



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Livia Bertazzo Sacilotto**

**Composição corporal e componentes da síndrome metabólica  
nos diferentes subtipos de lipodistrofia associada ao HIV**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr Paulo Câmara Marques Pereira

Coorientadora: Profa. Dra Sílvia Justina Papini

**Botucatu  
2017**

Lívia Bertazzo Sacilotto

**COMPOSIÇÃO CORPORAL E COMPONENTES DA  
SÍNDROME METABÓLICA NOS DIFERENTES  
SUBTIPOS DE LIPODISTROFIA ASSOCIADA AO HIV**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina de Botucatu, Universidade  
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,  
Campus de Botucatu, para obtenção do  
título de Mestra em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Câmara Marques Pereira  
Coorientadora: Profa. Dra. Sílvia Justina Papini

Botucatu  
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Sacilotto, Livia Bertazzo.

Composição corporal e componentes da síndrome metabólica nos diferentes subtipos de lipodistrofia associada ao HIV / Livia Bertazzo Sacilotto. - Botucatu, 2017

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Paulo Câmara Marques Pereira

Coorientador: Sílvia Justina Papini

Capes: 40500004

1. Síndrome metabólica. 2. Terapia antirretroviral de alta atividade. 3. Composição corporal. 4. HIV (Vírus).

Palavras-chave: Alterações metabólicas; Composição corporal; HIV; Lipodistrofia; Terapia antirretroviral.

## *DEDICATÓRIA*

*Dedico esta conquista especialmente àqueles que são os meus melhores guias da vida, os meus anjos da guarda e os torcedores mais fiéis: os meus pais **Luzia** e **Márcio**. É muito difícil expressar em palavras a minha gratidão por vocês, que incansavelmente sempre me dedicaram tanto amor e carinho. Vocês me ensinaram a sonhar e a nunca desistir e aqui está o resultado de um dos meus sonhos, e agora, conquista. Amo vocês.*

*Ao meu irmão **Gustavo**, que apesar da distância, sempre vibrou e se orgulhou de mim a cada conquista.*

*Às minhas tias **Dalva**, **Elvira** e **Maria Luíza** por serem as minhas “mães postizas” e por dedicarem e compartilharem um amor infinito.*

*Ao **João Paulo**, que não permitiu que a distância diminuísse o nosso amor. Agradeço por se dedicar e torcer tanto pelos meus sonhos. Obrigada por tudo. Te amo.*

*“Se você pode sonhar, você pode fazer”*

*Walt Disney*

## *AGRADECIMENTOS ESPECIAIS*

*Aos pacientes que, além de confiarem no meu trabalho e terem aceitado participar deste estudo, também compartilharam suas histórias de vida e me deixaram grandes ensinamentos de vida.*

*Quando cheguei cheia de sonhos em Botucatu fui recebida e contemplada grandiosamente com duas grandes pessoas, que se tornaram grandes inspirações.*

*Dr Paulo Câmara Marques Pereira, meu querido orientador, que desde o dia da entrevista acreditou em meu potencial, me proporcionou grandes oportunidades e sempre me incentivou durante a minha caminhada.*

*Dra Sílvia Justina Papini, minha querida coorientadora, que foi tantas vezes mãe, amiga, ombro para chorar e sempre me animou. Você é merecidamente o exemplo de profissional que tantos querem se tornar.*

## *AGADECIMENTOS*

*À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP e ao Programa de Doenças Tropicais por terem me proporcionado tantas oportunidades desde que cheguei.*

*À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo auxílio financeiro e por acreditar em nós, jovens cientistas.*

*Ao Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia - “Domingos Alves Meira” por ceder sem hesitar autorização para que este projeto fosse executado e também aos funcionários do SAEI, pelo auxílio prestado durante a execução do projeto e pela paciência.*

*À Dra Lenice do Rosário de Souza por estar sempre disposta a ajudar e por ter colaborado grandiosamente neste projeto.*

*Ao Dr Arthur Oscar Schelp por ter cedido gentilmente o equipamento para a realização deste trabalho.*

*À Dra Adriana Lúcia Mendes por inúmeras vezes que me ajudou, me ensinou e me serviu de inspiração.*

*Dr Rodrigo Mattos dos Santos por abrir as portas do Laboratório e confiar em nosso trabalho.*

*Ao Dr José Eduardo Corrente pelo apoio estatístico e por ter se tornado um grande amigo.*

*Aos docentes do Departamento de Doenças Tropicais pelo apoio, sempre que necessário.*

*E que sorte a minha encontrar tantas outras pessoas especiais durante a minha jornada! E não foram poucas.*

*Às muitas amigas que fiz nessa jornada: **Fernanda** por estar sempre com coração e braços abertos, **Milena** por ser tão companheira e dedicada, **Jéssica (Díva)** que desde o início já dividia os pepinos comigo e se tornou uma grande amiga e companheira, **Clary** e **Júlia** companheiras de PPG e para a vida toda, **Sebastião (Tião)** aquele amigo que consegue te animar mesmo nos piores dias, **Loraine** “culpada” pela minha mudança para Botucatu e **Mariane** grande companheira e que fez uma baita de uma falta quando foi embora.*

*Aos que vieram de forma “agregada”, mas também se tornaram grandes amigos: **Nathália**, **Carol**, **Bruno (Mozi)**.*

*À família **MI**, como gosto de dizer, se tornou tão especial que sempre que posso, gosto de passar na enfermaria para dar um pouco de risada.*

*Aos meus tios **Keko** e **Bia**, por serem exemplos de alegria e por serem sempre tão carinhosos.*

*À minha segunda família **Manechini**, que me tratam com tanto carinho e torcem tanto pelo meu sucesso.*

*Aos meus amigos **Natália** e **Vinicius** que sempre me ajudaram a tornar esta caminhada mais leve.*

*À todos que de forma direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho, o meu muito obrigada.*

*“As nuvens mudam sempre de posição, mas são sempre nuvens no céu. Assim devemos ser todo dia, mutantes, porém leais com o que pensamos e sonhamos; lembre-se, tudo se desmancha no ar, menos os pensamentos.”*

*Paulo Baleki*

A decorative flourish consisting of several overlapping, swirling black lines that form a complex, organic shape. It is positioned to the left of the word 'Resumo' and partially overlaps its beginning.

# **Resumo**

Sacilotto. LB. **Composição corporal e componentes da síndrome metabólica nos diferentes subtipos de lipodistrofia associada ao HIV.** Universidade Estadual Paulista (UNESP) Faculdade de Medicina de Botucatu, 2017.

A lipodistrofia associada ao HIV (LAHIV) é caracterizada pela redistribuição de gordura corporal, sendo uma das consequências da introdução da terapia antirretroviral (TARV) e relacionada ao aumento do risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Seu diagnóstico é subjetivo e classificado em três tipos, de acordo com a região corporal em que há perda e/ou acúmulo de gordura, a saber, lipoatrofia, lipohipertrofia e lipodistrofia mista, acompanhada ou não de alterações metabólicas. O objetivo do presente trabalho foi verificar a associação dos diferentes subtipos de LAHIV em pessoas vivendo com HIV/aids com os componentes da síndrome metabólica e composição corporal. Foram avaliados dados clínicos, imunológicos, metabólicos, antropométricos e composição corporal de 40 pessoas vivendo com HIV/aids em acompanhamento ambulatorial e uso regular de TARV, de ambos os sexos, com diagnóstico clínico de LAHIV. Os principais achados do estudo foram maiores alterações de perfil lipídico entre as mulheres. Não houve diferença estatística entre os subtipos para o perfil metabólico. As principais alterações foram identificadas no grupo lipohipertrofia, que tiveram maiores valores de porcentual de gordura corporal total, área de gordura visceral (AGV), índice de massa corpórea (IMC) e circunferências abdominal e do pescoço em relação aos outros dois grupos. A massa magra foi superior apenas em relação ao grupo lipodistrofia mista e a massa de gordura em relação ao grupo lipoatrofia. O IMC mostrou forte correlação com a AGV. Em conclusão, o presente estudo mostrou que apesar destes indivíduos apresentarem alterações de indicadores antropométricos importantes relacionadas ao diagnóstico de LAHIV, não são acompanhadas de alterações metabólicas. Estratégias como mudança comportamental, identificação, prevenção e tratamento de doenças crônicas são importantes para reduzir os riscos para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

**Palavras-chave:** pessoas vivendo com HIV/aids, lipodistrofia, composição corporal, síndrome metabólica



**Abstract**

Sacilotto. LB. **Body composition and metabolic syndrome components on lipodystrophy different subtypes associated to HIV.** São Paulo State University (UNESP), Medical School, Botucatu, 2017.

HIV-associated lipodystrophy syndrome (HALS) is characterized by body fat redistribution as a consequence of the antiretroviral therapy (ART) introduction, associated to an increased risk of cardiovascular disease development. Subjective diagnoses, classified between three subtypes according to the body region on which fat is lost and/or accumulated, named lipoatrophy, lipohypertrophy and mixed lipodystrophy, are possibly accompanied of metabolic alterations. The objective of the present study was to verify the association between HALS different subtypes, in people living with HIV/aids, and the components of metabolic syndrome and body composition. Forty PLHA, with clinical diagnosis of HALS and from both genders, were assessed. They performed ambulatorial follow up and used ART regularly. The main findings were greater lipid profile alterations among women, while no metabolic profile differences were found between the HALS subtypes. The lipohypertrophy group showed major alterations, with higher values for total body fat percent, visceral fat area (VFA), body mass index (BMI), abdominal and neck circumferences when compared to the other groups. Lean body mass was superior only compared to the mixed lipodystrophy group, and fat mass only compared to the lipoatrophy group. BMI showed strong correlation to the VFA. In conclusion, despite anthropometric alterations related to HALS these individuals present, those are not accompanied by metabolic alterations. Strategies, as behavioral changes and disorders prevention are important to decrease the risk of cardiovascular disease development.

**Keywords:** people living with HIV/aids, lipodystrophy, body composition, metabolic syndrome.



**Lista de abreviaturas**

PVHA: Pessoas vivendo com HIV/aids

TARV: Terapia antirretroviral

DCV: Doença cardiovascular

SM: Síndrome metabólica

OMS: Organização Mundial de Saúde

SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

ITRN: Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa

CDC: Centros de Controle e Prevenção de Doenças

IPs: Inibidores de protease

SREBP 1c: Proteína de ligação do elemento regulatório de esterol

RI: Resistência à insulina

DM2: diabetes *mellitus* tipo 2

LAHIV: Lipodistrofia associada ao HIV

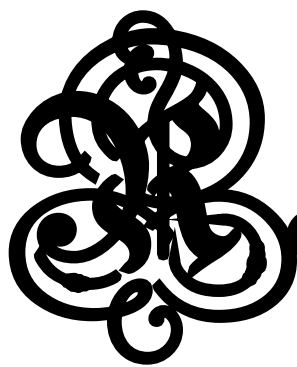
GLUT 4: Transportador de glicose do tipo 4

DEXA: *Dual Energy X-ray Absorptiometry*

# umário

<b>Capítulo I.....</b>	<b>.....</b>
<b>Revisão de literatura .....</b>	<b>.....</b>
<b>O panorama da aids .....</b>	<b>1</b>
<b>Perspectivas do tratamento.....</b>	<b>2</b>
<b>Efeitos adversos da terapia antirretroviral.....</b>	<b>3</b>
<b>Alterações de composição corporal associada ao HIV .....</b>	<b>5</b>
<b>Síndrome metabólica em pessoas vivendo com HIV/aids .....</b>	<b>6</b>
<b>Diagnóstico de lipodistrofia associada ao HIV .....</b>	<b>7</b>
<b>Avaliação antropométrica em pessoas vivendo com HIV/aids.....</b>	<b>8</b>
<b>Aspectos nutricionais em pessoas vivendo com HIV/aids.....</b>	<b>9</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>11</b>
<b>Objetivo Geral: .....</b>	<b>12</b>
<b>Objetivos Específicos: .....</b>	<b>12</b>
<b>Referências .....</b>	<b>13</b>
<b>Capítulo II.....</b>	<b>18</b>
<b>Artigo Original.....</b>	<b>19</b>
<b>Considerações Finais .....</b>	<b>37</b>
<b>Conclusão .....</b>	<b>39</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>41</b>
<b>Apêndices.....</b>	<b>46</b>

# Capítulo I



**Revisão de literatura**

Apesar da evolução no tratamento e benefícios na melhora clínica de pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA), alguns efeitos colaterais associados ao uso da terapia antirretroviral (TARV) são relatados<sup>(1-4)</sup> Um deles relaciona-se à redistribuição da gordura corporal<sup>(5)</sup>, que é caracterizada por mudanças morfológicas, também conhecidas como lipodistrofias, cujo diagnóstico é feito por meio de avaliação clínica subjetiva que, além de acarretarem consequências estéticas, podem elevar o risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) e de Síndrome Metabólica (SM)<sup>(6)</sup>. O tratamento específico para essa doença é fundamental e reduz drasticamente a morbimortalidade, uma vez que age diretamente na replicação do vírus e, conseqüentemente, na redução da frequência de doenças oportunistas. Com esta redução ocorreu a melhora do estado nutricional destes indivíduos, resultando na transição do estado nutricional de PVHA, que antes do tratamento eram caracterizados, principalmente, pela intensa perda de peso e desnutrição (ou “*wasting syndrome*”) com risco aumentado para doenças oportunistas, passando a apresentar ganho excessivo de peso e risco de desenvolvimento de DCV<sup>(7-9)</sup>. Orienta-se assim que a avaliação nutricional seja precisa não apenas para mensurar a variação do peso total corporal, mas para quantificar e localizar a distribuição deste acúmulo de gordura e as alterações bioquímicas com a finalidade de definir na prática clínica o tratamento mais adequado para a prevenção de comorbidades.

### **O panorama da aids**

O HIV começou a ser explorado no século XX - três décadas após a aids ter sido descrita nos Estados Unidos, em 1981<sup>(10)</sup>, quando se instalou a pior epidemia do século, que levou à óbito mais de 35 milhões de indivíduos<sup>(11)</sup>. A prevalência global da infecção pelo HIV/aids parece ter estabilizado, provavelmente devido a TARV e, subsequentemente, ao aumento da sobrevivência neste grupo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), no ano de 2013 o HIV/aids foi uma das 10 principais causas de morte no mundo e até o final de 2015 foram identificados 36,7 milhões de adultos vivendo com o vírus, sendo 2,1 milhões de novas pessoas infectadas, e 1,1 milhão de óbitos. Estima-se que das 2 milhões de PVHA na América Latina no ano de 2015, cerca de três quartos eram provenientes do Brasil, Colômbia, México e Venezuela<sup>(12)</sup>. Apesar de todos os esforços dos órgãos de saúde mundial na educação e conscientização da importância de medidas preventivas o número de casos novos ainda continua elevado.

No Brasil, de 2007 até junho de 2015 foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) 93.260 casos de infecção pelo HIV, sendo que as regiões sudeste e sul concentram as maiores porcentagens, 58,1% e 20,8%, respectivamente. Somente no ano de 2014 foram notificados 23.729 novos casos de infecção pelo HIV, a maioria homens (69%), adultos jovens na faixa de idade entre os 20 e 29 anos<sup>(13)</sup>. A utilização de um sistema de notificação é uma ferramenta de suma importância para que a epidemia seja controlada, uma vez que é possível observar as individualidades de cada região e traçar estratégias específicas para cada local.

### **Perspectivas do tratamento**

A terapia específica para a doença afetou substancialmente a epidemiologia do HIV, uma vez que a principal forma de ação desses medicamentos é bloquear a ação de enzimas importantes para a replicação do vírus, melhorando assim, a capacidade da função imune do indivíduo. Apesar da TARV não curar a doença, é capaz de manter o sistema imunológico em níveis satisfatórios e evitar doenças oportunistas reduzindo assim a morbimortalidade e melhorando a qualidade de vida<sup>(14-17)</sup>.

O acesso precoce à TARV tem sido o foco principal para o combate à epidemia do HIV, principalmente em países com baixos recursos financeiros, já que o início tardio da terapia está associado com elevadas taxas de mortalidade<sup>(18)</sup>. O Brasil foi um dos primeiros países em desenvolvimento a garantir a distribuição gratuita e universal da TARV desde 1996 pelo Sistema Único de Saúde, sendo um grande marco para a evolução clínica das PVHA no país<sup>(19-22)</sup>. Hoje representa uma das maiores coberturas de tratamento entre os países em desenvolvimento, com mais da metade (64%) das PVHA em tratamento. Até o final do ano de 2015, a cobertura global da TARV atingiu, cerca de 17 milhões (46%) de PVHA<sup>(12)</sup>.

Atualmente existem seis classes principais de TARV disponíveis, sendo que cada uma tem um foco de ação específico, interrompendo ou impedindo alguma das etapas do ciclo do HIV. Para a maioria dos indivíduos, o regime da TARV consiste em uma combinação dupla de inibidores de nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRN) mais um terceiro agente de uma classe diferente. A disponibilidade de diferentes medicamentos com ações específicas proporciona melhor adequação da TARV de forma individual, levando em consideração tanto as características imunológicas, quanto o histórico de

tratamento e as características pessoais, resultando em maior adesão, evitando recaídas ou recusas<sup>(23, 24)</sup>.

Algumas instituições, tais como a OMS e os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) estabeleceram a definição de caso para que o mesmo seja padronizado e possa refletir a avaliação clínica diagnóstica. O CDC também classifica a infecção pelo HIV de acordo com a contagem absoluta de células T CD4+ em estágios, sendo o mais grave (contagem de CD4 <200 células / microL ou doença definidora de aids) classificado como aids<sup>(25)</sup>. Tais definições e classificações são importantes para a tomada de decisões do tratamento a ser instituído. Apesar do impacto positivo que a TARV proporcionou à epidemia do HIV, novos estudos estão sendo realizados a fim de estabelecer o melhor tratamento para situações específicas, novas drogas e formas de minimizar os efeitos colaterais relatados.

### **Efeitos adversos da terapia antirretroviral**

Apesar dos benefícios para a melhora clínica e da qualidade de vida das PVHA, novos desafios surgiram com a introdução da TARV relacionados aos efeitos colaterais, bem como ao aparecimento de outras doenças, consequências da maior sobrevivência<sup>(17, 26)</sup>. O estado inflamatório crônico decorrente da infecção pelo HIV e o uso da terapia, principalmente da classe dos inibidores de protease (IPs), são relatados como um dos responsáveis por tais alterações<sup>(27)</sup>. O aumento da sobrevivência expôs esses indivíduos aos efeitos degenerativos da infecção em outros âmbitos da saúde, tais como as alterações metabólicas<sup>(28-30)</sup>.

Apesar dos mecanismos relacionados às alterações metabólicas não estarem totalmente esclarecidos, algumas hipóteses que correlacionam o uso dos IPs são descritas na literatura<sup>(3, 31, 32)</sup>. A primeira delas é a similaridade entre a estrutura molecular do sítio de ligação dos IPs à proteína viral com a das proteínas envolvidas no metabolismo lipídico. Desta forma, a introdução dos IPs promoveria uma inibição parcial ou total do metabolismo lipídico<sup>(31)</sup>. A segunda hipótese é que promoveriam inibição da lipase lipoproteica plasmática, reduzindo a hidrólise dos quilomícrons e consequente aumento de triglicérides plasmáticos e do colesterol total. Por terem similaridade molecular com os receptores hepáticos, os IPs competiriam pelo sítio de ligação dos remanescentes de quilomícrons, descrita como a terceira hipótese,

resultando em aumento equilibrado entre os níveis de colesterol total e triglicérides que são observados nessa população<sup>(31, 33)</sup>. Por fim, a hipótese que fundamenta as alterações metabólicas relacionada à resistência à insulina e o aumento de triglicérides é a de que os IPs reduzem a função da proteína de ligação do elemento regulatório de esterol (SREBP 1c), importante mediador dos adipócitos periféricos, resultando em apoptose precoce<sup>(34)</sup>.

Os efeitos colaterais dos IPs começaram a ser observados já no primeiro ano após a sua introdução. De modo geral, esta classe de antirretroviral interfere, principalmente, na via exógena do metabolismo de lipídeos, resultando em aumento do risco cardiovascular entre as PVHA<sup>(35)</sup>. A cronicidade do estado inflamatório, resultado da infecção pelo HIV, somada ao uso da terapia está associada às alterações metabólicas e a um estado mais aterogênico desses indivíduos, sendo necessário um monitoramento e acompanhamento dos mesmos.

Os efeitos colaterais podem se manifestar de diferentes formas de acordo com o esquema terapêutico em uso e as características pessoais, sendo os mais relatados, sintomas gastrointestinais (diarreia, náusea, vômito), anorexia, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, anemia, neutropenia, alterações de perfil lipídico, alterações vasculares e resistência insulínica (RI), podendo levar ao diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)<sup>(1, 3, 5, 36)</sup>.

Sabendo-se da importância da instituição do tratamento para a qualidade de vida e sobrevivência deste grupo de indivíduos, deve-se reduzir ao máximo os fatores que interferem diretamente no abandono do tratamento, tais como os efeitos adversos. Dessa forma, o acompanhamento das PVHA após a introdução da terapia deve contar com visitas periódicas aos membros da equipe multidisciplinar, sendo medida importante para controlar esses efeitos e adequar a terapêutica evitando assim, o abandono do mesmo. O nutricionista desempenha papel importante no acompanhamento desses indivíduos, uma vez que é sabido que alterações metabólicas importantes podem ocorrer. Assim sendo, o monitoramento do estilo de vida, hábito alimentar e composição corporal desempenham papel na prevenção e controle das comorbidades e alterações metabólicas relacionadas ao desenvolvimento de DCV ou outras doenças crônicas que possam alterar a qualidade de vida dos mesmos.

### **Alterações de composição corporal associada ao HIV**

Atualmente um dos graves problemas observados nas PVHA é a alteração da composição corporal com acúmulo e/ou perda de gordura corporal em regiões específicas conhecida como lipodistrofia, que é caracterizada por mudanças morfológicas decorrentes de desordens heterogêneas do tecido adiposo, levando à redistribuição anormal da gordura corporal, associada ou não a alterações metabólicas<sup>(6, 37)</sup>. As primeiras observações da redistribuição de gordura entre PVHA ocorreram dois anos após a introdução dos IPs e levou a sociedade científica relacionar sua ocorrência exclusivamente à esta classe de antirretroviral<sup>(3, 33)</sup>.

A lipodistrofia associada ao HIV (LAHIV) foi inicialmente descrita como sendo uma combinação da perda de gordura nos membros com o acúmulo de gordura na região central. Com o avanço dos estudos na área, tais alterações passaram a ser descritas como uma síndrome, que incluía a perda e o acúmulo de gordura em regiões específicas acompanhado por alterações metabólicas, não ligadas exclusivamente à uma classe de antirretrovirais. As investigações mais recentes levaram à uma melhor compreensão de que a LAHIV não deve ser considerada como uma síndrome morfológica única, e sim como diferentes tipos, sendo necessário considerar os componentes de forma individual já que há diferenças na patologia de cada um<sup>(38, 39)</sup>.

Atualmente a LAHIV é dividida em três subtipos: lipohipertrofia, lipoatrofia e lipodistrofia mista. O primeiro caracteriza-se pelo acúmulo de gordura na região abdominal e/ou localizada em outra região do corpo, a lipoatrofia por sua vez é a redução da gordura em regiões periféricas e a lipodistrofia mista a associação de lipoatrofia com lipohipertrofia. As alterações da atrofia são identificadas em face, membros superior e inferior, região glútea e circunferência do quadril e aumento/acúmulo de gordura subcutânea encontrado na região do pescoço, dorso posterior (formando giba), região subclavicular, mama e gordura intra-abdominal (lipomatose abdominal)<sup>(40)</sup>.

Apesar das alterações não serem um efeito adverso exclusivo do uso da terapia, algumas classes de antirretrovirais estão mais relacionadas à um determinado subtipo da LAHIV. A lipoatrofia, por exemplo, tem sido amplamente associada ao uso de ITRNs, especialmente análogos da timidina, em que a redução da gordura parece ser um efeito adverso relacionado com inibição do DNA polimerase gama induzida pelos ITRNs<sup>(41)</sup>.

Brown *et al*<sup>(42)</sup> identificou que os IPs, apesar de não terem tido seu papel no

desenvolvimento da lipohipertrofia elucidado, os mesmos têm sido descritos desde o início do seu uso como principal fator de associação. Por outro lado, outro estudo não confirmou esta associação<sup>(43)</sup>. Revisão sistemática que comparou as PVHA com grupo controle observou que o ganho de gordura central não era diferente entre os grupos, refletindo um possível padrão de ganho de massa gorda localizada da própria doença<sup>(44)</sup>.

Além das alterações morfológicas, ocorrem comorbidades importantes relacionadas ao metabolismo lipídico e glicêmico. O desenvolvimento da dislipidemia em PVHA com ou sem LAHIV, está relacionada diretamente com o uso dos IPs. Os mecanismos associados incluem a homologia molecular entre HIV protease e algumas proteínas envolvidas no metabolismo lipídico, e a inibição da lipoproteína lipase plasmática<sup>(31)</sup>. As alterações no metabolismo da glicose estão associadas tanto à infecção pelo HIV quanto ao uso da terapia, principalmente os IPs e os ITRNs. Os IPs parecem inibir o transportador de glicose do tipo 4 (GLUT 4) e também alterar a diferenciação de adipócitos, contribuindo para o desenvolvimento da redistribuição da gordura corporal e para a RI<sup>(41)</sup>. Os ITRNs parecem estar associados com a dislipidemia e RI como consequência da toxicidade mitocondrial<sup>(33, 41)</sup>.

A heterogeneidade entre os pacientes em relação aos efeitos adversos, principalmente relacionados aos IPs, deve-se, em parte, à predisposição genética. Estudo demonstrou que em pacientes bem controlados, ou seja, em tratamento regular e com carga viral indetectável, a ativação de células TCD8+ podem desempenhar potencial papel para o desenvolvimento de lipodistrofia e acúmulo de gordura visceral<sup>(45)</sup>.

As complicações decorrentes dessas alterações metabólicas e morfológicas vão além de consequências estéticas, uma vez que podem aumentar o risco para o desenvolvimento de DCV, DM2 e SM<sup>(46)</sup>.

### **Síndrome metabólica em pessoas vivendo com HIV/aids**

A SM é composta por com um conjunto de fatores de risco que predispõem o indivíduo ao desenvolvimento de DM2 e DCV. Definida pela presença de, pelo menos, três dos cinco fatores de risco, aumento da circunferência da cintura ( $\geq 90$ cm para homens e  $\geq 80$ cm para mulheres), triglicérides  $\geq 150$  mg/dL, HDL-colesterol  $< 40$  mg/dL para homens e  $< 50$  mg/dL para mulheres, pressão sanguínea sistólica  $\geq 130$  mm Hg ou pressão sanguínea diastólica  $\geq 85$  mm Hg e glicose de jejum  $> 100$  mg/dL,

incluindo indivíduos que tomam medicações específicas para o controle da hipertrigliceridemia, baixo HDL-colesterol, hipertensão e hiperglicemia<sup>(47)</sup>. Como mencionado acima, dentre os efeitos adversos da TARV estão as alterações na gordura central e no perfil lipídico e glicêmico tornando esses indivíduos de risco para o desenvolvimento da SM.

O aumento do número de medicamentos disponíveis, a duração do tratamento e o conseqüente envelhecimento de PVHA contribuíram substancialmente para o aumento da prevalência de DM2, RI, redistribuição da gordura, alteração da pressão arterial, da dislipidemia e da SM. Estima-se que a prevalência da SM em PVHA seja alta, variando de 11,2% até 45,4%, tornando esse grupo de alto risco para o desenvolvimento de DCV<sup>(48, 49)</sup>. O conhecimento dessas alterações deve ser o principal aspecto abordado no acompanhamento desses indivíduos, uma vez que existem fortes evidências de que a mudança do estilo de vida, incluindo incentivo à prática de atividade física e mudança da qualidade da dieta, sejam ações fundamentais para o tratamento dos componentes envolvidos na síndrome.

### **Diagnóstico de lipodistrofia associada ao HIV**

O acúmulo de gordura abdominal é um dos principais componentes da síndrome metabólica e a literatura mostra em trabalhos que avaliaram o desenvolvimento de SM esta alteração é a mais frequente entre os indivíduos com SM. Mesmo trabalhos avaliando a alteração dos componentes isolados, o aumento da CA é o mais comum.

A falta de consenso na comunidade científica quanto à definição de critérios diagnósticos objetivos, assim como os métodos utilizados, implica em uma grande variação da prevalência (10% a 80%), da etiologia e no tratamento da lipodistrofia. O diagnóstico é, na maioria das vezes, clínico no qual ocorre concordância entre as queixas de alteração corporal relatadas pelo paciente e a avaliação realizada pela equipe de saúde. Algumas ferramentas podem ser utilizadas para facilitar a identificação da alteração de gordura e, posteriormente, o diagnóstico, como, por exemplo, a antropometria e os exames de imagem, como a densitometria de corpo inteiro (*Dual Energy X-ray Absorptiometry – DEXA*), a tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética de partes moles<sup>(50)</sup>.

### **Avaliação antropométrica em pessoas vivendo com HIV/aids**

Em indivíduos em que há redistribuição da gordura corporal a utilização de métodos que mensurem de forma segmentada a gordura corporal é imprescindível, porém, para que estes indivíduos sejam precocemente avaliados e para que o diagnóstico nutricional seja estabelecido o mais breve possível, o método deve ser de fácil acesso na prática clínica. Dessa forma, o DEXA, apesar de ser padrão ouro, por quantificar de forma objetiva gordura corporal, tem sua utilização inviabilizada rotineiramente, pois não oferecem benefício adicional ao auto relato ou ao exame físico realizado pelo clínico devido à sua difícil interpretação ficando seu uso limitado à locais de pesquisas<sup>(51)</sup> e até o momento, pelo melhor de nosso conhecimento, não há relatos na literatura que comprovem o benefício do seu uso para o diagnóstico de LAHIV.

A estimativa da gordura corporal por meio da mensuração das circunferências e das dobras cutâneas, e aplicação dos valores obtidos em equações específicas, que variam de acordo com sexo e faixa etária, é de fácil aplicabilidade, tem baixo custo operacional e bom nível de confiabilidade. Por outro lado, este método geralmente apresenta erros inter e intra-avaliador, em isolar os tecidos musculares, o que depende da perícia do avaliador. Considerando que PVHA frequentemente apresentam lipodistrofia, este é um método com limitações para a aplicação na prática clínica<sup>(52)</sup>. Existem métodos mais simples de avaliar a gordura corporal, tais como a relação cintura/quadril, a medida da circunferência abdominal<sup>(53)</sup> e o índice de adiposidade, sendo que todos apresentam limitações, principalmente em indivíduos com excesso de peso.

Algumas escalas para avaliar o estágio da LAHIV, mais especificamente a lipoatrofia facial, foram propostas, porém devido à sua subjetividade a aplicação é questionável<sup>(54)</sup>. Vale ressaltar que o diagnóstico diferencial principal da LAHIV é a grande perda de peso, o que torna difícil diferenciar da atrofia, principalmente, em indivíduos longilíneos. Por outro lado, sabe-se que indivíduos em regime da TARV raramente apresentam grandes perdas de peso.

Métodos baseados na condutividade corporal elétrica e na propriedade de impedância mostram-se vantajosos, visto que são equipamentos de fácil operacionalização, compactas, portáteis e econômicas para prática clínica. Tal técnica é utilizada para determinar a água corporal total e, posteriormente, estimar a massa livre

de gordura e o percentual de gordura corporal. Diferentes aparelhos de bioimpedância elétrica (BIA) estão disponíveis no mercado, mas o que utiliza a multifrequência permite estimar a quantidade total de água, além de monitorar as mudanças na composição corporal em populações clínicas, tais como em PVHA, que comumente apresentam variações na distribuição da gordura corporal<sup>(55)</sup>.

### **Aspectos nutricionais em pessoas vivendo com HIV/aids**

A mudança do quadro da epidemia do HIV após a introdução da TARV foi tamanha que autores discriminaram a caracterização dos indivíduos infectados pelo vírus em duas fases, antes e após a era TARV<sup>(56,57)</sup>. Como consequência da diminuição da frequência de doenças oportunistas, ocorreu a transição do estado nutricional, que antes era caracterizado pela intensa perda de peso e desnutrição (ou “*wasting syndrome*”), decorrentes das frequentes infecções e altas taxas da carga viral, para o ganho excessivo de peso, que os tornou sobrepeso e até obesos após uso da terapia<sup>(7, 8)</sup>.

O diagnóstico nutricional é um componente essencial para o tratamento de PVHA, uma vez que a infecção pelo vírus afeta de forma negativa diversos fatores, sendo a alteração corporal um deles. A avaliação nutricional e a terapia nutricional se fazem necessárias em qualquer indivíduo portador do vírus, assintomático ou na vigência da aids, o mais breve possível. Há evidências de que um bom estado nutricional leva a um melhor prognóstico, portanto, o conhecimento da condição nutricional e a orientação nutricional precoce ajudam a reduzir a frequência e a gravidade das manifestações clínicas<sup>(58-60)</sup>.

A principal característica da alteração na composição corporal é o acúmulo da gordura corporal na região central, que está associado ao aumento do risco para doenças cardiovasculares, intolerância à glicose, DM2 e ainda, diminuição da densidade óssea. É consenso na literatura mundial que a distribuição da gordura corporal é mais importante que a avaliação da gordura corporal total, já que a adiposidade abdominal tem apresentado importante associação com o aumento da morbimortalidade cardiovascular, tornando essa medida essencial na avaliação de PVHA. Orienta-se assim, que a avaliação nutricional seja precisa não apenas para mensurar a variação do

peso total corporal, mas para quantificar e localizar a distribuição deste acúmulo de gordura<sup>(61)</sup>. A escolha do instrumento que melhor avalie o estado nutricional de PVHA em uso de TARV é essencial, visto que a presença da alteração da composição corporal está estimada em 83% dos casos<sup>(6)</sup>.

Considerando que a avaliação tanto da composição corporal quanto dos índices metabólicos é fundamental para definir o diagnóstico nutricional e posterior intervenção, a avaliação nutricional deve ser composta por indicadores antropométricos, medida de composição corporal e marcadores bioquímicos<sup>(62)</sup>. Estudos recentes mostraram a relação de alterações da composição corporal com distúrbios metabólicos, reforçando a importância da avaliação global deste grupo de indivíduos<sup>(63)</sup>.

Uma vez que não há tratamento específico e definitivo para as alterações morfológicas provocadas pela LAHIV, recomenda-se que a troca do esquema terapêutico seja avaliada, tratamento farmacológico instituído se necessário para controlar as alterações metabólicas visando a redução do risco cardiovascular, e tratamento cirúrgico para correção corporal nos casos mais graves. O acompanhamento nutricional deve ser iniciado o mais breve possível, incentivo à mudança do estilo de vida, prática de atividade física e acompanhamento nutricional para a melhora da qualidade da alimentação.

A partir do exposto fica claro que a avaliação da composição corporal e a investigação de comorbidades são determinantes para a terapia nutricional individualizada, que tem como objetivo prevenir e controlar os possíveis efeitos adversos da TARV. Assim, apresenta-se ao estudo a seguinte hipótese *“As PVHA têm características diferentes quanto à composição corporal e indicadores clínico-metabólicos de acordo com o subtipo da LAHIV”*. Nesse sentido, o presente estudo revelou diferenças significantes quanto à composição corporal e indicadores metabólicos entre os subtipos de LAHIV. Sendo assim, estratégias nutricionais específicas para cada subtipo devem ser traçadas com a finalidade de tratar e prevenir as alterações corporais e de componentes de SM.



# Objetivos

### Objetivo Geral:

- Verificar a associação dos diferentes subtipos de lipodistrofia associada ao HIV em pessoas vivendo com HIV/aids com os componentes da síndrome metabólica e composição corporal.

### Objetivos Específicos:

- Caracterizar os indivíduos vivendo com HIV/aids de acordo com perfil clínico, imunológico e nutricional;
- Identificar a frequência de hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus* e dos componentes da síndrome metabólica;
- Caracterizar os indivíduos vivendo com HIV/aids de acordo com o subtipo da lipodistrofia associada ao HIV (lipodistrofia mista, lipoatrofia, lipohipertrofia);
- Correlacionar medidas antropométricas com o perfil metabólico.



# Referências

1. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JS. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *Canadian Medical Association Journal*. 2004;170(2):229-38.
2. Brinkman K, ter Hofstede HJ, Burger DM, Smeitink JA, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *Aids*. 1998;12(14):1735-44.
3. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *The Lancet*. 2000;356(9239):1423-30.
4. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*. 2000;14(4):F63.
5. Mallon PW, Miller J, Cooper DA, 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.
6. Wanke C. *Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of HIV-associated lipodystrophy*. UpToDate, Waltham, MA: Walters Kluwer Health. 2016.
7. Mankal PK, Kotler DP. From wasting to obesity, changes in nutritional concerns in HIV/AIDS. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2014;43(3):647-63.
8. Silva EFR, Lewi DS, Vedovato GM, Garcia VRS, Tenore SB, Bassichetto KC. Estado nutricional, clínico e padrão alimentar de pessoas vivendo com HIV/Aids em assistência ambulatorial no município de São Paulo. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2010;13(4):677-88.
9. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud R, Kirk O, Monforte AdA, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *Aids*. 2003;17(8):1179-93.
10. Friedman-Kien A, Laubenstein L, Marmor M, Hymes K, Green J, Ragaz A, et al. Kaposi sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 1981;30(25):305-8.
11. Prevention CfDca. The Global HIV/AIDS pandemic, 2006. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2006;55(31):841.
12. HIV/AIDS JUNPo. *Global AIDS update 2016*. Geneva, Switzerland. 2016.
13. Brasil. *Boletim Epidemiológico - Aids e DST*. In: Saúde Md, de CN, DST-Aids, editors. Brasília2015.
14. Altice FL, Friedland GH. The era of adherence to HIV therapy. *Annals of Internal Medicine*. 1998;129(6):503-5.
15. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP, et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Annals of internal medicine*. 2001;135(1):17-26.
16. Palella Jr FJ, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2006;43(1):27-34.
17. Collaboration ATC. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *The Lancet*. 2008;372(9635):293-9.
18. Vittinghoff E, Scheer S, O'malley P, Colfax G, Holmberg SD, Buchbinder SP. Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality. *Journal of Infectious Diseases*. 1999;179(3):717-20.

19. Dourado I, Veras MAdS, Barreira D, Brito AMd. Tendências da epidemia de Aids no Brasil após a terapia anti-retroviral. *Revista de Saúde Pública*. 2006;40:9-17.
20. Hallal R, Ravasi G, Kuchenbecker R, Greco D, Simão M. O acesso universal ao tratamento antirretroviral no Brasil. *Revista Tempus Actas em saúde coletiva*. 2010;4(2):53-65.
21. Teixeira PR, Vitoria MA, Barcarolo J. Antiretroviral treatment in resource-poor settings: the Brazilian experience. *Aids*. 2004;18:S5-S7.
22. Berkman A, Garcia J, Muñoz-Laboy M, Paiva V, Parker R. A critical analysis of the Brazilian response to HIV/AIDS: lessons learned for controlling and mitigating the epidemic in developing countries. *American journal of public health*. 2005;95(7):1162-72.
23. Trotta MP, Ammassari A, Melzi S, Zaccarelli M, Ladisa N, Sighinolfi L, et al. Treatment-related factors and highly active antiretroviral therapy adherence. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2002;31:S128-31.
24. Bonolo P, Gomes R, Guimarães MDC. Adherence to antiretroviral therapy (HIV/AIDS): factors associated and adherence strategies. *Epidemiol Serv Saúde*. 2007;16:261-78.
25. Dybul M, Fauci AS, Bartlett JG, Kaplan JE, Pau AK. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations of the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports/Centers for Disease Control*. 2002;51(RR-7):1-55.
26. Nakagawa F, May M, Phillips A. Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications. *Current opinion in infectious diseases*. 2013;26(1):17-25.
27. RÁPIDA GDC. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. 2013.
28. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity*. 2013;39(4):633-45.
29. Nix LM, Tien PC. Metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular risk in HIV. *Current HIV/AIDS Reports*. 2014;11(3):271-8.
30. Fields-Gardner C, Fergusson P. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: nutrition intervention in the care of persons with human immunodeficiency virus infection. *Journal of the American Dietetic Association*. 2004;104(9):1425-41.
31. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *The Lancet*. 1998;351(9119):1881-3.
32. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks H-J, Brabant G, Körner T, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *Aids*. 1999;13(10):F63-F70.
33. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *The Lancet*. 1999;354(9184):1112-5.
34. Caron M, Auclair M, Sterlingot H, Kornprobst M, Capeau J. Some HIV protease inhibitors alter lamin A/C maturation and stability, SREBP-1 nuclear localization and adipocyte differentiation. *Aids*. 2003;17(17):2437-44.
35. Calza L, Manfredi R, Farneti B, Chiodo F. Incidence of hyperlipidaemia in a cohort of 212 HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-based antiretroviral therapy. *International journal of antimicrobial agents*. 2003;22(1):54-9.

36. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *The Lancet*. 1999;353(9170):2093-9.
37. Tsuda LC, da Silva MM, Machado AA, Fernandes APM. Alterações corporais: terapia antirretroviral e síndrome da lipodistrofia em pessoas vivendo com HIV/AIDS. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2012;20(5):847-53.
38. Caron-Debarle M, Lagathu C, Boccara F, Vigouroux C, Capeau J. HIV-associated lipodystrophy: from fat injury to premature aging. *Trends in molecular medicine*. 2010;16(5):218-29.
39. Falutz J. Therapy insight: body-shape changes and metabolic complications associated with HIV and highly active antiretroviral therapy. *Nature Reviews Endocrinology*. 2007;3(9):651.
40. Alves MD, Brites C, Sprinz E. HIV-associated lipodystrophy: a review from a Brazilian perspective. *Therapeutics and clinical risk management Auckland Vol 10*, (July 17, 2014), p 559-566. 2014.
41. Baril J-G, Junod P, LeBlanc R, Dion H, Therrien R, Laplante F, et al. HIV-associated lipodystrophy syndrome: A review of clinical aspects. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2005;16(4):233-43.
42. Brown TT, Chu H, Wang Z, Palella FJ, Kingsley L, Witt MD, et al. Longitudinal increases in waist circumference are associated with HIV-serostatus, independent of antiretroviral therapy. *Aids*. 2007;21(13):1731-8.
43. Tien PC, Benson C, Zolopa AR, Sidney S, Osmond D, Grunfeld C, et al. The study of fat redistribution and metabolic change in HIV infection (FRAM): methods, design, and sample characteristics. *American journal of epidemiology*. 2006;163(9):860-9.
44. de Waal R, Cohen K, Maartens G. Systematic review of antiretroviral-associated lipodystrophy: lipoatrophy, but not central fat gain, is an antiretroviral adverse drug reaction. *PloS one*. 2013;8(5):e63623.
45. Guaraldi G, Luzi K, Bellistri GM, Zona S, da Silva ARD, Bai F, et al. CD8 T-Cell Activation Is Associated With Lipodystrophy and Visceral Fat Accumulation in Antiretroviral Therapy–Treated Virologically Suppressed HIV-Infected Patients. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2013;64(4):360-6.
46. Diehl LA, Dias JR, Paes AC, Thomazini MC, Garcia LR, Cinagawa E, et al. Prevalência da lipodistrofia associada ao HIV em pacientes ambulatoriais brasileiros: relação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. *Arq bras endocrinol metab*. 2008;52(4):658-67.
47. Alberti K, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
48. Werberich AP, Ceren J, Romancini JLH, de Assis Pimentel GG, Junior MS, Pupulin ÁRT. Metabolic syndrome in people with HIV/AIDS. *World Journal of AIDS*. 2013;3(04):293.
49. Calvo M, Martinez E. Update on metabolic issues in HIV patients. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2014;9(4):332-9.
50. Milinkovic A, Martinez E. Current perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;56(1):6-9.

51. Ribeiro, SML, L M. Avaliação da composição corporal a partir de diagnósticos por imagem. In: Guanabara, Kogan, editors. Avaliação Nutricional: Teoria e Prática. Rio de Janeiro 2011. p. p.72-5.
52. Aghdassi E, Arendt B, Salit IE, Allard JP. Estimation of body fat mass using dual-energy x-ray absorptiometry, bioelectric impedance analysis, and anthropometry in HIV-positive male subjects receiving highly active antiretroviral therapy. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2007;31(2):135-41.
53. Kamimura MA, Baxmann A, Sampaio LR, Cuppari L, Cuppari L. Avaliação nutricional. Cuppari L Guia de nutrição clínica no adulto São Paulo: Manole. 2002:71-109.
54. Santos CP, Felipe YX, Braga PE, Ramos D, Lima RO, Segurado AC. Self-perception of body changes in persons living with HIV/AIDS: prevalence and associated factors. *Aids*. 2005;19:S14-S21.
55. Forrester JE, Sheehan HM, Joffe TH. A validation study of body composition by bioelectrical impedance analysis in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative Hispanic men and women. *Journal of the American Dietetic Association*. 2008;108(3):534-8.
56. Alencar TMDd, Nemes MIB, Velloso MA. Transformações da " aids aguda" para a " aids crônica": percepção corporal e intervenções cirúrgicas entre pessoas vivendo com HIV e aids. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2008;13(6):1841-9.
57. Crum NF, Riffenburgh RH, Wegner S, Agan BK, Tasker SA, Spooner KM, et al. Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons: analysis of the pre-, early, and late HAART (highly active antiretroviral therapy) eras. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2006;41(2):194-200.
58. Braga LA, da Silva CAB. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL E METABÓLICA DE PACIENTES COM HIV EM USO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NO NORDESTE DO BRASIL. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*. 2010;23(4).
59. Polacow VO, Scagliusi FB, Furtado LdSM, Carré ML, Pereira GM, Avileis CG, et al. Alterações do estado nutricional e dietoterapia na infecção por HIV. *Rev bras nutr clin*. 2004;19(2):79-85.
60. Silveira EA. Terapia nutricional nas alterações metabólicas em pessoas vivendo com HIV/aids. 2012.
61. Podzamczar D, Ferrer E, Martinez E, del Rio L, Rosales J, Curto J, et al. How much fat loss is needed for lipoatrophy to become clinically evident? *AIDS research and human retroviruses*. 2009;25(6):563-7.
62. Bociąga-Jasik M, Polus A, Goralska J, Rażny U, Siedlecka D, Zapała B, et al. Impact of antiretroviral therapy on selected metabolic disorders-pilot study. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*. 2013;23(4):539-49.
63. Freitas P, Carvalho D, Souto S, Santos AC, Xerinda S, Marques R, et al. Impact of Lipodystrophy on the prevalence and components of metabolic syndrome in HIV-infected patients. *BMC infectious diseases*. 2011;11(1):1.



# Capítulo II

rtigo riginal

1 **Body composition and metabolic syndrome components on lipodystrophy**  
2 **different subtypes associated to HIV**

3

4 Authors

5 Sacilotto, Livia Bertazzo <sup>1</sup>; Pereira, Paulo Câmara Marques <sup>1</sup>; Manechini, João Paulo  
6 Vieira <sup>2</sup>; Papini, Sílvia Justina <sup>1</sup>;

7

8 Affiliation

9 <sup>1</sup>*São Paulo State University (UNESP), Botucatu Medical School, Brazil*

10 <sup>2</sup>*University of São Paulo (USP), Ribeirao Preto Medical School, Brazil*

11

12 Corresponding author

13

14 Livia Bertazzo Sacilotto

15

16 Department of Tropical Disease and Imaging Diagnosis, Sao Paulo State University  
17 n/n Professor Mario Rubens Guimarães Montenegro Avenue, 18618-687, Botucatu, Brazil  
18 E-mail: livia.bsacilotto@gmail.com  
19 Phone: +55 16 98114 12 72

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34 **Body composition and metabolic syndrome components on lipodystrophy**  
35 **different subtypes associated to HIV**

36 Sacilotto, L. B.; Pereira, P. C. M.; Manechini, J. P. V.; Papini, S. J.

37

38 **ABSTRACT**

39

40 HIV-associated lipodystrophy syndrome (HALS) is characterized by body fat redistribution as a  
41 consequence of the antiretroviral therapy (ART) introduction, associated to an increased risk of  
42 cardiovascular disease development. Subjective diagnoses, classified between three subtypes  
43 according to the body region on which fat is lost and/or accumulated, named lipoatrophy,  
44 lipohypertrophy and mixed lipodystrophy, are possibly accompanied of metabolic alterations.  
45 Forty people living with HIV/AIDS (PLHA), with clinical diagnosis of HALS and from both genders,  
46 were assessed. They performed ambulatorial follow up and used ART regularly. The main  
47 findings were greater lipid profile alterations among women, while no metabolic profile  
48 differences were found between the HALS subtypes. The lipohypertrophy group showed major  
49 alterations, with higher values for total body fat percent, visceral fat area (VFA), body mass index  
50 (BMI), abdominal and neck circumferences when compared to the other groups. Lean body mass  
51 was superior only compared to the mixed lipodystrophy group, and fat mass only compared to  
52 the lipoatrophy group. BMI showed strong correlation to the VFA. In conclusion, despite  
53 anthropometric alterations related to HALS these individuals present, those are not  
54 accompanied by metabolic alterations. Strategies, as behavioral changes and disorders  
55 prevention are important to decrease the risk of cardiovascular disease development.

56

57 **Keywords:** people living with HIV/aids, lipodystrophy, body composition, metabolic syndrome.

58

59

60

61

62

63

64

65

66

## 67 INTRODUCTION

68

69 HIV-associated lipodystrophy syndrome (HALS) is characterized by morphological  
70 changes due to the heterogenous disorders to the fatty tissue, leading to body fat redistribution,  
71 associated or not to metabolic alterations. Such alterations are consequences of the chronic  
72 inflammatory state due to HIV virus infection and therapy usage(1, 2). HALS is described as a  
73 syndrome which considers loss and/or accumulation of fat being subdivided in three types:  
74 lipohypertrophy (fat accumulation on the abdominal area and/or located), lipoatrophy (fat  
75 reduction in peripheral regions) and mixed lipodystrophy (association of lipoatrophy with  
76 lipohypertrophy)(3).

77 Complications from metabolic and morphological alterations go beyond aesthetic  
78 consequences, as they may increase the risk of cardiovascular and pancreatic diseases. It is  
79 estimated that the metabolic syndrome (MS) prevalence in PLHA is high, ranging from 11.2% to  
80 45.4%(4, 5). The acknowledgement of such alterations must be the main aspect approached in  
81 following these individuals, as there is strong evidence that lifestyle changes, including the  
82 physical activity incentives and diet quality changes are fundamental for the prevention and  
83 treatment of components involved in MS(6-8).

84 In individuals who have body fat redistribution, the use of easy access methods for  
85 clinical practice which measure body fat is paramount for these individuals to be evaluated  
86 quickly and the nutritional diagnosis be established as soon as possible(9). Acknowledging the  
87 nutritional condition and the early nutritional guidance help reducing frequency and severity of  
88 clinical manifestations. Facing this, the study aimed to verify the association of different HALS  
89 subtypes in PLHA with the components of metabolic syndrome and body composition.

90

## 91 METHODS

92 The study was observational and transversal, with its sample selected by convenience  
93 and performing clinical immunological characterization, anthropometric assessment, nutritional  
94 diagnosis, body composition, metabolic alterations, metabolic syndrome components and  
95 general habits (physical activity, smoking and alcohol consumption) of PLHA during the follow-  
96 up of specialized outpatient service in infectiology with a clinical HALS diagnosis from July 2015  
97 to July 2016.

98 PLHA from both genders took part in the study, in regular ART use for at least a year,  
99 ranging from 18 to 60 years old. Pregnant women, people with chronic kidney failure, nephrotic  
100 syndrome, B and C virus chronic infection, uncontrolled hypothyroidism, pace maker or any

101 other electronic body device users or people unable to perform the body composition  
102 assessment were excluded from the study.

103 The HALS diagnosis and sub classification were subjectively carried out by a physician,  
104 which means, by detecting characteristic findings during visual screening and physical exam  
105 associated with self-report. All individuals had the International Classification Diseases (CID 10)  
106 recorded in their electronic medical file.

107 The clinical-immunological characterization took under consideration the HIV diagnostic  
108 period, ART usage period, TCD4+ and TCD8+ cell counting and viral charge. For the  
109 anthropometric assessment, weight, height, neck circumference (NC) and abdominal  
110 circumference (AC) measures were used. The nutritional diagnosis was determined according to  
111 the body mass index (BMI) values having as reference the figures proposed by the World Health  
112 Organization (WHO) for adults(10).

113 The body composition assessment was performed using the Multi-frequential Electrical  
114 Bioimpedance Equipment (EB) (Inbody<sup>®</sup>, S10 model – USA) with straight segmental system. The  
115 used measurements were lean mass (kg) (LM), fat mass (kg) (FM), total fat percentage (%) (TFP)  
116 and visceral fat area (cm<sup>2</sup>) (VFA). The preparation for the assessments followed the device  
117 manufacturer instruction manual.

118 The metabolic profile assessment considered the plasmatic levels of total cholesterol  
119 (TC) and HDL-cholesterol (HDL-c), triglycerides (TGL) and fasting blood glucose (FBG) levels. LDL-  
120 cholesterol was calculated using the Friedewald formula ( $LDL-c = TC - HDL-c - TGL/5$ ) and the  
121 non-HDL cholesterol (nHDL-c) by subtracting TC from HDL-c when lower than 400 mg/dL.

122 For hyperglycemic classification, the FBG value was used, following the proposed levels  
123 by the American Diabetes Association(11). The lipid profile was assessed based on reference  
124 values suggested by the American Heart Association, American College of Cardiology and  
125 American Society of Hypertension(12). For the MS classification, the “Harmonized Syndrome”  
126 was used as reference(13), which is defined by the presence of three out of five risk factors, at  
127 least.

128 Initially, a characterization of the population was performed with the descriptive  
129 measurements calculation (average and standard deviation) for the anthropometric, bioelectric  
130 impedance and biochemical exam data segmenting by gender and lipodystrophy subtype. The  
131 comparison between genders was carried out using t-Student test and between lipodystrophy  
132 subtypes the analysis of variance followed by Tukey test for multiple comparisons were used.

133 The categorized variables were assessed for frequency and percentage and the  
134 association with gender and subtype were made using *chi*-square test or Fisher exact. Pearson  
135 correlations were found between anthropometric and biochemical variables. In all tests, the

136 significance level of 5% or corresponding p-value was fixed. All analyses were made in the SAS  
137 for Windows, v-9.2 program.

138 The present study was approved by the Ethics Research Committee of the Botucatu  
139 Medical School - UNESP (CAAE: 26170414.8.0000.5411) and all participants agreed and signed  
140 the informed consent term.

141

## 142 **RESULTS**

143 In the present study, 40 PLVA with HALS were assessed, equally distributed by gender.  
144 The average age was 45.5 years old  $\pm$  8.2 years. The average HIV diagnostic period was of 15.3  
145 years  $\pm$  6.2 years and the average ART usage period was of 13.8 years  $\pm$  5.7 years. The mixed  
146 HALS form was the most prevalent one (n=17; 42.5%), followed by lipoatrophy (n=13; 32.5%)  
147 and lipohypertrophy (n=10; 25%). From the assessed individuals, 81% (n=34) did not practice  
148 any kind of physical activity, 45% (n=18) were smokers and none of them (100%) referred  
149 alcoholic drink consumption of more than three times a week.

150 Regarding virologic profile, two individuals had a detectable viral charge (values below  
151 60 copies/mL) and the average of TCD4+ and TCD8+ cell counting was, 743.7  $\pm$  428 cells/mm<sup>3</sup>  
152 and 968.2  $\pm$  346.7 cells/mm<sup>3</sup>, respectively.

153 The nutritional diagnosis was performed regarding BMI classification, with an average  
154 of 25.6  $\pm$  4.9 Kg/m<sup>2</sup>. Half the individuals were classified as being overweight (n=20; 50%),  
155 followed by eutrophic (n=19; 47.5%) and one had a malnourishment status (2.5%). Regarding  
156 anthropometric measurements adequacy and body composition, the high percentage of  
157 individuals showing alterations in the AC (n=29; 72.5%), TBFP (n=28; 70%) and FM accumulation  
158 (55%) measurements is highlighted. However, 60% of the sample (n=24) do not have visceral fat  
159 accumulation according to the VFA value. More than half the individuals (n=22; 55%) did not  
160 present body LM alterations or NC alteration (n=27; 67.5%).

161 From the total sample, 5% (n=2) had a type 2 diabetes diagnostic and 12.5% (n=5)  
162 presented an alteration of glycemic levels. HAS was found in 30% (n=12) of the individuals.  
163 Concerning lipid profile, 67.5% (n=27) had elevated TGL levels, 57.5% (n=23), low c-HDL and  
164 lower TC, LDL-c and non-HDL-C were observed, respectively in 12.5% (n=5), 10% (n=4) and 37.5%  
165 (n=15) (Table 1).

166

167

168

169 **Table 1.** Alteration frequency, average values, minimum and maximum values for glycemic and  
 170 lipid profile of people living with HIV/aids with clinical HIV-associated lipodystrophy syndrome  
 171 diagnosis

	Altered		Inaltered		Mean – SD	Minimum-Maximum
	N	%	N	%		
<b>Fasting blood glucose (mg/dL)</b>	5	12,5	35	87,5	85,2 ± 12,6	(68-130)
<b>Total cholesterol (mg/dL)</b>	5	12,5	35	87,5	192,3 ± 46,5	(125-325)
<b>HDL- cholesterol (mg/dL)</b>	23	57,5	17	42,5	44,3 ± 15,3	(21-88)
<b>Triglycerides (mg/dL)</b>	27	67,5	13	32,5	198,9 ± 98,8	(62-525)
<b>LDL- cholesterol (mg/dL)</b>	4	10,0	36	90,0	108,2 ± 37,8	(54,6-203,2)
<b>non-HDL- cholesterol (mg/dL)</b>	15	37,5	25	62,5	148,0 ± 44,6	(76-285)

172 HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; mg/dL: milligrams per deciliter.

173

174 The presence of MS was found in 52.5% (n=21) of the assessed individuals, being that  
 175 47.5% (n=19) who did not present MS, ten (25%) had alterations in two components and eight  
 176 individuals (20%), one altered component.

177 When the sample was divided by gender, a significant difference was observed for all  
 178 lipid profile values, except HDL-c (Table 2). No statistical differences were observed between  
 179 genders for the clinical immunological, anthropometric and body composition parameters  
 180 (Tables 3 and 4).

181

182 **Table 2.** Metabolic profile of people living with HIV/aids with clinical HIV-associated  
 183 lipodystrophy syndrome diagnosis separated by gender

	Female (n=20)	Male (n=20)	p value
Fasting blood glucose (mg/dL)	87,7 ± 14,2	82,8 ± 10,5	0,1828
Total cholesterol (mg/dL)	212,7 ± 53,1	171,9 ± 27,1	<b>0,0037</b>
HDL-cholesterol (mg/dL)	49,6 ± 14,6	39,0 ± 14,6	0,9970
Triglycerides (mg/dL)	206,8 ± 123,6	190,9 ± 68,1	<b>0,0128</b>
LDL-cholesterol (mg/dL)	121,7 ± 43,0	94,7 ± 26,4	<b>0,0394</b>
Non-HDL cholesterol (mg/dL)	163,1 ± 50,8	132,9 ± 31,8	<b>0,0468</b>

184 HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; mg/dL: miligrams per deciliter.

185

186

187 **Table 3.** Clinical-immunological people living with HIV/aids with clinical HIV-associated  
 188 lipodystrophy syndrome diagnosis separated by gender

	<b>Female (n=20)</b>	<b>Male (n=20)</b>	<b>p value</b>
Age (years)	44,9 ± 7,8	46,2 ± 8,7	0,65
Diagnostic period (years)	15,5 ± 5,8	15,2 ± 6,6	0,59
ART period (years)	14,2 ± 5,3	13,3 ± 6,3	0,69
TCD4+ (cells/mm <sup>3</sup> )	754,7 ± 377,5	732,7 ± 482,8	0,86
TCD8+ (cells/mm <sup>3</sup> )	928,9 ± 346,7	1007,6 ± 351,1	0,49

189 ART: antiretroviral therapy; TCD+: lymphocyte T; Cells/mm<sup>3</sup>: cells per cubic millimeter

190

191

192 **Table 4.** People living with HIV/aids body composition separated by gender

	<b>Female (n=20)</b>	<b>Male (n=20)</b>	<b>p value</b>
Lean mass (Kg)	25,1 ± 5,2	32,7 ± 6,2	0,47
Fat mass (Kg)	25,9 ± 14,5	19,6 ± 10,5	0,18
Total fat percentage (%)	32,7 ± 7,5	23,9 ± 9,3	0,33
Visceral fat area (cm <sup>2</sup> )	97,0 ± 33,6	86,9 ± 38,1	0,59

193 Kg: quilograms; %: percentage; cm<sup>2</sup>: square centimeter.

194

195

196 Table 5 presents the distribution of clinical-immunological indicators separated by  
 197 lipodystrophy subtype. Statistically significant differences were found for TCD4+ cell counting  
 198 (p=0.0115) between mixed form and lipohypertrophy groups.

199

200

201

202

203

204

205

206 **Table 5.** Clinical-immunological people living with HIV/aids profile with clinical HIV-associated  
 207 lipodystrophy syndrome diagnosis separated by HIV-associated lipodystrophy syndrome  
 208 subtypes

	<b>Mixed (n=17)</b>	<b>Lipoatrophy (n=13)</b>	<b>Lipohypertrophy (n=10)</b>	<b>p value</b>
Age (years)	44,9± 8,4	49,3± 7,4	41,6± 7,6	0,0736
Diagnostic period (years)	15,1± 6,0	16,1± 7,4	14,8± 5,1	0,8681
ART period (years)	13,7± 6,0	14,2± 5,7	13,3± 6,0	0,9556
TCD4+ (cells/mm <sup>3</sup> )	872,2± 468,2 <sup>ac</sup>	747,3± 432,7	520,5± 260,0 <sup>ac</sup>	0,0586
TCD8+ (cells/mm <sup>3</sup> )	991,4± 376,5	934,7± 354,4	972,3± 314,3	0,9140

209 ART: antiretroviral therapy; TCD+: lymphocyte T; Cells/mm<sup>3</sup>: cells per cubic millimeter

210 Note: <sup>ac</sup>: Statistic difference between HALS mixed group and HALS lipohypertrophy group.

211  
212

213 In terms of metabolic profile, no statistical difference was found between lipodystrophy  
 214 subtypes (Table 6).

215  
216

217 **Table 6.** Metabolic profile of people living with HIV/aids separated by HIV-associated  
 218 lipodystrophy syndrome subtype

	<b>Mixed (n=17)</b>	<b>Lipoatrophy (n=13)</b>	<b>Lipohypertrophy (n=10)</b>	<b>p value</b>
Fasting blood glucose (mg/dL)	85,7± 11,1	81,9± 10,4	88,8± 17,1	0,3636
Total cholesterol (mg/dL)	195,8± 51,6	185,9± 48,0	194,5± 38,1	0,8403
HDL-cholesterol (mg/dL)	43,1± 10,7	47,7± 20,1	41,8± 15,7	0,6173
Triglycerides (mg/dL)	234,1± 131,2	151,7± 50,9	200,3± 52,1	0,0739
LDL-cholesterol(mg/dL)	105,9± 38,0	107,9± 39,2	112,6± 39,1	0,9082
Non-HDL cholesterol (mg/dL)	152,7± 50,0	138,2± 44,1	152,7± 36,9	0,6410

219 HDL: High density lipoprotein cholesterol; LDL: Low density lipoprotein cholesterol; mg/dL:

220 miligrams per deciliters.

221

222 The main differences found among the HALS subtypes were about the anthropometric  
 223 measures and body composition (Table 7). There was a statistical difference among the BMI, AC

224 and NC averages in the mixed form and lipohypertrophy groups ( $p = 0.0007$ ,  $p = 0.0018$  and  $p =$   
 225  $0.0062$ , respectively), as well as between the lipoatrophy and mixed groups ( $p < 0.0001$  and  $p =$   
 226  $0.0019$ , respectively).

227 Concerning body composition, differences were observed among all the studied  
 228 parameters. The LM averages differed between the mixed form and lipohypertrophy groups ( $p$   
 229  $= 0.0252$ ). The averages of FM and TBFP were different between the lipoatrophy and  
 230 lipohypertrophy groups ( $p = 0.0008$ , both). The VFA averages were different between the mixed  
 231 form and lipohypertrophy groups ( $p = 0.0025$ ) as well as between the lipoatrophy and  
 232 lipohypertrophy groups ( $p < 0.0001$ )

233

234

235 **Table 7.** People living with HIV/aids body composition with clinical HIV-associated lipodystrophy  
 236 syndrome diagnosis separated by HALS subtype

	<b>Mixed (n=17)</b>	<b>Lipoatrophy (n=13)</b>	<b>Lipohypertrophy (n=10)</b>	<b>p value</b>
Lean mass (Kg)	26,7± 6,2 <sup>ac</sup>	28,2± 6,5	33,7± 6,5 <sup>ac</sup>	<b>0,0295</b>
Fat mass (Kg)	23,2± 14,9	14,3± 5,9 <sup>bc</sup>	32,9± 7,7 <sup>bc</sup>	<b>0,0012</b>
Total fat percentage (%)	28,9± 8,9 <sup>ac</sup>	21,9± 8,0 <sup>bc</sup>	35,6± 6,6 <sup>d</sup>	<b>0,0012</b>
Visceral fat area (cm <sup>2</sup> )	87,4± 34,1 <sup>ac</sup>	69,9± 20,7 <sup>bc</sup>	128,5± 26,5 <sup>d</sup>	<b>&lt;.0001</b>
Body mass index (Kg/m <sup>2</sup> )	25,0± 3,9 <sup>ac</sup>	22,4± 3,4 <sup>bc</sup>	30,9± 3,5 <sup>d</sup>	<b>&lt;.0001</b>
Abdominal circumference (cm)	90,7± 12,7 <sup>ac</sup>	84,7± 11,2 <sup>bc</sup>	107,4± 7,9 <sup>d</sup>	<b>&lt;.0001</b>
Neck circumference (cm)	35,2 ± 3,4 <sup>ac</sup>	34,4 ± 2,2 <sup>bc</sup>	39,3 ± 3,6 <sup>d</sup>	<b>0,0015</b>

237 Kg: quilograms; %: percentage; cm<sup>2</sup>: square centimeter; Kg/m<sup>2</sup>: kilograms per metre squared;  
 238 cm: centimeters.

239 Note: <sup>ac</sup>: Statistic difference between HALS mixed group and HALS lipohypertrophy group; <sup>bc</sup>:  
 240 Statistic difference between HALS lipoatrophy and HALS lipohypertrophy group; <sup>d</sup>: Statistic  
 241 difference of lipohypertrophy group compared to both mixed form and lipoatrophy groups.

242

243 Table 8 shows the results of the correlations among anthropometric, body composition  
 244 and metabolic indicators. A strong correlation was found between TBFP both with FM and with  
 245 VFA, and between the BMI both with AC and VFA. BMI showed a moderate correlation with FM  
 246 as well as with TBFP, similar to the AC to the TBFP. A weak correlation between non-HDL-c with  
 247 TBFP and the non-HDL-c with AC and VFA was observed.

248

249 **Table 8.** Pearson simple correlation coefficients among abdominal circumference (AC), visceral  
 250 fat area (VFA), non-HDL cholesterol (non-HDL-c), fat mass (FM), total body fat percentage (TBFP)  
 251 and body mass index (BMI)

	AC	VFA	non-HDL-C	FM	TBFP	BMI
AC	1,00	<b>0.78</b>	0.08	<u><b>0.46</b></u>	<b>0.58</b>	<b>0.86</b>
VFA		1,00	0.16	<b>0.72</b>	<b>0.89</b>	<b>0.83</b>
non-HDL-C			1,00	0.24	<u><b>0.33</b></u>	0.08
FM				1,00	<b>0.72</b>	<b>0.64</b>
TBFP					1,00	<b>0.69</b>
BMI						1,00

252 Note: Highlighted values in bold are  $p < .0001$ . The bold and underlined values are  $p < 0.05$ .

253

## 254 DISCUSSION

255

256 PLHA follow-up is complex and must rely on a multiprofessional team, as different  
 257 aspects have alterations in these individuals and are closely related, besides the virus infection  
 258 itself, to the specific treatment for the disease and life habits. Among the related alterations  
 259 regarding the disease, the HALS is highlighted, which is characterized by the alteration of body  
 260 composition followed or not by metabolic alterations, creating a possibility of risk elevation of  
 261 cardiovascular events. Therefore, the body composition and metabolic indicator investigation is  
 262 important to diagnose and prevent such events.

263 The higher PLHA prevalence with individuals older than 40 years old was also found in  
 264 other studies, being that the prevalence of adult individuals is a reflex of the disease specific  
 265 therapy introduction which does not provide a cure, but avoids virus replication and the  
 266 occurrence of opportunistic diseases, resulting in a higher life expectancy and quality(14-17).

267 The present study individuals have the chronic version of the disease, with a long  
 268 diagnostic period ( $15.3 \pm 6.2$  years) and treatment ( $13.8 \pm 5.7$  years), who most likely followed  
 269 many changes in specific treatment for the disease along these years. The higher exposition to  
 270 such drugs may have a direct relation to the negative collateral effects related in literature, as  
 271 many drugs used in previous protocols are considered more toxic than the currently available  
 272 ones(18-20).

273 The main ART action form is the viral replication blockage, resulting in an improvement  
 274 of the individual immune function capacity. Clinical findings related to the disease aggravation  
 275 revealed a prevalence of individuals with undetectable viral charge and high average T CD4+  
 276 lymphocytes count, similar to the ones found in literature(14, 17, 21-23), reflecting the

277 immunological recovery, as well as disease specific treatment compliance. Considering that the  
278 present study aimed to assess PLHA alterations in the chronic version of the disease, such results  
279 are expected, as they are a reflex of the treatment regularity.

280 Although ART controls the viral charge and promotes the disease control, several studies  
281 observe that they are related to important metabolic alterations, such as body composition  
282 alteration, glycemic and lipid profile, and MS development risk factors(20, 24). It is highlighted  
283 that the MS development is also related to other factors such as lifestyle, physical activity and  
284 food intake behavior(25). In the present study, besides physical activity, smoking and alcohol  
285 consumption were assessed as they are conditions related to the CVD development.  
286 Sedentarism rates found in the study were high, 81%, similar to ones found in another study,  
287 which observed a prevalence of 80%(26). The smoking frequency found in the present study was  
288 (43%), lower than a European study(27) (51.5%) but much higher than the estimated prevalence  
289 in Brazilian population (8.7%)(28).

290 After the beginning of the treatment, individuals are informed about medicine  
291 interactions, with alcohol consumption being frowned upon as the ART is metabolized in the  
292 liver which may cause overload in such an organ. The alcohol is described in literature as one of  
293 the main causes associated to the non-compliance of specific therapy, the fact that no individual  
294 referred alcohol consumption frequency higher than three times a week may explain the high  
295 treatment compliance rate(29, 30). The increase in life expectancy as a positive consequence of  
296 ART introduction led these individuals to reflect upon the population general characteristics,  
297 such as sedentarism which has high rates in general population as well. Considering that such  
298 habits are changeable, the results found call our attention for the necessity of physical activity  
299 incentives as a risk prevention strategy for the comorbidity development, among DM2, HAS,  
300 dyslipidemia and MS.

301 The DM2 estimated prevalence in PLHA is low and was observed in the present study  
302 (7.1%), being similar to results found in literature(31-33), below the results found for Brazilian  
303 adult population (11.9%)(34). Insulin resistance and DM2 are referred as adverse effects related  
304 to the treatment as well as chronic inflammation related to the HIV infection, made evident by  
305 the increase of systemic inflammatory markers.

306 Recent studies suggest a risk increase for the HAS development among PLHA. In the  
307 present study, the 30% prevalence found was similar(31%) to the one found in a transversal  
308 study which investigated prevalence and HAS associated factors in PLHA using ART(33). It is  
309 noted that the results found were higher than the ones observed in Brazilian adult population  
310 (22.8%) according to data informed by the Risk Factors and Chronic Diseases Vigilance by Phone  
311 Inquiry (Vigitel)(35, 36). These results suggest the necessity of monitoring and preventive

312 measures in this group of individuals as the development of such chronic disease is related to  
313 general life habits which are changeable risk factors.

314 The main lipid profile alterations found in the present study were an increase in TGL and  
315 nHDL-C and low serum HDL-C levels. The TGL and HDL-c averages found ( $198.9 \pm 98.8$ mg/dL and  
316  $44.3 \pm 15.3$ mg/dL) were similar to other study(25). However, the prevalence of individuals with  
317 hypertriglyceridemia was higher(25). The use of nHDL-c as an atherogenic profile marker seems  
318 to be more efficient than the isolated usage of LDL-c levels in the clinical point of view for MS  
319 patients(37). A study performed to identify the impact of the IP usage compared to the control  
320 group also presented a TGL increase and HDL-c levels decrease(38). The same was observed  
321 about MS, with a prevalence of 52.4%, compared to the 21.1% found in a study with PLHA using  
322 ART presenting HALS(39).

323 The prevalence of body alterations with PLHA found in literature is varied as there is no  
324 consensus about the definition of HALS adopted by researchers, resulting in different adopted  
325 definitions and making it difficult to compare data. Besides, there is the diagnostic limitation as  
326 it is performed subjectively, considering the identification of corporal changes by the doctor  
327 and/or individual complaints. HALS diagnosis and its subtype classification is important as  
328 specific strategies must be considered in each one of them. A study(40) which analyzed a group  
329 of articles on the topic found a variation in average prevalence of body alterations between 30%  
330 and 62%, and HALS subtypes from 18% to 45% for the lipohypertrophy subtype and from 22%  
331 to 38% to lipoatrophy. An Australian study(41) which also assessed HALS in mixed form,  
332 lipohyperatrophy and atrophy, found a higher mixed form prevalence, followed by lipoatrophy  
333 and lipohyperatrophy, as well as in the present study though in lower frequency.

334 Besides HALS diagnostic, the nutritional diagnostic deserves attention in this group of  
335 individuals, as the body composition alterations may reflect their nutritional state as observed  
336 in this study, in that more than half (52.4%) of the individuals were classified as having an excess  
337 of weight (overweight and obesity), with 23.8% obese. These results are similar to the ones  
338 found by Soares *et al*(42), who separating individuals by gender, observed weight excess in  
339 45.8% of men and 36.4% women; and lower than the 32.1% found by Mariz *et al*(43). Literature  
340 reports that the increase in PLVA obesity prevalence is associated to the significant reduction of  
341 opportunistic diseases and HIV chronicity, as ART acts directly halting important stages of HIV  
342 replication(44).

343 In terms of anthropometric assessment, the AC alteration is highlighted, as 52.4% of the  
344 assessed individuals presented an increase of such measure, with AC average values higher than  
345 another study(45). Although no statistical difference was found between genders, it is noted  
346 that women show a higher value of such measure compared to men. There are literature reports

347 of the relation between estrogen and body fat by means of abdominal lipolysis activity  
348 reduction. Women during menopause or climacteric period, when there is a reduction of  
349 estrogen, have FM increase and body fat redistribution for the abdominal area, which is a risk  
350 factor for the development of cardiovascular events(46, 47).

351 In the present study, women living with HIV/aids showed higher lipid profile alterations  
352 compared to men. However, another study (48) which also assessed the lipid profile between  
353 genders, found statistical differences only for the triglycerides levels. It is worth noting that  
354 women have a higher tendency to present higher HDL-c levels compared to men. Larger  
355 alterations of lipid profile and FGBL among women living with HIV/aids suggest that they may  
356 have increased risk for the development of CVD compared to men.

357 The lack of consensus regarding HALS diagnostic and sub classification criteria makes it  
358 difficult to compare all literature data. However, a study which also sub classified the individuals  
359 in mixed form, lipohyperatrophy and lipoatrophy also found higher AC, VFA and TBFP values in  
360 the lipohyperatrophy group compared to others(41). In the present study, individuals with the  
361 lipohyperatrophy type presented higher fat accumulation (BMI, AC, NC, TBFP and VFA) levels,  
362 compared to other HALS types. The FM amount was higher in lipohyperatrophy form compared  
363 to lipoatrophy, which was expected, as this group characteristic is the fat accumulation in  
364 specific regions, whereas lipoatrophy is characterized by the reduction of this body component  
365 in specific regions. The lipohyperatrophy group presented a higher amount of LM compared to  
366 the mixed form group, indicating a preservation of such body component.

367 Considering that HALS diagnosis is subjective, the usage of precise methods to assess,  
368 quantify body composition and identify alterations is important so that they are correctly  
369 oriented. No statistical differences were identified among HALS subgroups regarding metabolic  
370 profile, only regarding body composition, indicating that the body composition alteration in  
371 these individuals is not associated to metabolic alterations.

372 In the present study, a strong correlation of BMI with AC and VFA, and moderate  
373 correlation of BMI with FM and TBFP and between AC and TBFP as in the study performed by  
374 O'Neill *et al*(45) which also found a positive association between AC and BMI to the total  
375 abdominal fatty tissue, VFA and abdominal subcutaneous fatty tissue both with men as well as  
376 with women. The identification of such positive associations is important for the usage of the  
377 low cost and easy applicability measures and the inclusion in the clinical routine. Such  
378 correlations deserve attention as, despite limitations, their usage in clinical practice or in places  
379 where more accurate equipment are unavailable for the assessment of such individuals, simple  
380 measurements as BMI and AC show a significant correlation with fat accumulation and visceral  
381 fat area.

**382 STUDY LIMITATIONS**

383

384 The study limitations include the number of assessed individuals, the comparison to  
385 PLAH without HALS and control group which would allow a higher clarity in results.

386

387

**388 CONCLUSION**

389

390 In conclusion, the present study showed that although these individuals present  
391 alterations in important anthropometric indicators related to the HALS diagnosis, they are not  
392 followed by metabolic alterations. New studies including the adipocitokyne assessment in this  
393 group of individuals must be performed for the better knowledge and clarification of these  
394 alterations.

395

396 From the obtained results, the necessity of strategy implementation for the PLHA life  
397 quality is clear. They must include behavioral changes, identification, prevention and treatment  
398 of chronic diseases. Both body composition as MS diagnostic are fundamental for the PLHA  
399 nutritional diagnostic for the early identification of alterations which increase the risk of  
400 comorbidity development and cardiovascular diseases.

401

**401 CONFLICTS OF INTEREST**

402 The authors disclose no conflicts of interest regarding the publication of this paper.

403

404

**405 REFERENCES**

406 1. Wanke C. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of HIV-associated  
407 lipodystrophy. UpToDate, Waltham, MA: Walters Kluwer Health. 2016.

408 2. Caron-Debarle M, Lagathu C, Boccara F, Vigouroux C, Capeau J. HIV-associated  
409 lipodystrophy: from fat injury to premature aging. Trends in molecular medicine.  
410 2010;16(5):218-29.

411 3. Baril J-G, Junod P, LeBlanc R, Dion H, Therrien R, Laplante F, et al. HIV-  
412 associated lipodystrophy syndrome: A review of clinical aspects. Canadian Journal of  
413 Infectious Diseases and Medical Microbiology. 2005;16(4):233-43.

414 4. Calvo M, Martinez E. Update on metabolic issues in HIV patients. Current  
415 Opinion in HIV and AIDS. 2014;9(4):332-9.

416 5. Milinkovic A, Martinez E. Current perspectives on HIV-associated lipodystrophy  
417 syndrome. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2005;56(1):6-9.

418 6. Lakka TA, Laaksonen DE. Physical activity in prevention and treatment of the  
419 metabolic syndrome. Applied physiology, nutrition, and metabolism. 2007;32(1):76-88.

- 420 7. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al.  
421 Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation*. 2005;112(17):2735-  
422 52.
- 423 8. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology research and*  
424 *practice*. 2014;2014.
- 425 9. Aghdassi E, Arendt B, Salit IE, Allard JP. Estimation of body fat mass using dual-  
426 energy x-ray absorptiometry, bioelectric impedance analysis, and anthropometry in HIV-  
427 positive male subjects receiving highly active antiretroviral therapy. *Journal of Parenteral*  
428 *and Enteral Nutrition*. 2007;31(2):135-41.
- 429 10. Organization WH. World Health Organization body mass index (BMI)  
430 classification.
- 431 11. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*.  
432 2016;39(Supplement 1):S13-S22.
- 433 12. Rosendorff C, Lackland D, Allison M, Aronow W, Black H, Blumenthal R, et al.  
434 AHA/ACC/ASH scientific statement. Treatment of hypertension in patients with  
435 coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association,  
436 American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J Am Coll*  
437 *Cardiol*. 2015;65(1998):e2038.
- 438 13. Alberti K, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al.  
439 Harmonizing the metabolic syndrome a joint interim statement of the international  
440 diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and  
441 blood institute; American heart association; world heart federation; international  
442 atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*.  
443 2009;120(16):1640-5.
- 444 14. Silva EF, Lewi DS, Vedovato GM, Garcia VR, Tenore SB, Bassichetto KC.  
445 Nutritional and clinical status, and dietary patterns of people living with HIV/AIDS in  
446 ambulatory care in Sao Paulo, Brazil. *Rev Bras Epidemiol*. 2010;13(4):677-88.
- 447 15. Fonseca MGP, Bastos FI. Twenty-five years of the AIDS epidemic in Brazil:  
448 principal epidemiological findings, 1980-2005. *Cadernos de Saúde Pública*.  
449 2007;23:S333-S43.
- 450 16. Veras MAdSM, Ribeiro MC, Jamal LF, McFarland W, Bastos FI, Ribeiro KB, et  
451 al. The "AMA-Brazil" cooperative project: a nation-wide assessment of the clinical and  
452 epidemiological profile of Aids-related deaths in Brazil in the antiretroviral treatment era.  
453 *Cadernos de Saúde Pública*. 2011;27:s104-s13.
- 454 17. Collaboration ATC. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral  
455 therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *The*  
456 *Lancet*. 2008;372(9635):293-9.
- 457 18. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al.  
458 Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine,  
459 efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial,  
460 the 2NN Study. *The Lancet*. 2004;363(9417):1253-63.
- 461 19. Deeks SG, Phillips AN. Clinical review: HIV infection, antiretroviral treatment,  
462 ageing, and non-AIDS related morbidity. *Bmj*. 2009;338:288-92.
- 463 20. Burgoyne RW, Tan DH. Prolongation and quality of life for HIV-infected adults  
464 treated with highly active antiretroviral therapy (HAART): a balancing act. *Journal of*  
465 *antimicrobial chemotherapy*. 2008;61(3):469-73.
- 466 21. Altice FL, Friedland GH. The era of adherence to HIV therapy. *Annals of Internal*  
467 *Medicine*. 1998;129(6):503-5.

- 468 22. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP, et al.  
469 Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with  
470 advanced HIV disease. *Annals of internal medicine*. 2001;135(1):17-26.
- 471 23. Palella Jr FJ, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al.  
472 Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and  
473 disease in the HIV outpatient study. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency*  
474 *Syndromes*. 2006;43(1):27-34.
- 475 24. Nix LM, Tien PC. Metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular risk in HIV.  
476 *Current HIV/AIDS Reports*. 2014;11(3):271-8.
- 477 25. Fields-Gardner C, Fergusson P. Position of the American Dietetic Association and  
478 Dietitians of Canada: nutrition intervention in the care of persons with human  
479 immunodeficiency virus infection. *Journal of the American Dietetic Association*.  
480 2004;104(9):1425-41.
- 481 26. Brown TT, Chu H, Wang Z, Palella FJ, Kingsley L, Witt MD, et al. Longitudinal  
482 increases in waist circumference are associated with HIV-serostatus, independent of  
483 antiretroviral therapy. *Aids*. 2007;21(13):1731-8.
- 484 27. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud R, Kirk O, Monforte AdA, et al.  
485 Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral  
486 therapy. Results from the DAD study. *Aids*. 2003;17(8):1179-93.
- 487 28. Ximenes RA, Lacerda HR, Miranda-Filho DB, Maria de Fatima P, Montarroyos  
488 UR, Turchi MD, et al. Comparison between potential risk factors for cardiovascular  
489 disease in people living with HIV/AIDS in areas of Brazil. *The Journal of Infection in*  
490 *Developing Countries*. 2015;9(09):988-96.
- 491 29. Bonolo P, Gomes R, Guimarães MDC. Adherence to antiretroviral therapy  
492 (HIV/AIDS): factors associated and adherence strategies. *Epidemiol Serv Saúde*.  
493 2007;16:261-78.
- 494 30. Pellowski JA, Kalichman SC, Kalichman MO, Cherry C. Alcohol-antiretroviral  
495 therapy interactive toxicity beliefs and daily medication adherence and alcohol use among  
496 people living with HIV. *AIDS care*. 2016;28(8):963-70.
- 497 31. Savès M, François R, Jacqueline C, Rozenbaum W, Ragnaud J-M, Perronne C, et  
498 al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human  
499 immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clinical*  
500 *Infectious Diseases*. 2002;34(10):1396-405.
- 501 32. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al.  
502 Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the  
503 multicenter AIDS cohort study. *Archives of internal medicine*. 2005;165(10):1179-84.
- 504 33. Medina-Torne S, Ganesan A, Barahona I, Crum-Cianflone NF. Hypertension is  
505 common among HIV-infected persons, but not associated with HAART. *Journal of the*  
506 *International Association of Physicians in AIDS Care (JIAPAC)*.  
507 2011;1545109711418361.
- 508 34. Telo GH, Cureau FV, Souza MS, Andrade TS, Copês F, Schaan BD. Prevalence  
509 of diabetes in Brazil over time: a systematic review with meta-analysis. *Diabetology &*  
510 *metabolic syndrome*. 2016;8(1):65.
- 511 35. Malta DC, Santos NBd, Perillo RD, Szwarcwald CL. Prevalence of high blood  
512 pressure measured in the Brazilian population, National Health Survey, 2013. *Sao Paulo*  
513 *Medical Journal*. 2016;134(2):163-70.
- 514 36. VIGITEL B. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por  
515 inquérito telefônico. SVS/Ministério da Saúde e NUPENS/Universidade de São Paulo.  
516 2011.

- 517 37. Badiou S, Thiébaud R, Aurillac-Lavignolle V, Dabis F, Laporte F, Cristol J-P, et  
518 al. Association of non-HDL cholesterol with subclinical atherosclerosis in HIV-positive  
519 patients. *Journal of Infection*. 2008;57(1):47-54.
- 520 38. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA.  
521 Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated  
522 lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *The Lancet*.  
523 1999;353(9170):2093-9.
- 524 39. Berhane T, Yami A, Alemseged F, Yemane T, Hamza L, Kassim M, et al.  
525 Prevalence of lipodystrophy and metabolic syndrome among HIV positive individuals on  
526 Highly Active Anti-Retroviral treatment in Jimma, South West Ethiopia. *Pan African  
527 Medical Journal*. 2012;13(1).
- 528 40. Tien PC, Grunfeld C. What is HIV-associated lipodystrophy? Defining fat  
529 distribution changes in HIV infection. *Current opinion in infectious diseases*.  
530 2004;17(1):27-32.
- 531 41. Miller J, Carr A, Emery S, Law M, Mallal S, Baker D, et al. HIV lipodystrophy:  
532 prevalence, severity and correlates of risk in Australia. *HIV medicine*. 2003;4(3):293-  
533 301.
- 534 42. Soares LR, SILVA DCd, Gonzalez CR, Batista FG, Fonseca LAM, Duarte AJ, et  
535 al. Discordance between body mass index and anthropometric measurements among hiv-  
536 1-infected patients on antiretroviral therapy and with lipoatrophy/lipohypertrophy  
537 syndrome. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2015;57(2):105-10.
- 538 43. Mariz CdA, Albuquerque MdFPM, Ximenes RAdA, Melo HRLd, Bandeira F,  
539 Carvalho ÉHd, et al. Body mass index in individuals with HIV infection and factors  
540 associated with thinness and overweight/obesity. *Cadernos de saude publica*.  
541 2011;27(10):1997-2008.
- 542 44. Koethe JR, Heimburger DC, PrayGod G, Filteau S. From wasting to obesity: the  
543 contribution of nutritional status to immune activation in HIV infection. *Journal of  
544 Infectious Diseases*. 2016;214(suppl 2):S75-S82.
- 545 45. O'Neill T, Guaraldi G, Orlando G, Carli F, Garlassi E, Zona S, et al. Combined  
546 Use of Waist and Hip Circumference to Identify Abdominally Obese HIV-Infected  
547 Patients at Increased Health Risk. *PloS one*. 2013;8(5):e62538.
- 548 46. Stevens J, Katz EG, Huxley RR. Associations between gender, age and waist  
549 circumference. *European journal of clinical nutrition*. 2010;64(1):6-15.
- 550 47. Berg G, Mesch V, Boero L, Sayegh F, Prada M, Royer M, et al. Lipid and  
551 lipoprotein profile in menopausal transition. Effects of hormones, age and fat distribution.  
552 *Hormone and metabolic research*. 2004;36(04):215-20.
- 553 48. da Silva IC, Sampaio E, Almeida M, Freire AN, Sampaio LR, Medeiros JMB.  
554 Perfil metabólico, antropométrico e lipodistrofia em pessoas vivendo com hiv/aids em  
555 uso de terapia antirretroviral. *Nutrición clínica y dietética hospitalaria*. 2016;36(3):38-44.  
556

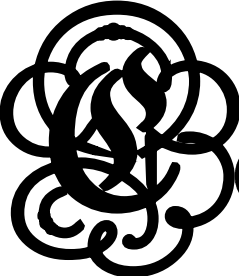


Considerações  finais

O presente estudo caracterizou PVHA com diagnóstico clínico de LAHIV de acordo com o perfil clínico, imunológico e nutricional encontrando alterações importantes de indicadores de risco cardiovascular. Também houve diferença da composição corporal e indicadores antropométricos entre os indivíduos dos diferentes subtipos de LAHIV reforçando a importância da identificação e subclassificação da lipodistrofia, uma vez que a partir disso será possível traçar estratégias específicas de acordo com as alterações identificadas.

A partir dos resultados obtidos fica clara a necessidade da implementação de estratégias para a melhora da qualidade de vida de PVHA, que devem incluir desde mudanças comportamentais, até a identificação, prevenção e tratamento das doenças crônicas. A equipe multidisciplinar é elemento chave para o acompanhamento adequado desses indivíduos e os serviços ambulatoriais especializados em infectologia, responsáveis pelo acompanhamento desses indivíduos, devem integrar ações dos programas de HIV/aids com outros programas de saúde pública.

O acompanhamento de PVHA é complexo, uma vez que muitas alterações relacionadas tanto ao tratamento quanto à própria infecção pelo vírus HIV são relatadas, tornando o diagnóstico e terapia nutricional um desafio. O conhecimento de fatores de risco é essencial, principalmente, para a prevenção de eventos cardiovasculares. O conhecimento e a utilização de ferramentas práticas na rotina clínica colaboram para o acompanhamento adequado desses indivíduos.



# Conclusão

Destaca-se que o presente estudo identificou que mais da metade da amostra foi diagnosticada com Síndrome Metabólica, reforçando que alterações metabólicas e antropométricas são tão importantes quanto na população geral. As mulheres do estudo apresentaram maiores alterações de perfil lipídico e alterações de medidas antropométricas em relação aos homens, indicando que este gênero pode apresentar maior risco para eventos cardiovasculares. As diferenças identificadas entre os subtipos de LAHIV demonstram a importância da subclassificação, uma vez que diferentes estratégias devem ser traçadas de acordo com as alterações características de cada grupo.

A partir dos resultados obtidos fica clara a necessidade da implementação de estratégias para a melhora da qualidade de vida de PVHA, que devem incluir mudanças comportamentais, identificação, prevenção e tratamento das doenças crônicas. Tanto a avaliação da composição corporal quanto o diagnóstico de SM são fundamentais no diagnóstico nutricional de PVHA para diagnosticar precocemente alterações que aumentam o risco para o desenvolvimento de comorbidades e doenças cardiovasculares.



**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - VIA PARTICIPANTE**  
**GRUPO 1**

**“IMPACTO METABÓLICO NUTRICIONAL DA AIDS: Relação da lipodistrofia com a composição corporal, perfil metabólico e níveis séricos de adipocitocinas”**

**Objetivo:** avaliar a distribuição da gordura corporal, perfil de adipocitocinas, além das alterações metabólicas e nutricionais em pessoas vivendo com HIV/aids.

**Indivíduos:** pessoas vivendo com HIV/aids em uso de terapia antirretroviral regular há pelo menos um ano, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 59 anos atendidos no Serviço Ambulatorial Especializado em Infectologia “Domingos Alves Meira” (SAEI/DAM).

**Orientador:** Prof. Dr. Paulo Câmara Marques Pereira

**Coorientadora:** Profa. Dra. Sílvia Justina Papini

**Pesquisadora:** Lívia Bertazzo Sacilotto

**Prezado (a) colaborador (a):**

Convido o Sr. (Sra.) para participar dessa pesquisa, e esse termo de consentimento que você deverá assinar foi elaborado de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, sobre Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.

Eu, \_\_\_\_\_, recebi pessoalmente as informações à respeito do protocolo da pesquisa: **“IMPACTO METABÓLICO NUTRICIONAL DA AIDS: Relação da lipodistrofia com a composição corporal, perfil metabólico e níveis séricos de adipocitocinas”**

Fui devidamente informado sobre os objetivos deste trabalho, tratando-se de um estudo transversal que busca correlacionar a composição corporal (peso, altura, gordura corporal e massa magra) com consumo alimentar a localização da gordura corporal, com exames laboratoriais que avaliarão o perfil metabólico nutricional e níveis séricos de adipocitocinas. Serão obtidas informações do meu prontuário referentes a idade, sexo, tempo de tratamento, medicação em uso, exames de rotina realizados: glicemia de jejum, perfil sérico de micronutrientes) e realizada a avaliação antropométrica, em que será medido o meu peso corporal e minha estatura medida. Também serão aferidas as circunferências da cintura, abdominal e do quadril. A avaliação de minha composição corporal (medida de massa gorda e massa magra) será realizada por meio de um aparelho, que é um método não invasivo e indolor, necessitando apenas que eu suba em uma plataforma e segure as hastes do mesmo para que o aparelho mostre o resultado final. Todas estas medidas serão realizadas em momento único e os procedimentos da avaliação corporal estão detalhados no final deste documento. Adicionalmente à coleta de sangue de rotina, serão coletados pela equipe do local 20mL a mais de sangue para realizar análises das

adipocitocinas. Para analisar o meu consumo alimentar, serão realizadas perguntas sobre a minha rotina alimentar; os alimentos habitualmente consumidos e as quantidades.

Fica ressaltado que minha participação é voluntária e tenho a liberdade de desistir a qualquer momento. Com a assinatura abaixo, declaro minha opção em participar do estudo e dou consentimento para incorporação dos meus dados à avaliação dos resultados.

Declaro que após devidamente esclarecido e informado sobre a pesquisa em questão, consinto em participar deste estudo. Serão entregues duas cópias, sendo que uma ficará comigo e a outra com o pesquisador.

Para demais informações, favor entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através do telefone: (14) 3880-1608 e (14) 3880-1609.

---

Responsável clínico pela pesquisa  
Prof. Dr. Paulo C. M. Pereira

---

Responsável clínico pela pesquisa  
Profa. Dra Sílvia Justina Papini

---

Assinatura do paciente

---

Pesquisadora  
Lívia Bertazzo Sacilotto

Botucatu: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Telefones para contato:

(14) 3880.1608 e (14) 3880.1609 - Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP.

(14) 3811.6212- Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

(16) 98114.1272 – Contato pessoal pesquisadora (Lívia Bertazzo Sacilotto)



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Campus de Botucatu



### Declaração

DECLARO que tenho CIÊNCIA E AUTORIZO o desenvolvimento da Pesquisa intitulada "Impacto Metabólico e Nutricional da Aids: Relação com a distribuição de gordura corporal e bioimpedância segmentar", a ser conduzida pela Sra Livia Bertazzo Sacilotto orientada pela Profa. Dra. Sílvia Justina Papini, junto a esta Entidade, após aprovação do CEP.

Declaro que conheço, cumprirei e farei cumprir os Requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste Projeto, autorizo sua execução.

Por ser verdade, firmo a presente.

Botucatu, 07 de janeiro de 2014

  
\_\_\_\_\_  
Lenice do Rosário de Souza

Diretora Técnica do Serviço de Atendimento Especializado em Infectologia - SAEI

"Domingos Alves Meira"

Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

## DECLARAÇÃO

**DECLARO**, que tenho ciência e autorizo o Sra Livia Bertazzo Sacilotto a coletar dados dos prontuários médicos para fazer parte do Projeto de Pesquisa intitulado "Impacto Metabólico e Nutricional da Aids: Relação com a distribuição de gordura corporal e bioimpedância segmentar", após aprovação do CEP.

Assinale o documento a ser consultado no Projeto de Pesquisa

- Prontuário Médico
- Material Humano biológico ou espécimes clínicas
- Arquivos de Laudos Médicos
- Livro de Registros de Resultados de Biópsia


  
\_\_\_\_\_  
Lenice do Rosário de Souza

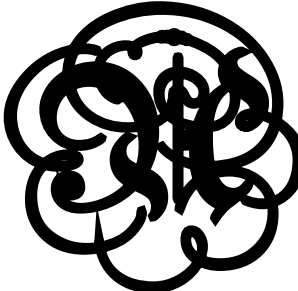
Diretora Técnica do Serviço de Atendimento Especializado em Infectologia - SAEI "Domingos Alves Meira"

**DECLARO**, que tenho ciência e cumprirei as legislações abaixo relacionadas, que regulamentam o uso e manipulação de informações médicas arquivadas nas Unidades do Hospital das Clínicas.

- Constituição Federativa do Brasil (1988) – art 5º , incisos X e XIV;
- Novo Código Civil – artigo 20 e 21;
- Código Penal – artigos 153 e 154;
- Código de Processo Civil – artigos 347, 363, 406;
- Código de Defesa do Consumidor – artigo 43 e 44
- Código de Ética Médica – CFM – artigo 11, 70, 102, 103, 105, 106, 108
- Medida Provisória – 2.200-2, de 24 de agosto de 2.001
- Normas da Instituição quanto ao acesso a prontuários médicos;
- Parecer CFM nº 08/2005;
- Parecer CFM nº 06/2010;
- Padrões de creditações hospitalares do Consórcio Brasileiro de Acreditação, em particular GI.2 – GI 1.12;
- Resolução da ANS (Lei nº 9.961 de 28/01/2000) em particular a RN nº 21;
- Resolução do CFM nº 1605/2000 – 1638/2002 – 1639/2002 – 1642/2002.

Por ser verdade, firmo a presente em 07 / 03 / 2014

  
\_\_\_\_\_  
Livia Bertazzo Sacilotto  
Pesquisador Responsável

A decorative flourish consisting of several overlapping, stylized circular and scroll-like shapes, rendered in black.

# Spêndices

## **DETALHADAMENTO DA METODOLOGIA**

### **1.1 Desenho do estudo**

Estudo transversal observacional, em que foi avaliada a composição corporal e os componentes de síndrome metabólica em PVHA com diagnóstico clínico de LAHIV.

### **1.2 Caracterização do local do estudo**

Trata-se de um ambulatório especializado (SAEI), que presta serviços de assistência, prevenção e tratamento aos indivíduos que vivem com HIV/aids, infecção pelo vírus da hepatite B, infecção pelo vírus da hepatite C, infecção pelo HTLV I/II e exposição de risco a esses vírus, com o objetivo principal de prestar atendimento integral aos seus usuários. O serviço conta com equipe multiprofissional composta por médicos, psicólogo, enfermeiro, farmacêutico, nutricionistas e assistente social, com atividades que vão desde os cuidados de enfermagem, orientação e apoio psicológico, atendimentos em infectologia, de enfermagem e odontológico, controle e distribuição de antirretrovirais, orientações farmacêuticas, realização de monitoramento, distribuição de insumos de prevenção até atividades educativas para adesão ao tratamento e prevenção e controle de doenças sexualmente transmissíveis. O serviço é referência na região do centro-oeste paulista e presta atendimento a, cerca de, 1200 indivíduos cadastrados, destes, 810 vivendo com HIV/aids.

### **1.3 Identificação e seleção da população do estudo**

A amostragem do presente estudo foi por conveniência, sendo selecionados os indivíduos que preencheram os critérios de inclusão e compareceram para atendimento de rotina no período de julho de 2015 a julho de 2016 no serviço especializado. Ao final, 40 indivíduos de ambos os sexos convivendo com HIV/aids foram incluídos no estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e realizaram as avaliações no mesmo dia da consulta médica de rotina. Em conformidade com as diretrizes nacionais e internacionais para pesquisa com seres humanos do Conselho para a Organização Internacional de Ciências Médicas (CIMS) e da resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de

Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu, SP (CAAE: 26170414.8.0000.5411).

### **1.3.1 Critérios de inclusão**

Os critérios de inclusão foram, diagnóstico confirmado de HIV/aids, diagnóstico clínico de lipodistrofia, acompanhamento regular no serviço mencionado, uso regular de TARV há pelo menos um ano, de ambos os sexos e idade entre 18 e 60 anos.

#### **1.3.1.1 Diagnóstico clínico de HIV**

O diagnóstico foi realizado por meio do teste sorológico positivo e confirmatório para HIV, e posteriormente registrado em prontuário eletrônico a Classificação Internacional de Doenças (CID 10). O teste sorológico realizado no serviço mencionado é por imunocromatografia e o confirmatório por imunoblot.

#### **1.3.1.2 Diagnóstico clínico de lipodistrofia associada ao HIV**

O diagnóstico de LAHIV é realizado de forma subjetiva, ou seja, por meio da detecção de achados característicos na inspeção visual e exame físico realizados pelo médico. O autorrelato também é utilizado para o diagnóstico, pois se acredita que este pode ser um detector precoce das alterações corporais. Na prática clínica utiliza-se a associação de ambos para o diagnóstico, sendo atualmente subclassificada em três tipos: acúmulo, lipoatrofia ou mista dependendo da região em que há alteração corporal. O primeiro caracteriza-se pelo acúmulo de gordura na região abdominal e/ou localizada em outra região do corpo, o segundo por sua vez é a redução da gordura em regiões periféricas e o terceiro mista a associação de lipoatrofia com lipohipertrofia. As alterações da atrofia são identificadas em face, membros superior e inferior, região glútea e circunferência do quadril e aumento/acúmulo de gordura subcutânea encontrado na região do pescoço, dorso posterior (formando gibosidade), região subclavicular, mama e gordura intra-abdominal (lipomatose abdominal).

No presente estudo, foram considerados com LAHIV os indivíduos que tinham em seu prontuário eletrônico o registro e classificação do CID 10 (E88.1: lipodistrofia

não classificada em outra parte).

### **1.3.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos do estudo mulheres em período gestacional, indivíduos com insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, infecção crônica pelo vírus B e C, hipotireoidismo não controlado, indivíduos portadores de marca-passo ou outro tipo de aparelho eletrônico no corpo ou então, impossibilitados de realizar a avaliação da composição corporal.

## **1.4 Procedimentos**

### **1.4.1 Avaliação clínico-epidemiológica**

Inicialmente foram coletados do sistema de prontuário eletrônico dados gerais do indivíduo, que incluíam o nome completo, data de nascimento, diagnóstico médico, medicamentos em uso, tempo de diagnóstico do HIV, tempo em uso da TARV e esquema atual da TARV. Todas as informações foram posteriormente confirmadas com os mesmos.

Os indivíduos foram questionados quanto aos seus antecedentes familiares e pessoais, se praticavam ou não atividade física regular, se fumavam ou não (independentemente da quantidade) e se ingeriam ou não qualquer quantidade de álcool com regularidade.

### **1.4.2 Avaliação antropométrica e diagnóstico nutricional**

A avaliação antropométrica foi realizada em um único momento, sendo aferidas as medidas de peso, estatura e as circunferências do pescoço (CP) e do abdômen (CA) e, calculado o índice de massa corpórea (IMC).

O peso foi obtido utilizando-se uma balança eletrônica do tipo plataforma, com capacidade para 150kg e precisão de 0,1kg. Para a medida da estatura foi utilizado o antropômetro portátil com precisão de 0,1cm, devendo o indivíduo estar descalço e em posição ortostática. Ambas as medidas foram realizadas seguindo metodologia proposta por Lohman et al., 1988 , por profissionais técnicos de enfermagem

previamente treinados.

O IMC foi utilizado para a classificação do estado nutricional, se refere a medida da massa corpórea total, calculado através da relação do peso pela altura ao quadrado. Foram utilizados como referência os valores propostos pela *World Health Organization* (WHO), 1998 para adultos (Quadro I).

**Quadro I – Classificação do Índice de Massa Corpórea, Organização Mundial de Saúde**

<b>CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>IMC</b>
Magreza Grau III	< 16 Kg/m <sup>2</sup>
Magreza Grau II	16 – 16,9 Kg/m <sup>2</sup>
Magreza Grau I	17 – 18,4 Kg/m <sup>2</sup>
Eutrofia	18,5 – 24,9 Kg/m <sup>2</sup>
Sobrepeso ou Pré-obeso	25,0 – 29,9 Kg/m <sup>2</sup>
Obesidade Grau I	30,0 – 34,9 Kg/m <sup>2</sup>
Obesidade Grau II	35,0 – 39,9 Kg/m <sup>2</sup>
Obesidade Grau III	≥ 40,0 Kg/m <sup>2</sup>

Fonte: World Health Organization (1998)

Para as medidas de circunferências abdominal e do pescoço utilizou-se uma fita em fibra de vidro, maleável e inelástica (Seca®, Alemanha) com graduação de 0,1cm e comprimento de 150cm. Para a medição foram aplicadas metodologias específicas para cada local de interesse. A aferição da CP dos indivíduos foi aferida com os indivíduos eretos e com a cabeça posicionada no plano horizontal de Frankfort. A fita métrica foi posicionada em torno do pescoço logo abaixo à proeminência faríngea, estando a mesma na altura média do pescoço. A medida da CA foi realizada posicionando a fita no

perímetro abdominal, no local de máxima extensão da região do abdômen, conforme metodologia recomendada por Lohman et al.,1988.

### **1.4.3 Composição corporal**

A avaliação da composição corporal foi feita utilizando o equipamento de BIA multifrequencial (Inbody®, modelo S10 – EUA) com sistema segmentar direto. O preparo para realização das avaliações seguiu as orientações do manual do aparelho que, em linhas gerais, recomenda que o indivíduo a ser avaliado retire todos os objetos metálicos de seu corpo, esteja em abstinência alcoólica 48 horas antes do teste, não tenha praticado atividade física intensa nas 24 horas que antecedem o teste, evite consumo de bebidas cafeinadas 24 horas antes do teste, esteja em jejum de pelo menos 4 horas, urine 30 minutos e permaneça em repouso em posição supina por 10 a 15 minutos antes da realização do exame.

Dessa forma, a avaliação pela bioimpedância foi realizada com o indivíduo deitado em decúbito dorsal, em uma superfície não condutora e em sala com temperatura ambiente. Foi posicionado com os braços e pernas abduzidos a 15 graus a partir do corpo, evitando que os braços e coxas se tocassem e os eletrodos foram posicionados nos quatro membros. As informações de identificação, peso, estatura, idade e sexo foram coletadas previamente e inseridas diretamente no aparelho. Após verificação dos dados, posição do indivíduo e dos eletrodos o mesmo foi iniciado, que durou cerca de 2 minutos. Os dados utilizados deste exame foram massa magra (kg) (MM), massa gorda (kg) (MG), percentual de gordura total (%) (PGCT) e área de gordura visceral (cm<sup>2</sup>) (AGV).

### **1.4.4 Avaliação bioquímica**

Os resultados do perfil metabólico obtidos do prontuário eletrônico se referiram aos últimos exames realizados em até 20 dias antes da avaliação. Todas as análises foram realizadas pelo laboratório de análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu e os indivíduos orientados quanto ao jejum de 12 horas, a não realização de atividade física rigorosa nas 24h e a não ingestão de álcool nas últimas 72 horas, que antecederam a coleta de sangue.

Foram analisados os níveis plasmáticos de colesterol total (CT) e HDL-

colesterol (HDL-c), triglicérides (TGL) e glicemia de jejum (GJ). O LDL-colesterol (LDL-col) foi calculado pela fórmula de Friedewald ( $LDL-c = \text{Colesterol Total} - \text{HDL-colesterol} - \text{Triglicerídeo}/5$ ), assim como o colesterol não-HDL (CnHDL) calculado pela subtração do colesterol total pelo HDL-colesterol, sendo que o último foi realizado apenas para os valores inferiores à 400mg/dL.

Para a classificação de hiperglicemia, segundo valor de glicemia de jejum, foram utilizados os valores propostos pela *American Diabetes Association*, 2016, que sugere valores plasmáticos de referência  $\geq 100$  mg/dL. Para a avaliação de alteração dos indivíduos de acordo com o resultado do lipidograma utilizou-se como referência àqueles sugeridos pelo *American College of Cardiology/American Heart Association*, 2013, colesterol total  $\geq 240$  mg/dL, LDL-colesterol  $\geq 160$ mg/dL, HDL-colesterol  $\geq 40$  mg/dL para homens e 50mg/dL para mulheres e triglicérides  $\geq 200$  mg/dL. CnHDL  $\geq 190$ mg/dL.

Para a classificação da hipertensão arterial utilizou-se a classificação proposta pela *American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension (AHA/ACC/ASH)*, 2015, que utiliza o ponto de corte de 140/90 mmHg.

#### **1.4.5 Diagnóstico de Síndrome Metabólica**

Para a classificação da SM utilizou-se como referência a “Síndrome Harmonizada”, definida pela presença de, pelo menos, três dos cinco fatores de risco, aumento da circunferência da cintura ( $\geq 90$ cm para homens e  $\geq 80$ cm para mulheres), triglicérides  $\geq 150$  mg/dL, HDL-colesterol  $< 40$  mg/dL para homens e  $< 50$  mg/dL para mulheres, pressão sanguínea sistólica  $\geq 130$  mm Hg ou pressão sanguínea diastólica  $\geq 85$  mm Hg e glicose de jejum  $> 100$  mg/dL. Os valores bioquímicos foram retirados do sistema de prontuário eletrônico, a CA foi aferida seguindo protocolo específico. A PA foi determinada indiretamente por um esfigmomanômetro e um estetoscópio, como recomendado pela AHA/ACC/ASH, 2015, realizado por profissional da área da saúde.

### **1.5 Tratamento estatístico**

Inicialmente foi feita caracterização da população com o cálculo de medidas

descritivas (média, desvio padrão, mediana e quartis) para os dados da antropometria, impedância bioelétrica e dos exames bioquímicos estratificando por sexo e por subtipo de lipodistrofia. As comparações entre sexo foram feitas por teste t-Student e entre subtipos de distrofia utilizou-se a análise da variância seguido do teste de Tukey para as comparações múltiplas.

As variáveis categorizadas foram analisadas por frequência e percentuais e as associações com sexo e subtipo de lipodistrofia foram feitas utilizando o teste qui-quadrado ou exato de Fisher. Foram obtidas as correlações de Pearson entre as variáveis de antropometria e bioquímicos.

Em todos os testes foi fixado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. Todas as análises foram feitas no programa SAS for Windows, v-9.2.