77,1%) encontrada neste grupo foi similar ao obtido em outros estudos (1–4). O grande número de crianças e adolescentes assintomáticos e com LTCD4+ acima de 500cels/ μ L no momento da realização do DXA pode ser justificado pelo efeito da TARV. Esses dados podem refletir o acompanhamento médico-ambulatorial regular, contribuindo para reduzir a prevalência de baixo peso e melhorar o controle das enfermidades agravantes do estado nutricional.

Foi observada uma frequência de lipodistrofia de 18,9%, um pouco abaixo da observada em outros estudos, que é de 25% a 30% entre as crianças e adolescentes HIV-infectados (3,20,29,30). Nesta amostra, lipoatrofia periférica foi a alteração lipodistrófica mais prevalente (12%), similar aos resultados encontrados em outros estudos (1,86). Estudos em adultos referem que lipoatrofia periférica também é o tipo mais comum de alteração lipodistrófica em adultos (25).

O diagnóstico das alterações corporais é subjetivo e depende da percepção de profissionais e pacientes, além de requerer treino e experiência. A falta de critérios diagnósticos padronizados para definir as alterações lipodistróficas, a dificuldade em diferenciá-las das mudanças físicas do desenvolvimento normal da infância, a variação na definição da síndrome lipodistrófica e na metodologia dos estudos tem contribuído para a dificuldade na classificação e avaliação da lipodistrofia. Quando utilizado apenas o exame físico, as discrepâncias entre os dados podem ocorrer devido ao viés de observação. Realização de DXA, avaliação de dobras cutâneas e circunferências de braço e cintura não são comumente utilizadas na prática clínica diária como ferramentas auxiliares no diagnóstico de lipodistrofia.

A comparação entre ter fenótipo lipodistrófico ao exame clínico e a razão entre o percentual de gordura do tronco sobre o percentual de gordura em membros inferiores ao DXA (*Fat mass ratio – FMR*) mostrou uma correlação significativa neste estudo ($p = 0,016$). Este índice demonstra um acúmulo de gordura em tronco ou a perda de gordura em membros inferiores, não diferenciando entre os diferentes fenótipos de lipodistrofia. Pode ser um índice bastante útil no diagnóstico precoce de lipodistrofia, mas deve ser utilizado com cautela. Não há dados na literatura sobre este índice em crianças e adolescentes, e não há valores padronizados para sua interpretação. Estudo realizado com pacientes adultos HIV positivos também encontrou correlação significativa, mas com mediana superior à encontrada para crianças e adolescentes neste estudo (44,45). Por apresentar alta colinearidade com a presença de lipodistrofia, a razão entre o percentual de gordura do tronco sobre percentual de gordura dos membros inferiores não entrou na avaliação da análise multivariada, neste estudo.

Antropometria simples não permite uma precisa caracterização das alterações da gordura corporal. Neste estudo, os valores absolutos das dobras cutâneas e circunferências do braço e cintura não mostraram relação com a presença de lipodistrofia, provavelmente devido à grande variação da idade e estágio puberal da amostra. Estudo conduzido por Werner *et al* (86) utilizou como critério diagnóstico, na avaliação física da lipodistrofia, as dobras cutâneas subescapular e tricipital. Foi considerado que dobra cutânea subescapular acima do percentil 90 para idade e sexo seria sugestivo de lipohipertrofia central e dobra cutânea tricipital abaixo do percentil 5 para idade e sexo seria indicativo de lipoatrofia periférica, e que se ambos estivessem presentes no mesmo paciente seria sugestivo de lipodistrofia mista. Alguns estudos tem demonstrado que para definição de obesidade central, a circunferência abdominal maior ou igual ao percentil 90 para idade e sexo, além da relação cintura/altura maior ou igual 0,5 podem ser utilizadas nas crianças (97,103). A literatura mostra que as dobras cutâneas permitem melhor quantificação da gordura superficial e que as circunferências não distinguem entre massa magra e massa gorda. Apesar disto, na prática clínica diária, medir as circunferências de cintura e braço e compará-las com as tabelas de percentis para idade e sexo já existentes é muito mais factível que a medida das dobras cutâneas, em que é necessário um aparelho especial, o plicômetro, além de experiência e treino na aferição. Extrapolando os dados de Werner *et al* (86), e utilizando a definição de circunferência da cintura superior ao percentil 90, foi encontrada forte associação com a presença de lipohipertrofia central, da mesma forma que a circunferência do braço direito menor ou igual ao percentil 5 mostrou relação com a presença de lipoatrofia periférica. A presença destas características no paciente pode ser um preditor de risco de desenvolvimento de lipodistrofia.

Tem sido descrita uma possível relação entre gênero e susceptibilidade à lipodistrofia. Pesquisa multicêntrica longitudinal europeia revelou que o risco de desenvolvimento de lipodistrofia é maior entre as meninas, embora a relação deste mecanismo não esteja totalmente elucidada (7). Neste estudo não houve relação entre gênero e lipodistrofia.

Dos fatores de risco avaliados neste estudo, apenas o estado nutricional (desnutrição) e o uso de Estavudina (na análise multivariada) mostraram significância. Estes dados são consistentes com os achados da literatura, em que o uso de Estavudina e IMC mais baixo estão relacionados à lipodistrofia (6). Também existem discrepâncias entre os estudos na associação entre IMC e lipodistrofia. Aldrovandi *et al* (5) refere que IMC baixo no grupo HIV-infectado com lipodistrofia poderia ser relacionado a perda de gordura, principalmente nos membros inferiores. O uso de outros antirretrovirais não mostrou relação significativa com lipodistrofia, tais como uso dos inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos. Estes resultados podem ser limitados pelo tamanho da amostra avaliada, com apenas 58 pacientes avaliados.

Os dados deste estudo mostram uma frequência de baixa densidade mineral óssea de coluna lombar e/ou corpo total de 26,2%, superior à relatada na coorte americana (7%), mas semelhante aos dados brasileiros e Tailandeses (24% a 32%) (14).

Foi encontrado que baixa DMO é comum entre as crianças e adolescentes HIV-infectadas, especialmente aquelas em uso de lopinavir/ritonavir, com estatura menor e com IMC baixo, semelhante aos dados encontrados na literatura (52,61,62,76,92). Grande percentual dos pacientes avaliados neste estudo utilizam ou já utilizaram IP, e dentre eles o principal é o Lopinavir com *booster* de ritonavir (65% dos pacientes). Isso tem grande

importância na prática clínica diária, já que o lopinavir com booster de ritonavir era a opção preferencial na classe dos IP, quando da impossibilidade de uso de ITRNN na composição do esquema ARV de crianças, a partir de 14 dias de vida (3).

Tenofovir apenas recentemente tem sido utilizado na população pediátrica. Nessa amostra, o uso de Tenofovir não mostrou relação com baixa densidade mineral óssea quando avaliado para coluna lombar e/ou corpo total. No entanto, mostrou relação significativa com baixa densidade mineral óssea de corpo total isoladamente. O pequeno número de pacientes pediátricos em uso de Tenofovir (39 pacientes) e o pequeno período de exposição (mediana de 26,4 meses, IRQ25-75%: 9,8-43,6) à medicação podem ter influenciado este resultado. O Tenofovir deve ser utilizado com cautela nas crianças e adolescentes (40).

Uma variedade de doenças e medicamentos podem resultar em perda óssea ou afetarem o pico de massa óssea, ou uma combinação de ambos. Este estudo não encontrou relação entre o uso de corticoide sistêmico e/ou inalatório e baixa DMO, apesar de não ter sido avaliado tempo de uso destes medicamentos.

A recomendação de que todos os lactentes HIV-infectados iniciem uso dos antirretrovirais e o fato da terapia ser de longa duração irá resultar em crianças recebendo antirretrovirais por tempo prolongado, sendo expostas a medicações em períodos críticos do desenvolvimento fisiológico e acumulando exposição a múltiplos regimes antirretrovirais. Este é um fato importante a ser considerado - as crianças HIV-infectadas irão acumular pelo menos uma década de uso de antirretrovirais antes de se tornarem adultos. Os antirretrovirais iniciados precocemente podem preservar o crescimento das

crianças, mas também podem comprometer a saúde óssea. Cerca de 87% dos pacientes deste estudo já haviam utilizado mais de um esquema de antirretrovirais e por isso pode ser difícil avaliar o impacto de um antirretroviral específico na DMO. Isto mostra o quão importante é o monitoramento e a investigação das implicações a longo prazo da infecção pelo HIV e do uso dos antirretrovirais.

Por se tratar de um estudo transversal, com análise de prontuário, nem todas as informações estão disponíveis. As limitações do estudo são inerentes às de um estudo descritivo e observacional. Uma característica importante para a avaliação da síndrome lipodistrófica é a análise do perfil lipídico e glicose juntamente com a alteração da redistribuição da gordura corporal. Isto pode ser um fator de confusão na avaliação de prevalência entre os diversos estudos: síndrome lipodistrófica versus lipodistrofia apenas. Este estudo avaliou apenas a alteração da distribuição da gordura corporal (lipodistrofia), não avaliando o perfil metabólico dos pacientes.

Pelo exposto, o paciente em risco de desenvolver lipodistrofia seria aquele com baixo IMC, em uso de d4T, ter tido diagnóstico precoce da infecção pelo HIV, apresentar maior *Fat mass ratio* ao DXA, ter percentil circunferência cintura acima do percentil 90 para idade e sexo e circunferência braço abaixo do percentil 5 para idade e sexo. E o paciente em risco de apresentar baixa DMO seria aquele com baixa estatura e com IMC baixo, com menor massa muscular e menor percentual de gordura corporal, e aquele em uso de inibidores da protease, especialmente o Lopinavir/ritonavir, ou em uso de Tenofovir.

No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes, Ministério da Saúde, 2015, existe a recomendação de que se

realize densitometria óssea do adolescente portador de infecção pelo HIV comprovada ou provavelmente adquirida por via vertical, principalmente naqueles que apresentem baixo índice de massa corpórea, história de perda de peso, uso prévio de esteroides, presença de lipodistrofia e uso de tenofovir (4). Melhor conhecimento sobre a prevalência das desordens ósseas e das alterações da síndrome lipodistrófica nos pacientes brasileiros HIV-infectados, além das características dos pacientes em risco de apresentá-las é primordial para que as autoridades de saúde estabeleçam novas diretrizes no seu Programa de tratamento de HIV/AIDS.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os progressos no desenvolvimento da TARV proporcionaram a conversão de uma doença grave em uma infecção crônica e controlável.

A interação entre a fisiopatologia da infecção pelo HIV e os efeitos adversos dos medicamentos componentes da TARV, agindo no organismo em desenvolvimento desde idades precoces, está associada a uma variedade de distúrbios orgânicos e mentais, acometendo o metabolismo de lipídios e carboidratos, a mineralização óssea, a composição corporal e as funções hepática e renal. Tais distúrbios, em complexa interação, podem ocasionar aumento do risco de doenças degenerativas, principalmente do sistema cardiovascular, inflamação crônica e envelhecimento celular precoce (3).

O fato de crianças e adolescentes HIV-infectados terem uma perda de gordura corporal que é potencialmente estigmatizante, associado ao risco elevado de diminuição na DMO e doenças cardiovasculares prematuras, demonstra a necessidade de futuras pesquisas na área, além da importância de padronizações para a avaliação e acompanhamento da síndrome lipodistrófica e da doença óssea metabólica. Desse modo podemos evitar que os efeitos colaterais dos medicamentos sejam limitadores do seu uso. Também é importante determinar quando essas alterações são efeitos adversos das medicações antirretrovirais, evitando substituição desnecessária de drogas, o que pode resultar em falência virológica, novas toxicidades e perda da adesão ao tratamento.

Os dados deste trabalho sugerem a necessidade da avaliação periódica da DMO em pacientes HIV-infectados, visto a alta frequência de baixa DMO encontrada na amostra, e

assinala a importância de melhorar o acesso ao DXA nos serviços de saúde pública do Brasil.

Medidas densitométricas de gordura corporal ou mesmo medidas antropométricas são úteis na avaliação dos pacientes, mas ainda não há valores aceitos universalmente para diagnosticar lipodistrofia. Os resultados encontrados neste estudo sugerem que o uso dos percentis das circunferências de cintura e circunferência do braço podem ser preditores de risco de lipodistrofia, além de achar uma correlação positiva entre o *Fat mass ratio* da DXA e lipodistrofia. O uso destas ferramentas pode ser útil no diagnóstico precoce de lipodistrofia.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palchetti CZ, Patin RV, Gouvea AFTB, Szejnfeld VL, Succi RCM, Oliveira FLC. Body composition and lipodystrophy in prepubertal HIV-infected children. *Brazilian J Infect Dis*. 2013;17(1):1–6.
2. Bitnun A, Sochett E, Babyn P, Holowka S, Stephens D, Read S, et al. Serum lipids, glucose homeostasis and abdominal adipose tissue distribution in protease inhibitor-treated and naive HIV-infected children. *AIDS*. 2003;17(9):1319–27.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Sec de Vigilância em Saúde, Aids e Hepatites Virais DD. Protocolo Clínico E Diretrizes terapêuticas para manejo da Infecção pelo HIV em crianças e adolescentes [Internet]. Brasília; 2014 [cited 2015 Nov 23]. Available from:
http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/55939/19_06_2015_protocolo_pediatico_pdf_25296.pdf
4. Arpadi S, Shiau S, Strehlau R, Martens L, Patel F, Coovadia A, et al. Metabolic Abnormalities and body composition of HIV-infected South African children on Ritonavir-boosted Lopinavir-based or Nevirapine-based antirretroviral therapy: a comparative study. *Arch Dis Child*. 2013;98(4):258–64.
5. Aldrovandi GM, Lindsey JC, Jacobson DL, Zadzilka A, Moye J, Borum P, et al. Morphologic and Metabolic Abnormalities in Vertically HIV- infected Children and Youth. *AIDS*. 2009;23(6):661–72.
6. Alam N, Cortina-Borja M, Goetghebuer T, Marczyńska M, Vigano A, Thorne C. Body fat abnormality in HIV-infected children and adolescents living in Europe: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;59(3):314–24.
7. UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS). How AIDS changed every thing [Internet]. Vol. 1. 2015 [cited 2016 Feb 23]. Available from:
http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/MDG6Report_en.pdf
8. UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS). AIDS by the numbers [Internet]. 2015 [cited 2016 Feb 23]. p. 1–11. Available from:
http://www.unaids.org/en/resources/documents/2015/AIDS_by_the_numbers_2015
9. UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS). UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2012 [Internet]. 2012 [cited 2015 May 15]. p. 1–110. Available from:
http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_en.pdf
10. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Coordenação Geral de Doenças Endêmicas PN de controle da tuberculose. Plano Estratégico para o Controle da Tuberculose, Brasil

2007 - 2015. 2006;1–43. Available from:
http://www.mpdf.mp.br/saude/images/politicas_publicas/Plano_estrategico_control_tuberculose.pdf

11. BRASIL. Ministério da Saúde. Mortalidade por tuberculose no Brasil [Internet]. [cited 2016 Oct 3]. Available from: <http://www.brasil.gov.br/saude/2015/03/taxa-de-mortalidade-por-tuberculose-cai-20-7-em-10-anos>
12. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Sec de Vigilância em Saúde, Aids e Hepatites Virais DD. BOLETIM HIV/AIDS 2012 [Internet]. Brasilia; 2012 [cited 2015 May 15]. Available from:
http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/52654/boletim_2012_final_1_pdf_21822.pdf
13. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Sec de Vigilância em Saúde, Aids e Hepatites Virais DD. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS [Internet]. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. 2015 [cited 2016 Feb 24]. p. 1–100. Available from:
http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58534/boletim_aids_11_2015_web_pdf_19105.pdf
14. Panel on Antiretroviral Therapy and medical management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection [Internet]. AIDS Info. 2016 [cited 2016 Mar 12]. Available from:
<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.
15. Sharland M, Blanche S, Castelli G, Ramos J, Gibb DM. PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy, 2004. *HIV Med.* 2004;5 Suppl 2:61–86.
16. Department of health and Human services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. *AIDSinfo.* 2013.
17. World Health Organization. Paediatric HIV surveillance among infants and children less than 18 years of age UNAIDS / WHO Working Group [Internet]. 2013 [cited 2015 May 15]. Available from:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85513/1/9789241505833_eng.pdf
18. World Health Organization. March 2014 Supplement to the 2013 Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. [Internet]. 2014 [cited 2015 Jun 11]. Available from:
http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_march2014/en/
19. de Waal R, Cohen K, Maartens G. Systematic Review of Antiretroviral-Associated Lipodystrophy: Lipodystrophy, but Not Central Fat Gain, Is an Antiretroviral Adverse Drug Reaction. *PLoS One.* 2013;8(5):e63623.
20. Alves C, Oliveira AC, Brites C. Lipodystrophic syndrome in children and adolescents infected with the human immunodeficiency virus. *Brazilian J Infect Dis.*

- 2008;12(4):342–8.
21. Cohen S, Innes S, Geelen SPM, Wells JCK, Smit C, Wolfs TFW, et al. Long-Term Changes of Subcutaneous Fat Mass in HIV-Infected Children on Antiretroviral Therapy: A Retrospective Analysis of Longitudinal Data from Two Pediatric HIV-Cohorts. *PLoS One*. 2015;10(7):e0120927.
 22. Carr A. HIV lipodystrophy : risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *Aids*. 2003;17(suppl 1):S141–8.
 23. da Silva QH, Pedro FL, Kirsten VR. Satisfação corporal e características de lipodistrofia em crianças e adolescente com HIV/AIDS em uso de terapia antirretroviral de alta potência. *Rev Paul Pediatr*. 2011;29(3):357–63.
 24. Lee JM, Davis MM, Woolford SJ, Gurney JG. Waist circumference percentile thresholds for identifying adolescents with insulin resistance in clinical practice. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(5):336–42.
 25. McComsey GA, Leonard EG. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Aids*. 2004;18(13):1753–68.
 26. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Sec de Vigilância em Saúde, Aids e Hepatites Virais DD. Manual de tratamento da lipoatrofia facial : recomendações para o preenchimento facial com polimetilmetacrilato em portadores de HIV/AIDS [Internet]. Brasília - DF; 2009 [cited 2016 Feb 14]. Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/man_lipoatrofia03-web.pdf
 27. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Sec de Vigilância em Saúde, Aids e Hepatites Virais DD. Síndrome lipodistrófica em HIV. 2011;16. Available from: <http://docplayer.com.br/1993038-Ministerio-da-saude-sindrome-lipodistrofica-em-hiv.html>
 28. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Sec de Vigilância em Saúde, Aids e Hepatites Virais DD. Lipodistrofia [Internet]. [cited 2016 Apr 21]. Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/50427/cartaz_lipodistrofia_12000.pdf
 29. Dolan SE, Huang JS, Killilea KM, Sullivan MP, Aliabadi N, Grinspoon S. Reduced bone density in HIV-infected women. *AIDS*. 2004;18(3):475–83.
 30. European Paediatric Lipodystrophy Group. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS*. 2004;18(10):1443–51.
 31. Innes S, Cotton MF, Haubrich R, Conradie MM, van Niekerk M, Edson C, et al. High prevalence of lipoatrophy in pre-pubertal South African children on antiretroviral therapy: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2012;12:183.
 32. Giralto M, Domingo P, Guallar JP, Rodriguez de la Concepción ML, Alegre M, Domingo JC, et al. HIV-1 infection alters gene expression in adipose tissue, which

- contributes to HIV- 1/HAART-associated lipodystrophy. *Antivir Ther.* 2006;11(February):729–40.
33. Martínez E. Disorders of fat partitioning in treated HIV-infection. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(3):415–27.
 34. Mallon PW, Miller J, Cooper D a, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS.* 2003;17(7):971–9.
 35. Leonard EG, A MG. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(1):77–84.
 36. Kakuda T, Brundage R, Anderson P, Fletcher C. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity as an etiology for lipodystrophy. *AIDS.* 1999;2311–2.
 37. Dragović G, Dimitrijević B, Khawla AM, Soldatović I, Andjić M, Jevtović D, et al. Lower levels of IL-4 and IL-10 influence lipodystrophy in HIV/AIDS patients under antiretroviral therapy. *Exp Mol Pathol.* 2017;102(2):210–4.
 38. Valente AM, Reis AF, Machado DM, Succi RCM, Chacra AR. Alterações Metabólicas da Síndrome Lipodistrófica do HIV. *Arq Bras Endocrinol e Metabol.* 2005;49(6):871–81.
 39. Jaquet D, Lévine 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;14(14):2123–8.
 40. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. Vol. 44, *HIV medicine.* 2015. p. 1–42.
 41. Sonaglio E, Pedro FL, da Silva QH, Kirsten VR. Síndrome da lipodistrofia em crianças e adolescentes com HIV / AIDS em uso de terapia antirretroviral. *Rev da AMRIGS.* 2011;55(3):224–8.
 42. Palchetti CZ, Patin R V, Machado DM, Szejnfeld VL, Succi RCDM, Oliveira FLC. Body composition in prepubertal, HIV-infected children: A comparison of bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(2):247–52.
 43. Petak S, Barbu CG, Yu EW, Fielding R, Mulligan K, Sabowitz B, et al. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: Body composition analysis reporting. *J Clin Densitom.* 2013;16(4):508–19.
 44. Bonnet E, Delpierre C, A S, Marion-Latard F, Hervé R, Aquilina C, et al. Total body composition by DXA of 241 HIV-negative men and 162 HIV-infected men. *J Clin Densitom.* 2005;8(3):287–92.

45. Beraldo RA, Vassimon HS, Aragon DC, Navarro AM, Albuquerque de Paula FJ, Foss-Freitas MC. Proposed ratios and cutoffs for the assessment of lipodystrophy in HIV-seropositive individuals. *Eur J Clin Nutr.* 2014;69(2):274–8.
46. Freitas P, Santos AC, Carvalho D, Pereira J, Marques R, Martinez E, et al. Fat Mass Ratio: An Objective Tool to Define Lipodystrophy in HIV-Infected Patients Under Antiretroviral Therapy. *J Clin Densitom.* 2010;13(2):197–203.
47. Verolet CM, Delhumeau-Cartier C, Sartori M, Toma S, Zawadynski S, Becker M, et al. Lipodystrophy among HIV-infected patients: a cross-sectional study on impact on quality of life and mental health disorders. *AIDS Res Ther.* 2015;12(21).
48. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, El-Hajj Fuleihan G, Kecskemethy HH, et al. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Interpretation and Reporting in Children and Adolescents: The Revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* 2014;17(2):225–42.
49. Prentice A, Parsons TJ, Cole TJ. Uncritical use of bone mineral density absorptiometry may lead to size-related artifacts in the identification of bone mineral determinants. *Am J Clin Nutr.* 1994;60:837–42.
50. Bailey D, Martin D, McKay H, Whiting S, Mirwald R. Calcium accretion in girls and boys during puberty: a longitudinal analysis. *J Bone Miner Res.* 2000;15(11):2245–50.
51. Mora S, Sala N, Bricalli D, Zuin G, Chiumello G, Viganò a. Bone mineral loss through increased bone turnover in HIV-infected children treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2001;15(14):1823–9.
52. Dimeglio L, Wang J, Siberry GK, Miller TL, Geffner ME, Hazra R, et al. Bone Mineral Density in Children and Adolescents with Perinatal HIV Infection. *Aids.* 2013;(27 2):211–20.
53. Jacobson DL, Lindsey JC, Gordon CM, Moye J, Hardin DS, Mulligan K, et al. Total body and spinal bone mineral density across Tanner stage in perinatally HIV-infected and uninfected children and youth in PACTG 1045. *AIDS.* 2010;24(5):687–96.
54. Clark EM, Ness AR, Bishop NJ, Tobias JH. Association between bone mass and fractures in children: a prospective cohort study. *J Bone Min Res.* 2006;21(9):1489–95.
55. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Sec de Vigilância em Saúde, Aids e Hepatites Virais DD. Recomendações para a atenção integral a adolescentes e jovens vivendo com HIV/Aids [Internet]. Brasília; 2013 [cited 2015 Jun 11]. p. 116. Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/52844/adolescentes_07032013_web_pdf_20485.pdf
56. Bianchi ML, Leonard MB, Bechtold S, Högl W, Mughal MZ, Schönau E, et al. Bone health in children and adolescents with chronic diseases that may affect the

- skeleton: The 2013 ISCD pediatric official positions. *J Clin Densitom.* 2014;17(2):281–94.
57. Mora S, Zamproni I, Beccio S, Bianchi R, Giacomet V, Viganò A. Longitudinal changes of bone mineral density and metabolism in antiretroviral-treated human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):24–8.
 58. Tebas P, Powderly W, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS.* 2000;14(4):F63–7.
 59. Guaraldi G, Ventura P, Albuza M, Orlando G, Bedini A, Amorico G, et al. Pathological fractures in AIDS patients with osteopenia and osteoporosis induced by antiretroviral therapy. *AIDS.* 2001;15(1):137–8.
 60. Pinto Neto LFS, Ragi-Eis S, Vieira NFR, Soprani M, Neves MB, Ribeiro-Rodrigues R, et al. Low Bone Mass Prevalence, Therapy Type, and Clinical Risk Factors in an HIV-Infected Brazilian Population. *J Clin Densitom.* 2011;14(4):434–9.
 61. Puthanakit T, Saksawad R, Bunupuradah T, Wittawatmongkol O, Chuanjaroen T, Ubolyam S, et al. Prevalence and risk factors of low bone mineral density among perinatally HIV-infected Thai adolescents receiving antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;61(4):477–83.
 62. Lima LR, Silva RC, Giuliano IC, Sakuno T, Brincas SM, Carvalho AP. Bone mass in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr (Rio J).* 2013;89(1):91–9.
 63. Loud KJ, Gordon CM. Adolescent bone health. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:1026–32.
 64. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement [Internet]. Vol. 17. 2000 [cited 2015 Feb 1]. p. 1–36. Available from: <https://consensus.nih.gov/2000/2000Osteoporosis111PDF.pdf>
 65. Gafni RI, Baron J. Childhood bone mass acquisition and peak bone mass may not be important determinants of bone mass in late adulthood. *Pediatrics.* 2007;119 Suppl:S131–6.
 66. Blake G, Adams JE, Bishop N. DXA in Adults and Children. Clifford J. Rosen, editor. *Primer on the Metabolic Bone diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* Eighth Edi. 2013;251–62.
 67. Glesby MJ. Bone disorders in human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 2003;37 Suppl 2(Suppl 2):S91-5.
 68. Mora S, Zamproni I, Cafarelli L, Giacomet V, Erba P, Zuccotti G, et al. Alterations in circulating osteoimmune factors may be responsible for high bone resorption rate in HIV-infected children and adolescents. *AIDS.* 2007;21(9):1129–35.

69. Ali MK, Magee MJ, Dave JA, Ofotokun I, Tungsiripat M, Jones TK, et al. HIV and Metabolic, Body, and Bone Disorders: What We Know From Low- and Middle-Income Countries. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;67 Suppl 1:S27-39.
70. Arpadi S, Horlick M, Shane E. Metabolic bone disease in human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):21–3.
71. Borderi M, Gibellini D, Vescini F, De Crignis E, Cimatti L, Biagetti C, et al. Metabolic bone disease in HIV infection. *AIDS*. 2009;23(11):1297–310.
72. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM a H, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF versus stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004;292(2):191–201.
73. Gafni RI, Hazra R, Reynolds JC, Maldarelli F, Tullio AN, DeCarlo E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy: impact on bone mineral density in HIV-infected children. *Pediatrics*. 2006;118(3):e711–8.
74. McComsey GA, Leonard E. The effect of calcium and vitamin D on bone mineral density in HIV-infected children with osteoporosis. In: 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA; 2003. p. Abstract 779.
75. Mondy K, Powderly W, Claxton S, Yarasheski K, Royal M, Stoneman J, et al. Alendronate, vitamin D, and calcium for the treatment of osteopenia/osteoporosis associated with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38(4):426–31.
76. Jacobson DL, Spiegelman D, Duggan C, Weinberg G, Bechard L, Furuta L, et al. Predictors of bone mineral density in human immunodeficiency virus-1 infected children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(3):339–46.
77. Brambilla P, Bricalli D, Sala N, Renzetti F, Manzoni P, Vanzulli a, et al. Highly active antiretroviral-treated HIV-infected children show fat distribution changes even in absence of lipodystrophy. *AIDS*. 2001;15(18):2415–22.
78. Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, Crabtree N, El-Hajj Fuleihan G, Kutilek S, et al. Dual Energy X-ray Absorptiometry Interpretation and Reporting in Children and Adolescents: The 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*. 2008;11(1):43–58.
79. Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, Hans DB, Kalkwarf HJ, Langman CB, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom*. 2008;11(1):6–21.
80. Kalkwarf HJ, Zemel BS, Gilsanz V, Lappe JM, Horlick M, Oberfield S, et al. The bone mineral density in childhood study: Bone mineral content and density according to age, sex, and race. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(January):2087–99.

81. Bachrach L, Sills I, Endocrinology TS on. Bone Densitometry in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2011;127(1):189–94.
82. Bwakura-Dangarembizi M, Musiime V, Szubert AJ, Prendergast AJ, Gomo Z a, Thomason MJ, et al. Prevalence of Lipodystrophy and Metabolic Abnormalities in HIV-infected African Children after 3 Years on First-line Antiretroviral Therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(2):e23-31.
83. dos Reis LC, de Carvalho Rondó PH, de Sousa Marques HH, José Segri N. Anthropometry and body composition of vertically HIV-infected children and adolescents under therapy with and without protease inhibitors. *Public Health Nutr*. 2014;18(7):1255–61.
84. Piloya T, Bakeera-kitaka S, Kekitiinwa A, Kanya MR. Lipodystrophy among HIV-infected children and adolescents on highly active antiretroviral therapy in Uganda : a cross sectional study. *J Int AIDS Soc*. 2012;15:1–7.
85. Spoulou V, Kanaka-Gantenbein C, Bathrellou I, Mora S, Mostrou G, Sidossis L, et al. Monitoring of lipodystrophic and metabolic abnormalities in HIV-1 infected children on antiretroviral therapy. *Hormones*. 2011;10(2):149–55.
86. Werner MLF, Pone MVDS, Fonseca VM, Chaves CRMDM. 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(1):27–32.
87. Sarni ROS, Souza FIS De, Battistini TRB, Pitta TS, Fernandes AP, Tardini PC, et al. Lipodystrophy in children and adolescents with acquired immunodeficiency syndrome and its relationship with the antiretroviral therapy employed. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(4):329–34.
88. Arpadi SM, Bethel J, Horlick M, Sarr M, Bamji M, Abrams EJ, et al. Longitudinal changes in regional fat content in HIV-infected children and adolescents. *Aids*. 2009;23(12):1501–9.
89. Viganò 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. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32(5):482–9.
90. Bunders MJ, Frinking O, Scherpbier HJ, Van Arnhem LA, Van Eck-Smit BL, Kuijpers TW, et al. Bone mineral density increases in HIV-infected children treated with long-term combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2013;56(4):583–6.
91. Schtscherbyna A, Pinheiro MFMC, Mendonça LMC De, Gouveia C, Luiz RR, Machado ES, et al. Factors associated with low bone mineral density in a Brazilian cohort of vertically HIV-infected adolescents. *Int J Infect Dis*. 2012;16(12):1–7.
92. Mulligan K, Harris DR, Emmanuel P, Fielding RA, Worrell C, Kapogiannis BG, et al. Low bone mass in behaviorally HIV-infected young men on antiretroviral therapy: Adolescent Trials Network Study 021B. *Clin Infect Dis*. 2012;55(3):461–8.

93. World Health Organization. Growth reference data for 5-19 years [Internet]. 2007 [cited 2015 Jun 26]. Available from: <http://www.who.int/growthref/en/>
94. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Vol. 854. 1995. p. 1–452.
95. Onis M de, Adelheid W Onyango, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Vol. 85, Bulletin of the World Health Organisation. 2007. p. 812–9.
96. McCarthy HD, Jarrett K V, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0 – 16.9 y. *Eur J Clin Nutr.* 2001;55(10):902–7.
97. Xi B, Mi J, Zhao M, Zhang T, Jia C, Li J, et al. Trends in Abdominal Obesity Among US Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2014;134:e334-9.
98. Frisancho A. New norms of upper limb fat and muscles areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(11):2540–5.
99. Owen GM. Measurement, recording, and assessment of skinfold thickness in childhood and adolescence: report of small meeting. Vol. 35, *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1982.
100. MINISTÉRIO DA SAÚDE S de A, Estratégias D de AP. Saúde do Adolescente : Competências e Habilidades [Internet]. 2008 [cited 2015 Jun 11]. p. 753. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_adolescente_competencias_habilidades.pdf
101. STATA CORP. Stata Statistical Software: Release 9.0. College Station, Texas, Corporation; 2005.
102. Hosmer D, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. New York: John Wiley & Sons, Inc; 1989. p. 386.
103. Li C, Ford ES, Mokdad AH, Cook S. Recent trends in waist circumference and waist-height ratio among US children and adolescents. Vol. 118, *Pediatrics.* 2006. p. e1390–8.

ANEXOS

I. QUESTIONÁRIO DE ENTREVISTA E AVALIAÇÃO DO PRONTUÁRIO

“Prevalência de lipodistrofia e alteração na densidade mineral óssea de crianças e adolescentes infectados verticalmente pelo HIV”

REG.DIP |__|__|__|__|__|

REG.SAME |__|__|__|__|__|

I – IDENTIFICAÇÃO					
I.1 Nome:					
I.2 Data: __/__/__		I.3 Data nascimento: __/__/__			
I.4 Idade: __ __ a __ __ m		I.5 Data realização DXA: __/__/__			
II. EVOLUÇÃO					
Informante: _____					
II.1 MEDICAÇÃO EM USO	Dose	Data Início	MEDICAÇÃO EM USO	Dose	Data Início
__ Inibidor análogo: _____			__ Azitromicina		
__ Inibidor análogo: _____			__ SMX + TMP		
__ Inibidor análogo: _____			__ Sulfato Ferroso		
__ Inibidor não análogo: _____			__ Polivitamínico		
__ Inibidor de fusão: _____			__ _____		
__ Inibidor protease: _____			__ _____		
__ Inibidor protease: _____			__ _____		
II.2 –ESQUEMA PRÉVIO DE ARV					
1º esquema Início __/__/__		Término : __/__/__		ARVs: _____	
2º esquema Início __/__/__		Término : __/__/__		ARVs: _____	
3º esquema Início __/__/__		Término : __/__/__		ARVs: _____	
4º esquema Início __/__/__		Término : __/__/__		ARVs: _____	
5º esquema Início __/__/__		Término : __/__/__		ARVs: _____	
II.3 – HISTÓRIA PESSOAL					
1. Data do diagnóstico : __/__/__					
2. Tipo de transmissão: __ Vertical __ transfusão __ desconhecida __ outra, _____					
3. Revelação Diagnóstica? __ sim, data: __/__/__ __ não					
4. Infecção oportunista/Doença Definidora de AIDS: __ Não __ Sim, qual (is)? _____					

5. DUM: ___/___/___ ou não se aplica ___| 6. Data da menarca: ___/___/___ ___| NA

7. Para meninos: percebeu mudança corporal?
 ___| Sim, se sim qual? Pêlos? ___/___/___ Genitália? ___/___/___ ___| Não

8. Atividade sexual ? ___| Não ___| Sim

8.1. Método contraceptivo? ___| Não ___| Sim, qual (is)? _____ Data de início: ___/___/___

9. Fuma? ___| Não ___| Sim, quantos cigarros fuma, em média, por dia? _____ Com que idade começou? _____

9.1. Já foi tabagista? ___| Não ___| Sim Por quantos anos? _____

10. Bebe? ___| Não ___| Sim: destilado ___| vinho ___| cerveja ___|

10.1. Doses/dia? ___| uma ___| 2 a 4 ___| 5 a 30 ___| >30 ___| esporadicamente (<2 x/mês)

10.2. Há quanto tempo? _____

11. Usa outras drogas? ___| Não ___| Sim, quais? Maconha ___| Crack ___| Cocaína ___| Outros _____

12. Usa corticóide inalatório: ___| Não ___| Sim, qual a dose? _____ Frequência/dia? _____
 Data de início: ___/___/___

13. Usa corticóide oral: ___| Não ___| Sim, qual a dose? _____ Frequência/semana? _____
 Data de início: ___/___/___

14. Usa ou já usou hormônio de crescimento? ___| Não ___| Sim

15. 1 Tem diabetes melitus? ___| Não ___| Sim 11.2. Faz uso regular de insulina? ___| Não ___| Sim

16.1. Pratica atividade física? ___| Não ___| natação ___| corrida ___| futebol ___| vôlei ___| basquete
 ___| handball ___| ginástica/musculação ___| educação física na escola ___| nenhuma Outra

16.2. Durante quantos minutos pratica esta atividade física? _____ 12.3. Quantas vezes por semana? _____

17. Já apresentou alguma fratura? ___| Não ___| Sim, qual? _____ quando? ___/___/___
 Como? _____

II.4 HISTÓRIA PREGRESSA

1ª. internação- motivo: _____ idade: _____

2ª. internação- motivo: _____ idade: _____

3ª. internação- motivo: _____ idade: _____

4ª. internação- motivo: _____ idade: _____

5ª. internação- motivo: _____ idade: _____

6ª. internação- motivo: _____ idade: _____

7ª. internação- motivo: _____ idade: _____

II.5 HISTÓRICO FAMILIAR (pais, avós, irmãos)

Diabetes: ___| Sim , quem? _____ ___| Não ___| Ignorado

HAS: ___| Sim , quem? _____ ___| Não ___| Ignorado

IAM: ___| Sim , quem? _____ ___| Não ___| Ignorado

AVE: ___| Sim , quem? _____ ___| Não ___| Ignorado

Obesidade: ___| Sim , quem? _____ ___| Não ___| Ignorado

Morte Súbita: ___| Sim , quem? _____ ___| Não ___| Ignorado

Insuficiência arterial periférica: ___| Sim , quem? _____ ___| Não ___| Ignorado

Fratura por fragilidade: ___| Sim , quem? _____ ___| Não ___| Ignorado

III. EXAME FÍSICO

1 Peso: |__|__| , |__|__| Kg 2 Altura |__|__|__| . |__| cm 3. IMC |__|__| . |__|

4. P.A. |__|__|__|/|__|__|__| mmHg

5. Circunferência cintura: |__|__| . |__| cm 6. Circunferência braço |__|__| , |__| cm

7. Prega cutânea tríceps: ___/___/___ 8. Prega cutânea bíceps: ___/___/___

9. Prega cutânea subescapular: ___/___/___

10. Tanner : Masculino G_____ P_____ // Feminino M____ P_____

11. Fenótipo Lipodistrofia: |__| Não |__| Sim, Qual?

|__| Lipoatrofia periférica |__| lipohipertrofia central |__| mista

	NORMAL	ALTERADO	DESCRIÇÃO
PELE	__	__	
MUCOSA	__	__	
COONG	__	__	
LINFONODOS	__	__	
A.R.	__	__	
A.C.V.	__	__	
A.D.	__	__	
A.G.U.	__	__	
S.N.	__	__	
A.L.	__	__	

Classificação do CDC, 1994 _____

Classificação OMS _____

Assinatura do Médico/ CRM

IMUNOLOGIA	Data	__/__/__	CARGA VIRAL	Data	__/__/__
CD4			Cópias/mL		
CD4 %			log		
CD8					
CD8 %					
CD4/CD8					

II.2 ESQUEMA PRÉVIO DE ARV (continua – se necessário)

6º esquema Início __/__/__ Término : __/__/__ ARVs: _____

7º esquema Início __/__/__ Término : __/__/__ ARVs: _____

8º esquema Início __/__/__ Término : __/__/__ ARVs: _____

9º esquema Início __/__/__ Término : __/__/__ ARVs: _____

10º esquema Início __/__/__ Término : __/__/__ ARVs: _____

11º esquema Início __/__/__ Término : __/__/__ ARVs: _____

12º esquema Início __/__/__ Término : __/__/__ ARVs: _____

13º esquema Início __/__/__ Término : __/__/__ ARVs: _____

14º esquema Início __/__/__ Término : __/__/__ ARVs: _____

II.4 – HISTÓRIA PREGRESSA (continua – se necessário)

8ª. internação- motivo: _____ idade: _____

9ª. internação- motivo: _____ idade: _____

10ª. internação- motivo: _____ idade: _____

11ª. internação- motivo: _____ idade: _____

12ª. internação- motivo: _____ idade: _____

13ª. internação- motivo: _____ idade: _____

14ª. internação- motivo: _____ idade: _____

15ª. internação- motivo: _____ idade: _____

16ª. internação- motivo: _____ idade: _____

17ª. internação- motivo: _____ idade: _____

18ª. internação- motivo: _____ idade: _____

19ª. internação- motivo: _____ idade: _____

II. Classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos, baseado CDC, 1994. Obtido de: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes, Ministério da Saúde, 2015.

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:

Presença de dois ou mais das condições abaixo, porém sem nenhuma das condições das categorias B e C:

- linfadenopatia (maior que 0,5 cm em mais de 2 cadeias diferentes);
- hepatomegalia;
- esplenomegalia;
- parotidite; e
- infecções persistentes ou recorrentes de vias aéreas superiores (otite média ou sinusite).

Categoria B – Sinais e/ou sintomas moderados:

- anemia (Hb < 8g/dl), neutropenia (<1.000/mm³) ou trombocitopenia (<100.000/mm³), por mais de 30 dias;
- meningite bacteriana, pneumonia ou sepse;
- TB pulmonar (critérios CDC modificados pelo MS)
- candidíase oral persistindo por mais de 2 meses;
- miocardiopatia;
- infecção por Citomegalovírus (CMV), antes de 1 mês de vida;
- diarreia recorrente ou crônica;

- hepatite;
- estomatite pelo vírus do Herpes Simples (HSV) recorrente (mais do que 2 episódios/ano);
- pneumonite ou esofagite por HSV, com início antes de 1 mês de vida;
- herpes zoster, com 2 episódios ou mais de um dermatomo;
- pneumonia intersticial linfocítica (LIP);
- nefropatia;
- nocardiose;
- febre persistente (> 1 mês);
- toxoplasmose antes de 1 mês de vida; e
- varicela disseminada ou complicada.

Categoria C – Sinais e/ou sintomas graves.

Crianças com quaisquer das condições listadas abaixo:

- Infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (confirmadas por cultura, 2 episódios em intervalo de 1 ano): sepse, pneumonia, meningite, infecções osteoarticulares, abscessos de órgãos internos;
- candidíase esofágica ou pulmonar;
- coccidioomicose disseminada;
- criptococose extra-pulmonar;
- criptosporidíase ou isosporíase com diarreia (> 1 mês);
- CMV em locais além do fígado, baço ou linfonodos, a partir de 1 mês de vida;
- encefalopatia pelo HIV (achados que persistem por mais de 2 meses), em razão de:
 - ° déficit do desenvolvimento neuropsicomotor;
 - ° evidência de déficit do crescimento cerebral ou microcefalia adquirida identificada por medidas de perímetro cefálico ou atrofia cortical mantida em tomografias computadorizadas ou ressonâncias magnéticas sucessivas de crânio; E

- déficit motor simétrico com 2 ou mais dos seguintes achados: paresias, reflexos patológicos, ataxia e outros;
- infecção por HSV, úlceras mucocutâneas com duração maior do que 1 mês ou pneumonite ou esofagite (crianças > 1 mês de vida);
- histoplasmose disseminada;
- Mycobacterium tuberculosis disseminada ou extrapulmonar;
- Mycobacterium, outras espécies ou não identificadas, disseminadas;
- Mycobacterium avium ou M. kansasii disseminados;
- pneumonia por Pneumocystis jiroveci;
- salmonelose disseminada recorrente;
- toxoplasmose cerebral com início após o 1º mês de vida;
- síndrome da caquexia, manifestada por:
 - perda de peso > 10% do peso anterior; OU
 - queda de dois ou mais percentis nas tabelas de peso para a idade; OU
 - peso abaixo do percentil 5, em duas medidas sucessivas; E
 - diarreia crônica (duração maior que 30 dias); OU
 - febre por 30 dias ou mais, documentada.
- leucoencefalopatia multifocal progressiva;
- sarcoma de Kaposi;
- linfoma primário do cérebro ou outros linfomas.

CATEGORIAS IMUNOLÓGICAS

Baseiam-se na contagem de LT-CD4+ de acordo com a idade, conforme quadro abaixo:

Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos.

Alteração Imunológica	Contagem de LTCD4+ Idade		
	< 12 meses	1 a 5 anos	6 a 12 anos
Ausente (1)	> 1500 cels/mm ³ (> 25%)	≥ 1000 cels/mm ³ (≥ 25%)	≥ 500 cels/mm ³ (≥ 25%)
Moderado (2)	750 – 1499 cels/mm ³ (15-24%)	500 – 999 cels/mm ³ (15 – 24%)	200 – 499 cels/mm ³ (15 – 24%)
Grave (3)	< 750 cels/mm ³ (<15%)	< 500 cels/mm ³ (< 15%)	< 200 cels/mm ³ (< 15%)

Adaptado de: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes, Ministério da Saúde, 2015.

III. Aprovação do COEP

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa - COEP

Parecer ETIC 196/03

**Interessados: Prof. Dr. Jorge Andrade Pinto e
Claudete Aparecida Araújo
Departamento de Pediatria – FM/UFMG**

VOTO:

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou no dia 24 de setembro de 2003 o projeto de pesquisa intitulado « **Impacto da terapia antiretroviral combinada na história natural da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em população pediátrica** » com a recomendação que sejam anexados a "Folha de Rosto para pesquisa envolvendo seres humanos" e o "Termo de Compromisso" relativo à Resolução 196/96 assinado pelos pesquisadores.

O relatório anual ou final deverá ser encaminhado um ano após o início do processo.

BHF, 15-10-2003

Efigênia Ferreira e Ferreira

p/ **Prof^a. Dra. Efigênia Ferreira e Ferreira**
Vice - Presidente do COEP/UFMG



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Parecer nº. ETIC 0168.1.203.000-11

**Interessado(a): Prof. Jorge Andrade Pinto
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO


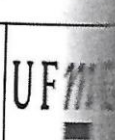

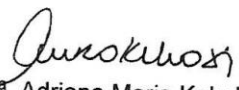

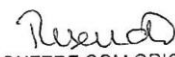

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 28 de junho de 2011, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Impacto da terapia com alendronato oral na densidade mineral óssea de crianças e adolescentes infectados por HIV com baixa densidade mineral óssea"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O projeto será encaminhado, com o devido parecer, à CONEP, para avaliação final. O pesquisador deverá aguardar esta aprovação final para iniciar a pesquisa.

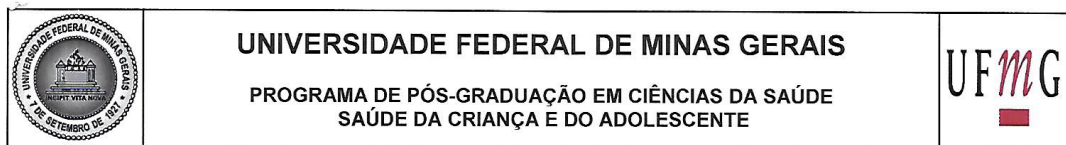
O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


**Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

Anexo IV. Ata da defesa da Dissertação

	<p align="center">UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE</p>	
<p align="center">ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA SILVIA DE ANDRADE CARNEIRO</p>		
<p>Realizou-se, no dia 13 de maio de 2016, às 14:00 horas, sala 268, 2º andar da Faculdade de Medicina UFMG, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada “PREVALÊNCIA DE LIPODISTROFIA E BAIXA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES INFECTADOS VERTICALMENTE PELO HIV”, apresentada por SILVIA DE ANDRADE CARNEIRO, número de registro 2014652923, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, à seguinte Comissão Examinadora formada pelos Professores Doutores: Jorge Andrade Pinto - Orientador (UFMG), Adriana Maria Kakehasi (UFMG) e Flávia Gomes Faleiro Ferreira (UFMG). A Comissão considerou a dissertação:</p>		
<p><input checked="" type="checkbox"/> Aprovada <input type="checkbox"/> Reprovada</p>		
<p>Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão. Belo Horizonte, 13 de maio de 2016.</p>		
<p align="center"></p>		
<p align="center">Prof. Jorge Andrade Pinto (Doutor)</p>		
<p align="center"></p>		
<p align="center">Prof.ª Adriana Maria Kakehasi (Doutora)</p>		
<p align="center"></p>		
<p align="center">Prof.ª Flávia Gomes Faleiro Ferreira (Doutora)</p>		
<p align="center"> CONFERE COM ORIGINAL Centro de Pós-Graduação Faculdade de Medicina - UFMG</p>	<p align="center"> Centro de Pós-Graduação Faculdade de Medicina - UFMG Av. Prof. Alfredo Balena, 190 - 8º Andar CEP 31230-100 - Funcionários - BH/AB</p>	

Anexo V. Declaração de aprovação



FOLHA DE APROVAÇÃO

PREVALÊNCIA DE LIPODISTROFIA E BAIXA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES INFECTADOS VERTICALMENTE PELO HIV

SILVIA DE ANDRADE CARNEIRO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Ciências da Saúde.

Aprovada em 13 de maio de 2016, pela banca constituída pelos membros:



Prof. Jorge Andrade Pinto - Orientador
UFMG



Prof.ª Adriana Maria Kakehasi
UFMG



Prof.ª Flávia Gomes Faleiro Ferreira
UFMG

Belo Horizonte, 13 de maio de 2016.