



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
MESTRADO EM DOENÇAS TROPICAIS**

ERNESTO YOSHIHIRO SEKI YAMANO

**ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS E METABÓLICAS EM
PACIENTES HIV POSITIVOS COM LIPODISTROFIA**

**Belém – Pará
2007**

ERNESTO YOSHIHIRO SEKI YAMANO

**ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS E METABÓLICAS EM PACIENTES HIV
POSITIVOS COM LIPODISTROFIA**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Medicina Tropical/UFPA para a obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Área de concentração: Clínica das Doenças Tropicais.
Orientadora: Dra. Rosana Maria Feio Libonati.

**Belém – Pará
2007**

Yamano, Ernesto Yoshihiro Seki

Alterações Endócrinas e metabólicas em pacientes HIV positivos com lipodistrofia / Ernesto Yoshihiro Seki Yamano; orientadora, Rosana Maria Feio Libonati – 2007.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical, Belém, 2007.

1.Lipodistrofia 2.HIV 3.AIDS 4.esteatose hepática 5.síndrome metabólica do HIV 6.osteoporose. I. Título.

ERNESTO YOSHIHIRO SEKI YAMANO

**ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS E METABÓLICAS EM PACIENTES HIV
POSITIVOS COM LIPODISTROFIA**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Medicina Tropical/UFPA para a obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Área de concentração: Clínica das Doenças Tropicais.

Orientadora: Dra. Rosana Maria Feio Libonati.

Banca examinadora:

1. Prof. Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma
2. Prof. Dra Marília Brasil Xavier
3. Prof. Dra Rita Catarina Medeiros de Sousa

Julgado em: 30/11/2007

Conceito:Excelente

Este trabalho é dedicado para pessoas especiais em minha vida, que de uma forma ou de outra contribuem para o meu aperfeiçoamento pessoal e profissional.

Aos meus pais SHIKO (*in memoriam*) e SHIROKO.

À minha noiva SUELLEN.

Aos meus pacientes.

AGRADECIMENTOS

A Deus.

À Dra Rosana Libonati, pelas orientações neste trabalho, pela paciência, compreensão e pelos ensinamentos desde o período da residência médica em Clínica Médica no hospital Universitário João de Barros Barreto.

À chefia da Agência da previdência Social de São Braz, Dona Eloísa Melo e Dona Ruth, por possibilitarem a flexibilização do meu horário de trabalho para a realização deste mestrado. Estendo estes agradecimentos à Dona Rosiely, agente administrativo da perícia médica que possibilitou esta flexibilização com remarcação de pacientes para que eu pudesse atender no ambulatório de lipodistrofia.

A toda a equipe que compõe o projeto do ambulatório de lipodistrofia, Dra. Danielle, acadêmicos Aarão, Tamara, Ithana entre outros.

Aos funcionários do ambulatório leste do hospital Barros Barreto pela ajuda com os prontuários.

*O médico tem que curar algumas vezes,
aliviar muitas
e consolar sempre.*

(Aforismo de autoria desconhecida)

RESUMO

A lipodistrofia do HIV é evento comum em pacientes em uso de terapia anti-retroviral fortemente ativa (HAART). O presente estudo avalia as alterações metabólicas e endócrinas em pacientes que apresentam lipodistrofia. Foram avaliados 40 pacientes com lipodistrofia e classificados em lipoatrofia, lipo-hipertrofia (lipoacumulação) e lipodistrofia mista e analisadas as alterações endócrinas e metabólicas. As variáveis estudadas foram: resistência insulínica pelo HOMA-IR (*Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance*), teste oral de tolerância à glicose, TSH, T4 livre, cortisol, DHEA, prolactina, testosterona em homens, FSH, LH e estradiol nas mulheres, colesterol total e frações (HDL e LDL), ácido úrico, uréia, creatinina, AST e ALT, medidas antropométricas (peso, estatura, índice de massa corpórea, circunferência abdominal, quadril, relação cintura/quadril), densitometria óssea e avaliação de esteatose hepática por ultrassonografia abdominal. A lipo-hipertrofia isolada ocorreu em sua totalidade no sexo feminino ($p < 0,05$). A média de idade foi semelhante nos três grupos, sem variação na distribuição por faixa etária. Dislipidemia ocorreu em todos os grupos após o início da terapia anti-retroviral (lipodistrofia mista, 100%, lipo-hipertrofia, 80% e lipoatrofia 70%). Variáveis antropométricas mostram elevação da cintura abdominal em mulheres com lipo-hipertrofia. ($98,2 \pm 13,4$) e menores em mulheres com lipoatrofia ($76,8 \pm 6,1$). Pacientes com lipoatrofia apresentam-se eutróficos (82,4%), e pacientes com lipo-hipertrofia apresentam sobrepeso ou obesidade (60%). Foi encontrada associação entre osteoporose e sexo masculino ($p < 0,05$) alta prevalência de dislipidemia (85%) e síndrome metabólica (37,5%) em todos os grupos estudados. A síndrome

metabólica esteve associada com a lipo-hipertrofia. Não foram encontradas alterações significativas na tireóide, cortisol, relação cortisol/DHEA, testosterona, FSH, LH e prolactina. **Conclusão:** O sexo feminino apresenta forte associação com a lipo-hipertrofia isolada. A lipo-hipertrofia parece estar associado com a síndrome metabólica e resistência insulínica. Os homens têm maiores risco de desenvolvimento de osteopenia e osteoporose. Esteatose hepática, apesar de bastante comum não está associado a um tipo particular de lipodistrofia. Alterações hormonais não são eventos comuns em pacientes com lipodistrofia do HIV.

Palavras-chave: lipodistrofia, HIV, AIDS, terapia antiretroviral, esteatose hepática, síndrome metabólica do HIV, osteoporose, hormônios .

ABSTRACT

Lipodystrophy is one of the complications of highly active antiretroviral therapies (HAART). This study evaluates the metabolic and endocrine changing in patients with lipodystrophy. Forty patients were evaluated and classified as lipoatrophy, lipohypertrophy and mixed syndrome. We analyzed insulin resistance for HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance), fasten glucose and OGTT, urea, creatinine, TSH, Free T4, cortisol, DHEA, ratio cortisol/DHEA, prolactin, testosterone (in male), FSH, LH and estradiol (in female), total cholesterol, LDL-c, HDL-c, uric acid. Anthropometrics measures (Weight, height, body mass index, waist, hip and skin folds thickness), ultrasonographic exams for evaluate hepatic steatosis and measure of bone density. The isolated lipohypertrophy occurred only in female ($p < 0,05$). The mean of age was similar in the groups, without changing in the distribution by age group. Dyslipidemia occurred in all groups after HAART (lipodystrophy mixed, 100%, lipohypertrophy, 80% and lipoatrophy, 70%). Antropometric data showed waist increased in the female with lipohypertrophy ($98 \pm 13,4$) and decreased in female with lipoatrophy ($76,8 \pm 6,1$). Patients with lipoatrophy have been eutrophic (82,4%) and patients with lipohypertrophy have overweight or obesity (60%). Male was associated with osteoporosis ($p < 0,05$). We found elevated prevalence of the dyslipidemia (85%) and metabolic syndrome (37,5%) in all groups. The metabolic syndrome was associated with lipohypertrophy. No significant changes were found in the thyroid, cortisol, cortisol/DHEA ratio, testosterone, FSH, LH and prolactina. Conclusions: Female is associated with

isolated lipohypertrophy, metabolic syndrome and insulin resistance. Male is related with Osteopenia and osteoporosis. Hepatic steatosis were common, but is not influenced for a type of lipodystrophy. Hormonal changing were unusual events in lipodystrophy.

Keywords: lipodystrophy, HIV, AIDS, antiretroviral therapy, hepatic steatosis, metabolic syndrome HIV, osteoporosis, hormone.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Alterações morfológicas em pacientes com lipodistrofia.....	22
Figura 2. Presença de esteatose hepática conforme tipo de lipodistrofia.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição segundo sexo e tipo de lipodistrofia.....	38
Tabela 2. Distribuição dos casos de lipodistrofia segundo faixa etária e média de idade.....	37
Tabela 3. Presença de co-morbidades conforme tipo de lipodistrofia, antes e depois do diagnóstico de HIV.....	38
Tabela 4. Distribuição dos casos de lipodistrofia segundo classe de anti-retrovirais.....	38
Tabela 5. Dados antropométricos, distribuídos conforme o tipo de lipodistrofia (Média \pm Desvio-padrão).....	39
Tabela 6. Condição nutricional conforme tipo de lipodistrofia.....	40
Tabela 7. Presença de dislipidemia por tipo de lipodistrofia.....	41
Tabela 8. Média das medidas de lipídios conforme tipo de lipodistrofia.....	41
Tabela 9. Dados hematológicos, função renal e provas de função hepática conforme tipo de lipodistrofia.....	42
Tabela 10. Níveis de tolerância à glicose conforme tipo de lipodistrofia.....	43
Tabela 11. Perfil glicêmico e avaliação da resistência à insulina conforme tipo de lipodistrofia.....	43
Tabela 12. Avaliação hormonal dos pacientes HIV conforme tipo de lipodistrofia.	45
Tabela 13. Densitometria óssea conforme tipo de lipodistrofia.....	46
Tabela 14. Associação entre alterações metabólicas e tipo de lipodistrofia.....	48

LISTA DE ABREVIACOES

ABC: Abacavir

AIDS/SIDA: Síndrome da imunodeficiência adquirida

ATV: Atazanavir

AZT: Zidovudina

ddl: Didanosina

d4T: estavudina

EFZ: Efavirenz

F: Feminino

HAART: Terapia anti-retroviral de alta atividade

HIV: Vírus da imunodeficiência Humana

HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance

IDV: Indinavir

IP: Inibidor de Protease

ITRN: Inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo

ITRNN: inibidores de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo

LMV/3TC: Lamivudina

LPV: Lopinavir

M: Masculino

NVP: Nevirapina

PPary: receptor gama proliferador de peroxissomo ativado

RTV /r: Ritonavir

SREBP1c: proteína 1c regulatório do elemento-ligante ao estero

SQV: Saquinavir

TDF: Tenofovir

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1. SINDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA.....	15
1.2. EPIDEMIOLOGIA.....	16
1.3. ETIOLOGIA.....	16
1.4. MECANISMO DE TRANSMISSÃO.....	17
1.5. DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO.....	17
1.6. TRATAMENTO.....	18
1.7. LIPODISTROFIA DO HIV.....	20
1.8. ALTERAÇÕES LIPÍDICAS.....	24
1.9. ALTERAÇÕES GLICÊMICAS E RESISTÊNCIA À INSULINA.....	26
1.10. OSTEOPENIA E OSTEOPOROSE	28
1.11. ALTERAÇÕES HORMONAIS NO PACIENTE COM LIPODISTROFIA	29
2. OBJETIVOS	32
2.1. OBJETIVO GERAL.....	32
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
3. PACIENTES E MÉTODOS	33
4. RESULTADOS	36
5. DISCUSSÕES	49
6. CONCLUSÕES	58
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
APENDICE	
APÊNDICE A. PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DOS PACIENTES	
APÊNDICE B. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	
ANEXO	
ANEXO A. TERMO DE APROVAÇÃO DO TRABALHO PELO CEP/NMT	

1. INTRODUÇÃO

1.1. SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

A SIDA (Síndrome da imunodeficiência adquirida) ou AIDS é uma manifestação clínica avançada da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV-1 e HIV-2). Geralmente a infecção pelo HIV leva a uma imunossupressão progressiva, especialmente da imunidade celular e a uma desregulação imunitária. Tais desregulações e supressões imunitárias acabam por resultar em infecções oportunistas, neoplasias e/ou manifestações (demência, caquexia, trombocitopenia, etc.) que são condições definidoras de Aids, quando em presença da infecção pelo HIV (NADLER, 1997).

Em 1982, a Aids foi reconhecida a partir da identificação de alguns casos de pneumonias extremamente graves e raras que logo chamaram a atenção dos epidemiologistas do CDC (centro de controle de doenças) nos Estados Unidos. Até então estas pneumonias somente eram observadas em pessoas com graus severos de imunodeficiência por algum motivo, seja por quimioterapia ou mesmo por doenças congênitas. Esta pneumonia era causada pelo *Pneumocystis carinii*. Entre as pessoas acometidas havia denominadores comuns: adultos jovens e saudáveis, homossexuais e usuários de drogas (SEPKOWITZ, 2001).

O HIV foi isolado em 1983, quase que simultaneamente por Luc Montagnier na França e Robert Gallo nos Estados Unidos em pacientes com Aids (SEPKOWITZ, 2001).

A epidemia da infecção pelo HIV e da Aids tornou-se um fenômeno global, dinâmico e instável, cuja ocorrência nas diferentes regiões do mundo depende, entre outros determinantes, do comportamento individual e coletivo. A Aids destaca-se entre as enfermidades infecciosas emergentes pela grande magnitude e extensão dos danos causados às populações e, desde a sua origem, cada uma de suas características e repercussões tem sido

exaustivamente discutida pela comunidade científica e pela sociedade em geral (BRITO *et al*, 2000).

1.2. EPIDEMIOLOGIA

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2006), estima-se que em 2006 4,3 milhões de novas pessoas foram contaminadas pelo HIV. Cerca de 39,5 milhões de pessoas vivem com o HIV e aproximadamente 2,9 milhões de pessoas morreram de Aids neste mesmo ano.

A situação é mais grave em países subdesenvolvidos, sobretudo no continente africano, responsável por mais da metade dos casos de todo o mundo.

Na América Latina, segundo estimativas da OMS (2006) existem cerca de 1,7 milhões de pessoas infectadas pelo HIV com aproximadamente 65.000 óbitos neste ano.

No Brasil, desde o início da epidemia até 30/06/2004 foram registrados 362.364 casos de Aids tendo sido registrado 160.933 óbitos por Aids no mesmo período. O estado do Pará registrou no mesmo período 3.380 casos de Aids. A taxa de incidência por 100.000 habitantes de casos de Aids no ano de 2003 foi de 18,4 e para o estado do Pará foi de 8,0 casos/100mil hab. (BRASIL/BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2004).

1.3. ETIOLOGIA

O HIV foi isolado pela primeira vez em 1983 (GALLO & MONTAGNIER, 2003). Em 1986 foi identificado o segundo agente etiológico com características semelhantes ao HIV-1, denominado de HIV-2. Ambos são capazes de infectar seres humanos e pertencem à família dos retrovírus (SEPKOWITZ, 2001).

O HIV-1 e HIV-2 são membros da família retroviridae, na subfamília dos lentivírus. Este grupo de vírus se caracteriza por infecção persistente, a despeito da resposta imune do hospedeiro e por terem uma replicação dependente de um DNA dupla-hélice intermediário (provírus) integrado ao genoma da célula hospedeira (NADLER, 1997).

1.4. MECANISMO DE TRANSMISSÃO

Os mecanismos de transmissão do HIV estão claramente estabelecidos, sendo que o contato sexual por relacionamento homossexual ou heterossexual é o principal, contribuindo com mais de 60% dos casos. A transmissão sanguínea contribui com 30% dos casos, sendo que a exposição a sangue e derivados vem apresentando decréscimo, dado o controle feito por sorologia; por outro lado, em usuários de drogas injetáveis é crescente o número de contaminados. Este grupo de indivíduos é responsável pela maioria (80%) em que o risco foi atribuído ao sangue. A transmissão perinatal, insignificante no início da epidemia, hoje contribui com cerca de 3-5% dos casos com tendência ascendente em países subdesenvolvidos, dado o grande número de mulheres contaminadas. O risco de transmissão da mãe para o concepto, incluindo o período gestacional, trabalho de parto e amamentação é genericamente estimado em 25%. A transmissão pode ser drasticamente reduzida com o uso de terapia anti-retroviral (LEWI et al, 2001).

1.5. DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO

Vários são os testes atualmente disponíveis:

Ensaio Imunoenzimático ou ELISA – é o mais amplamente utilizado, devido à sensibilidade, especificidade, baixo custo, facilidade de automação e praticidade. Sua positividade deve ser confirmada por outros métodos, principalmente naqueles pacientes que não tenham história clínica ou epidemiológica compatível com o diagnóstico (LEWI et al, 2001).

Reação de Imunofluorescência Indireta – frequentemente utilizada em laboratórios de pesquisa clínica, necessita de técnico experiente e de adequada manutenção dos equipamentos utilizados. Com esses cuidados a técnica é bastante adequada para laboratórios que não apresentem elevado número de testes (LEWI *et al*, 2001).

Reação de Imunotransferência ou Western-Blot – é considerada a técnica de escolha para a confirmação do ELISA, pelo volume de informações que fornece e pela relativa objetividade do resultado. Apresenta a vantagem de especificar a presença de anticorpos contra determinadas proteínas do vírus, e não simplesmente contra o vírus. Os problemas relativos ao Western-Blot estão no custo elevado do teste, proibitivo para a maior parte dos serviços e em sua interpretação. De forma geral, se aceita que a positividade contra pelo menos uma proteína de cada grupo antigênico assegura a positividade real (LEWI *et al*, 2001).

Com o advento das técnicas de PCR para diagnóstico da carga viral discute-se a realização destas na eventual confirmação diagnóstica – sendo já aceito no diagnóstico do recém-nascido de mãe soropositiva – visto serem altamente sensíveis e com custo competitivo ao Western-Blot (LEWI *et al*, 2001).

1.6. TRATAMENTO

O tratamento da Aids objetiva o combate específico ao HIV, a prevenção e controle de inúmeras infecções oportunistas que acometem o indivíduo, principalmente a partir do momento em que apresente deficiência imunológica grave. A avaliação dessa deficiência imunológica deve ser feita clínica e laboratorialmente, com mensuração periódica de linfócitos T auxiliares (CD4+) e com a determinação da carga viral. Pacientes que apresentam número de CD4+ menor que 200 células/mm³ têm maior probabilidade de desenvolver qualquer uma dessas infecções. Paralelamente, considera-se que indivíduos com níveis de carga viral acima de 20.000 cópias/mL apresentarão

rápida deterioração do sistema imune e conseqüentemente deterioração clínica, caso inexista intervenção medicamentosa (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

O principal objetivo da terapia anti-retroviral é retardar a progressão da imunodeficiência e/ou restaurar, tanto quanto possível, a imunidade, aumentando o tempo e a qualidade de vida da pessoa infectada (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

O tratamento anti-retroviral continua sendo indicado para todos os pacientes infectados pelo HIV, sintomáticos ou assintomáticos, que apresentam contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 200/mm³. Quando o paciente assintomático apresenta contagem de linfócitos T CD4+ entre 200 e 350/mm³, o início da terapia anti-retroviral deve ser considerado conforme a evolução de parâmetros imunológicos, virológicos (carga viral) e outras características dos pacientes (motivação, capacidade de adesão, co-morbidades) (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

O uso de esquema anti-retrovirais altamente ativos (três ou mais drogas) está recomendado para todos os pacientes em início de terapia. A terapia inicial geralmente é composta por dois inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN) associados a um inibidor de transcriptase reversa não nucleosídeo (ITRNN). Nos pacientes com imunodeficiência mais grave, sintomáticos ou assintomáticos, o ITRNN deve ser preferencialmente o efavirenz, e existe uma alternativa de, ao invés de um ITRNN, se utilizar um inibidor de protease (IP) (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

A associação zidovudina/lamivudina (AZT/3TC) foi considerada a dupla de análogos de nucleosídeos de primeira escolha para compor o esquema triplo inicial. O perfil de toxicidade favorável de ambos ITRN, a facilidade de adesão à combinação e a larga experiência com ela justificam esta opção. Nos casos de intolerância ao AZT, o ITRN abacavir (ABC) didanosina (ddl) ou tenofovir (TDF) passaram a ser as alternativas para

substituição desse anti-retroviral, sempre combinado com a lamivudina. A estavudina (d4T) passou a ser a última opção para substituir o AZT. Esta modificação se deve ao acúmulo de dados científicos e clínicos confirmando a forte associação entre uso do d4T e o desenvolvimento de lipoatrofia e dislipidemia. A dupla ddl/d4T continua excluída da terapia inicial devido ao maior potencial de toxicidade (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Quanto ao ITRNN, exceto em gestantes, o efavirenz (EFZ) continua sendo preferencial à nevirapina (NVP) devido à elevada potência, comprovada eficácia em longo prazo e ao menor risco de efeitos adversos. A NVP está associada ao elevado risco de hepatotoxicidade (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Dentro do grupo de IP o atazanavir (ATV) e o lopinavir (LPV) potencializados com ritonavir (ATV/r e LPV/r) foram considerados como opções preferenciais. A inclusão de ATV/r foi baseada na tendência mundial e em estudos que apontam para menor risco de falha terapêutica e de mutações de resistência com esquemas iniciais que incluem IP/r quando comparados com aqueles que incluem IP sem potencialização (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

O ATV não-potencializado pelo RTV passa a ser segunda opção de IP, ao lado de nelfinavir (NFV) e da associação saquinavir/ritonavir (SQV/r). Devido a potencia inferior do nelfinavir para pacientes com carga viral acima de 100.000 cópias/mL, este anti-retroviral foi mantido como primeira opção somente para gestantes (BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

1.7. LIPODISTROFIA DO HIV

A lipodistrofia foi originalmente descrita com uma condição caracterizada pela perda regional ou generalizada de gordura subcutânea. As formas não relacionadas ao HIV têm uma prevalência consideravelmente

baixa. O termo “síndrome da lipodistrofia” associada ao HIV foi introduzido para descrever uma condição médica complexa, incluindo a aparente redistribuição anormal de gordura e distúrbios metabólicos vistos em pacientes HIV positivos (CARR *et al*, 1998). No entanto, ainda não existe consenso em uma definição de caso de síndrome de lipodistrofia do HIV. O diagnóstico de lipodistrofia na prática clínica geralmente se baseia mais em uma interpretação individual do que em uma classificação avaliada. Estas alterações na redistribuição de gordura devem ser consideradas como um processo dinâmico. Muitas vezes a lipoatrofia é clinicamente diagnosticada quando já houve perda significativa de gordura.

As anormalidades na composição corporal têm sido relatadas em 40 a 50% dos pacientes HIV positivos de ambulatório. Esta proporção é maior naqueles pacientes recebendo terapia antiretroviral, podendo chegar até a 80%. A taxa de lipodistrofia pode ser alta dependendo das características da coorte estudada (sexo, idade e possivelmente raça), do tipo e duração do tratamento antiretroviral (GRINSPOON; CARR, 2005).

A lipodistrofia pode ser classificada clinicamente em 3 categorias (THIÉBAUT *et al*, 2000):

1- Lipoatrofia: caracterizada pela redução da gordura em regiões periféricas como braços, pernas, face e nádegas, podendo apresentar proeminência muscular e venosa relativa;

2- Lipo-hipertrofia: caracterizada pelo acúmulo de gordura em região abdominal, presença de gibosidade dorsal, ginecomastia e aumento das mamas em mulheres;

3- Forma mista: caracterizada pela associação de componentes das duas formas anteriormente descritas (THIÉBAUT *et al*, 2000).

Estudos prospectivos que investigaram a composição corporal em pacientes que iniciaram tratamento anti-retroviral pela primeira vez demonstraram aumento da gordura durante os meses iniciais de tratamento seguido de um declínio progressivo durante os três anos subsequentes. Em um estudo, o declínio foi estimado em 14% por ano em homens brancos que

recebiam regimes de tratamento contendo estavudina ou zidovudina com lamivudina e um inibidor de protease ou inibidor de transcriptase reversa não nucleosídeo. Em contraste, a gordura do tronco aumenta inicialmente e então permanece estável durante dois ou três anos, resultando em adiposidade central relativa. Estas alterações estão clinicamente evidentes em 20 a 35% dos pacientes após aproximadamente 12 a 24 meses de combinação de terapia anti-retroviral (GRINSPOON; CARR, 2005).



Figura 1. Alterações morfológicas em pacientes HIV com lipodistrofia. A) paciente com lipohipertrofia visceral, onde notamos aumento de cintura abdominal com pouco tecido subcutâneo. B) Lipo-hipertrofia dorso-cervical tipo “corcova de búfalo”, aumento localizado de tecido adiposo. C) Lipodistrofia mista, com aumento de tecido adiposo cervical e perda de tecido adiposo facial, com acentuação de sulcos faciais e proeminências ósseas e perda de gordura temporal. D) lipoatrofia facial com acentuação de sulcos faciais, proeminências ósseas e perda da gordura de bichat (gordura malar). Fotos do acervo da Dra. Rosana Libonati.

O tipo, duração e uso atual ou não de terapia anti-retroviral são fortemente associados com a severidade da lipoatrofia. Terapia baseada em dois inibidores de transcriptase análogo de nucleosídeo e um inibidor de protease tem forte associação com lipoatrofia severa (MALLON *et al*, 2003).

Até o presente momento o mecanismo pelo qual o inibidor de protease causa lipodistrofia permanece desconhecido. Vários inibidores de protease impedem a diferenciação de pré-adipócitos e apoptose leve a moderada do tecido adiposo subcutâneo. Tecido adiposo de pacientes com lipodistrofia tem expressão reduzida de RNAm de vários fatores-chaves envolvidos na adipogênese, incluindo a proteína 1c regulatória do elemento-ligante ao esteroide (SREBP1c) e receptor gama proliferador de peroxissomo ativado (PPAR γ). Estudos *in vitro* demonstraram que inibidores de protease podem inibir a lipogênese e diferenciação do adipócito, estimular lipólise e impedir localização nuclear de SREBP1 (GARG, 2004; GRINSPOON; CARR, 2005).

O análogo de nucleosídeo mais fortemente associado à lipoatrofia é a estavudina, particularmente quando usado em combinação com didanosina. Lipoatrofia associada com análogo de nucleosídeo pode ser devido em parte resultante de lesão mitocondrial provocada pela inibição da polimerase- γ do DNA mitocondrial dentro do adipócito e depleção do DNA mitocondrial, embora a extensão e a especificidade deste efeito permaneça desconhecido. Os análogos de nucleosídeo podem inibir a adipogênese e diferenciação do adipócito, promover lipólise e exercer efeito tóxico sinérgico com inibidores de protease *in vitro* e *in vivo* (GRINSPOON; CARR, 2005).

Em nove estudos que avaliaram lipoatrofia os fatores de risco estatisticamente significantes mais comuns foram exposição e duração a análogos de timidina, mais comumente a estavudina (d4T) (6/9), idade (5/9), presença de marcadores de severidade da doença (CD4/HIV RNA) (5/9), duração da terapia (3/9) e raça branca (3/9). Um estudo prospectivo não randomizado em 40 pacientes HIV positivos, iniciando sua primeira terapia anti-retroviral, mostrou após um período de 96 semanas, através de análise

multivariada, que tratamento com d4T é fator independente para lipoatrofia (LICHTESTEIN, 2005).

Em oito estudos que avaliaram lipo-hipertrofia, os fatores de risco mais significativos foram: duração da terapia (3/8), marcador de severidade da doença (3/8), idade (3/8) e uso de inibidor de protease (4/8). Um estudo adicional avaliando 2.258 pacientes HIV positivos avaliou alteração do tecido adiposo por gênero. A regressão logística demonstrou que homens têm um fator de risco ajustado significativamente baixo comparado com mulheres (OR: 0,47; IC 95%: 0,38-0,58) e um risco significativamente baixo de lipo-hipertrofia e redistribuição mista, enquanto que o risco de lipoatrofia foi similar entre os gêneros. Portanto, a análise multivariada rigorosa controlando numerosas variáveis revela múltiplos fatores de risco, sugerindo que o mecanismo patogênico para redistribuição de gordura parece ser o resultado de interações complexas entre fatores do hospedeiro, doença e drogas (LICHTESTEIN, 2005).

1.8. ALTERAÇÕES LIPÍDICAS:

A dislipidemia em níveis associados com aumento do risco de doença cardiovascular ocorre em aproximadamente 70% dos pacientes infectados pelo HIV-1 recebendo terapia antiretroviral (MONTESORI *et al*, 2004). As características da dislipidemia nesta síndrome incluem hipertrigliceridemia severa, baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) colesterol e elevação da lipoproteína de baixa densidade (LDL) colesterol. Esta dislipidemia é mais importante entre os pacientes recebendo inibidores de protease e entre aqueles com redistribuição de gordura (lipoacumulação e lipoatrofia).

Este padrão de dislipidemia é extremamente aterogênico e somado com outros fatores presentes no paciente HIV, tais como resistência à insulina e inflamação vascular, leva ao aumento do risco para doenças cardiovasculares prematuras (GRINSPOON; CARR, 2005).

Muitos estudos postulam a associação entre hipercolesterolemia e/ou hipertrigliceridemia e uso de inibidores de protease. Após cinco anos de seguimento de pacientes soropositivos em terapia com IP observou-se uma incidência cumulativa de novos casos de hipertrigliceridemia. Outro estudo mostrou que um grupo de pacientes que nunca receberam inibidor de protease e que estavam em tratamento com inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo apresentava níveis significativamente elevados de triglicéridos, sugerindo a existência de outros fatores implicados nestas alterações. As duas principais combinações de drogas observadas foram zidovudina-lamivudina e estavudina-lamivudina (VALENTE *et al*, 2005).

Fatores de risco tradicionais contribuem para doença cardiovascular em pacientes e estes fatores de risco precisam de manejo agressivo. Pacientes HIV positivos parecem ter um aumento do risco de doença coronariana, bem como para diabetes e hipertensão, todos considerados fatores de risco maiores para doença cardiovascular. A terapia anti-retroviral parece aumentar a progressão da resistência insulínica e dislipidemia. O tratamento dos fatores de risco é complicado devido interações droga-droga e droga-doença (SWEET, 2005).

Estudo realizado por Haugaard e colaboradores (2005) sugere que pacientes HIV positivos com normoglicemia apresentam diminuição no metabolismo da glicose e lipídios em múltiplas vias envolvendo fígado, tecido muscular e alterações funcionais da célula β pancreática.

Na ausência de um consenso específico para o tratamento de dislipidemia nos indivíduos soropositivos, utilizam-se os mesmos critérios do *National Cholesterol Education Program* para a população geral. Todos os pacientes adultos infectados pelo HIV necessitam de dosagem anual de lipídios antes do início da terapia anti-retroviral e a cada dois meses após a instituição do tratamento ou após qualquer mudança em seu esquema terapêutico. É importante a investigação da presença de história familiar para dislipidemia e/ou diabetes, bem como dos hábitos de vida do paciente (uso de álcool ou

medicamentos como estrógeno). Desta forma, a mudança no estilo de vida torna-se indispensável no tratamento da dislipidemia. As estatinas como a sinvastatina, lovastatina e atorvastatina são metabolizadas pelo citocromo P-450, isoforma 3^a4, o qual é inibido pelos inibidores de protease; entretanto, a pravastatina e o ezetimibe podem ser boas alternativas pelo metabolismo alternativo. Nos casos de associação entre as drogas anti-retrovirais e antilipemiantes (fibratos e/ou estatinas) é fundamental uma rigorosa monitorização da função renal, das enzimas hepáticas e da creatinofosfoquinase (CPK) pela potencialização dos efeitos nefrotóxicos, hepatotóxicos e miotóxicos destas medicações (VALENTE *et al*, 2005; GRINSPOON; CARR, 2005).

1.9. ALTERAÇÕES GLICÊMICAS E RESISTÊNCIA INSULÍNICA

O primeiro registro de casos de hiperglicemia em pacientes soropositivos foi feito pelo FDA que, em 1997 relatou sua ocorrência em 83 pacientes em uso de terapia anti-retroviral com inibidores de protease (LUMPKIN, 1997).

Em 1998, Caar e colaboradores realizaram estudo de corte transversal onde foi verificou-se que a lipodistrofia, hiperlipidemia e resistência insulínica eram complicações comuns dos inibidores de protease nos pacientes HIV. Neste estudo, o diabetes não foi considerado evento comum.

A prevalência de diabetes melitus é quatro vezes mais comum em homens em terapia antiretroviral comparado com homens não infectados. A incidência de pré-diabetes e diabetes é de duas e três vezes respectivamente (CURRIER *et al*, 2004).

O tratamento de indivíduos não infectados pelo HIV com indinavir (IP) promoveu instalação rápida de resistência insulínica, sem mudanças na composição corporal. No entanto, é importante salientar que a resistência insulínica pode estar associada à própria infecção pelo HIV, provavelmente

pela ação direta do vírus na função das células β pancreáticas, assim como nos mecanismos de secreção insulínica (VALENTE *et al*, 2005).

O diabetes parece também contribuir para seqüelas neurológicas das infecções por HIV. Um estudo de coorte examinou os fatores associados com várias funções cognitivas em uma coorte de adultos infectados por HIV e encontrou que o diabetes foi mais comum entre pessoas idosas, estando associada com piora global da função cognitiva e função psicomotora após controle para idade, terapia anti-retroviral, níveis de colesterol elevados e fumo (CURRIER, 2004; SWEET, 2005).

A terapia anti-retroviral pode levar ao fluxo alterado de substratos, incluindo ácidos graxos livres, bem como acúmulo de lipídio intramiocelular, alterações nos níveis de adipocina A e baixos níveis de adiponectina e redução da expressão de PPAR γ em adipócitos subcutâneo. A terapia anti-retroviral pode também contribuir para alteração da homeostase da glicose. Inibidores de protease (incluindo indinavir, amprenavir, nelfinavir e ritonavir) mostraram induzir resistência à insulina *in vitro* pela redução do transporte de glicose mediado pelo transportador 4 de glicose, sem afetar a sinalização pós-receptor de insulina. Os resultados de estudos clínicos têm sugerido que indinavir e lopinavir têm efeito adverso de em curto prazo na sensibilidade à insulina. Inibidores de protease tais como atazanavir e saquinavir podem ter mínimos efeitos na sensibilidade à insulina. Inibidores de protease podem também reduzir a secreção de insulina pela célula β pancreática, mas a resistência é o efeito primário. Efeito direto dos análogos de nucleosídeos no metabolismo da glicose não tem sido demonstrado, mas tais drogas podem contribuir para resistência à insulina indiretamente através de mudanças na distribuição de gordura (GRINSPOON; CARR, 2005).

Hadigan e colaboradores (2004) realizaram estudo randomizado, duplo-cego, com três meses de seguimento, que avaliou os efeitos da rosiglitazona na dose de 4mg/dia em pacientes HIV com hiperinsulinemia e na lipoatrofia de 28 pacientes soropositivos em terapia anti-retroviral. Encontrou-se

melhora significativa na sensibilidade insulínica, elevação dos níveis de adiponectina, redução dos ácidos graxos livres e aumento da gordura periférica com uso da medicação em relação ao grupo placebo. Um estudo australiano com mesmo desenho não observou alterações significativas na composição corporal em um seguimento de 12 meses. Desta forma, ainda são necessários novos estudos para avaliar os benefícios destes medicamentos em pacientes infectados pelo HIV (VALENTE *et al*, 2005).

1.10. OSTEOPENIA E OSTEOPOROSE

A osteopenia no paciente HIV tem sido relacionada com terapia anti-retroviral. Carr e colaboradores (2001) relataram perda da densidade mineral óssea associada ao baixo peso antes do início da terapia e acidemia láctica devida aos inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeos.

A terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) se mostrou como um fator de risco importante para osteoporose também entre crianças. A gravidade da osteopenia está relacionada com lipodistrofia (MORA *et al*, 2001). Powderly (2002) em artigo de revisão mostrou importantes associações entre a terapia anti-retroviral altamente ativas de longo prazo e uma série de alterações metabólicas incluindo dislipidemia, resistência à insulina e osteoporose ou osteopenia. Thomas e Doherty (2003) relatavam a necessidade de em pacientes de alto risco para osteoporose (idade avançada, baixo peso corpóreo, duração prolongada da terapia anti-retroviral e da infecção pelo HIV e recebendo inibidores da protease) ser considerado para realização de densitometria óssea.

Estudo de corte transversal não conseguiu demonstrar associação da densidade óssea com a terapia anti-retroviral, mostrando associação com o baixo peso e aumento da reabsorção óssea (AMIÉL *et al*, 2004). Outros estudos de corte transversal conduzido por Curtis e colaboradores (2006) mostram uma prevalência maior de desordens metabólicas ósseas em paciente pacientes HIV com lipodistrofia comparados com afro-americanos.

1.11. ALTERAÇÕES HORMONAIIS NO PACIENTE HIV COM LIPODISTROFIA

Os sintomas consistentes com desordens hormonais e alterações laboratoriais dos hormônios não são incomuns em indivíduos infectados com o HIV. Algumas destas alterações são comuns a doenças sistêmicas. No entanto, outras parecem estar mais limitadas a pacientes com HIV ou secundária à sua terapia (LEE; GRUNFELD, 2004).

As alterações hormonais em pacientes HIV com lipodistrofia ainda são pouco estudadas.

Desordens da tireóide

Estudos recentes de função tireóidea em indivíduos infectados pelo HIV mostraram que alguns pacientes apresentavam baixos níveis de T3 e T4 comparados com indivíduos HIV negativos. A estratificação dos pacientes por perda de peso e presença de infecção secundária, os níveis de T3 permanecem estáveis durante a infecção assintomática, diminuindo em 19% na Aids livre de infecção secundária e com peso estável; 45% em pacientes com infecção secundária ativa e perda de peso, consistente com síndrome do eutireóideo doente (KOUTKIA *et al*, 2002; LEE; GRUNFELD, 2004).

Beltran e colaboradores (2004) encontraram 16% de pacientes com hipotireoidismo, 6,6% com hipotireoidismo subclínico e 6,8% dos pacientes com níveis de T4 livre baixos. A prevalência de hipotireoidismo subclínico foi maior entre homens infectados pelo HIV comparado com mulheres em mesma condição. Análise multivariada evidenciou que pacientes que recebem estavudina e têm baixa contagem de CD4+ estão mais associadas ao hipotireoidismo.

Madeddu e colaboradores avaliaram prospectivamente a função tireoidiana em pacientes em uso de HAART e também encontraram associação entre este tipo de terapia, particularmente a estavudina, e alta prevalência de hipotireoidismo subclínico. O mecanismo que leva a estas alterações ainda não está elucidado.

Madge *et al* (2007) em estudo retrospectivo de análise da função tireoideia não encontrou associação entre doença tireoideana e infecção pelo HIV, mesmo em uso de HAART.

Cortisol

Infecção por HIV está associada com perturbações imunes e metabólicas levando à desnutrição e lipodistrofia. Estudos têm demonstrado níveis de cortisol normais nos pacientes com lipodistrofia, porém uma relação cortisol/DHEA elevada nestes pacientes quando comparados com indivíduos sem lipodistrofia (CHRISTIEFF *et al*, 1999, 2000).

Christeff e colaboradores (2002) estudaram prospectivamente pacientes com lipodistrofia versus pacientes sem lipodistrofia, mostrando uma alta relação cortisol/DHEA, elevados níveis de interferon- α e lipídios nos pacientes com agravamento da lipodistrofia, normalização desta relação e dos níveis de interferon- α nos pacientes que apresentaram melhora da lipodistrofia. Os níveis de colesterol VLDL estavam negativamente correlacionados com DHEA e positivamente correlacionados com a relação cortisol/DHEA. Este estudo indicava que a relação cortisol/DHEA e níveis séricos de interferon- α estão associados com evolução clínica e alterações lipídicas aterogênicas em pacientes com lipodistrofia.

Testosterona, prolactina e LH/FSH

Estudos de Hadigan e colaboradores (2000) demonstraram que os níveis de testosterona são mais elevados em mulheres HIV com lipodistrofia, demonstrando que os androgênios podem estar envolvidos na patogênese da lipodistrofia. Foi também encontrada uma relação LH/FSH aumentada nos pacientes com lipodistrofia. Os níveis de estradiol não foram diferentes entre os grupos.

Outro estudo caso-controle conduzido por Biglia e colaboradores (2004) encontrou como fatores de risco independente para ginecomastia em pacientes HIV a lipoatrofia (OR: 5,6), hepatite C (OR: 6,1) e hipogonadismo (OR: 7,6).

Grinspoon e colaboradores realizaram em 1998, um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado comparando o efeito da administração de testosterona em pacientes com perda ponderal importante pelo HIV. Seus resultados demonstraram ganho de peso corpóreo e melhora na qualidade de vida.

Segundo revisão de Bhasin (2003), concentrações séricas de testosterona total e livre são inversamente correlacionados com massa de gordura intra-abdominal, risco de doença coronariana e diabetes tipo 2. A administração de testosterona em homens de meia idade está associada com o decréscimo de gordura visceral, concentração de glicose e aumento da sensibilidade à insulina. Além disso, a reposição de testosterona retarda a aterogênese em modelos experimentais. No entanto, não existem estudos clínicos randomizados que demonstrem os riscos e benefícios da testosterona em longo prazo em homens com lipodistrofia.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS GERAIS

Analisar as alterações hormonais e metabólicas em pacientes HIV em uso de terapia anti-retroviral com desenvolvimento de lipodistrofia.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar a função endócrina (tireóide, adrenais, gônadas) em pacientes HIV com lipodistrofia;
- Determinar as alterações do metabolismo lipídico em pacientes HIV com lipodistrofia;
- Determinar a resistência insulínica e tolerância à glicose em pacientes HIV com lipodistrofia;
- Determinar a composição corporal de gordura e índice de massa corporal em pacientes HIV com lipodistrofia;
- Determinar as alterações na densidade mineral óssea em pacientes HIV com lipodistrofia;

3. PACIENTES E MÉTODOS

O presente trabalho é um estudo transversal observacional. Os pacientes, com idade acima de 18 anos, foram recrutados no Ambulatório de Lipodistrofia, Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Foram incluídos no estudo todos os pacientes em uso de terapia anti-retroviral de alta potência (HAART) com lipodistrofia diagnosticada pelo menos 12 meses antes. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical/UFGA e foi obtido o termo de consentimento livre e esclarecido de todos os pacientes.

Foram excluídos do estudo todos os pacientes menores de 18 anos de idade, pacientes com doença mental, portadores de tumores malignos e usuários crônico de corticóides.

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica de acordo com o protocolo de atendimento do ambulatório de lipodistrofia. A avaliação clínica incluiu a história clínica atual e pregressa, ano do diagnóstico de HIV, uso e tipo de anti-retroviral, doenças concomitantes, hábitos de vida e uso de outros medicamentos. Foram obtidas as medidas de peso, estatura, circunferência abdominal, pregas cutâneas. O cálculo do índice de massa corpórea foi realizado utilizando-se a seguinte fórmula: $IMC = \text{Peso (Kg)}/\text{Estatura}^2$.

A medida da circunferência abdominal foi definida como o menor diâmetro entre a última costela e a crista ilíaca, estando o indivíduo de pé em expiração. A medida do quadril foi definida como a maior largura na região dos grandes trocânteres. A relação cintura/quadril também foi calculada.

As pregas cutâneas foram medidas com adipômetro científico Cescor[®] em triplicata, sempre do lado direito do corpo, diretamente na pele nas seguintes localizações: bíceps, tríceps, subescapular e supra-ilíaca.

Os pacientes foram submetidos à ultra-sonografia de abdome superior para avaliação da presença ou não de esteatose hepática. Foi definido como esteatose um aumento da ecogenicidade hepática.

Os casos de lipodistrofia foram clinicamente diagnosticados pelos médicos e classificados de acordo com três categorias: 1) perda de gordura em face, pernas e membros (associados ou não com proeminência de veias subcutâneas); 2) lipoacumulação em pescoço, (conhecido com corcova de búfalo), mama ou abdome; e 3) síndrome mista (associação entre perda de gordura e lipoacumulação).

Amostras sanguíneas foram obtidas de cada paciente após jejum de 8 horas e duas horas após sobrecarga com 75g de dextrose. Foram realizado hemograma, TGO, TGP, uréia, creatinina, glicemia de jejum e duas horas após sobrecarga de 75g de dextrose, ácido úrico, insulina em jejum, cortisol, DHEA, TSH, T4 livre, FSH, LH e estradiol em mulheres e testosterona em homens. A dosagem hormonal foi feita através da técnica de fluoroimunoensaio. DHEA foi dosado através de radioimunoensaio. Insulina foi dosada através de quimioluminescência. Resistência Insulínica foi estimada pelo *Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance* (HOMAR-IR) utilizando-se a seguinte equação: $\text{insulina em jejum } (\mu\text{g/mL}) \times \text{glicose em jejum } (\text{mmol/L}) / 22,5$.

A dislipidemia foi classificada em quatro grupos: 1) Hipercolesterolemia isolada, quando apenas LDL colesterol $\geq 160\text{mg/dL}$; 2) Hipertrigliceridemia isolada, se apenas triglicerídeos $\geq 150\text{mg/dL}$; 3) Hiperlipidemia mista, para valores aumentados de LDL-C ($\geq 160\text{mg/dL}$) e Triglicerídeos ($\geq 150\text{mg/dL}$); e 4) HDL baixo, quando houver redução do HDL colesterol (homens $< 40\text{mg/dL}$ e mulheres $< 50\text{mg/dL}$).

Os dados dos pacientes foram armazenados em banco de dados do software Epi Info, versão 6.04 (CDC, 2001). A tabulação destes dados ocorreu através da comparação das variáveis em pacientes as diversas formas de apresentação da lipodistrofia (lipoacumulação, lipo-hipertrofia e lipodistrofia

mista). Os testes estatísticos utilizados no presente estudos foram testes de qui-quadrado com correção de Yates e teste exato de Fisher para variáveis categóricas e dicotômicas. As variáveis quantitativas foram analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis H. Para fins de análise estatística será utilizado o programa Bioestat 3.0 (AYRES, 2001).

A hipótese de nulidade é a consideração de que não existem diferenças estatísticas nos valores das variáveis entre os dois grupos. A hipótese alternativa considera diferenças estatísticas entre os grupos analisados. Para fins de rejeição de hipótese de nulidade e aceitação da hipótese alternativa foi admitido erro alfa de 5% ou $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

Foram avaliados 40 pacientes que retornaram ao ambulatório de lipodistrofia do Hospital Universitário João de Barros Barreto com resultados dos exames solicitados.

A tabela 1 mostra a distribuição dos pacientes com lipodistrofia segundo sexo. Pode-se observar predominância não significativa da lipoatrofia em pacientes do sexo masculino. A lipo-hipertrofia ocorreu predominantemente no sexo feminino ($p < 0,05$). Não há diferença entre os sexos na síndrome mista.

Tabela 1. Distribuição segundo sexo e tipo de lipodistrofia.

Tipo de lipodistrofia	Sexo				Total	
	Masculino		Feminino		n	f (%)
	n	f (%)	N	f (%)		
Lipoatrofia ^b	12	54,5	5	27,8	17	42,5
Lipo-hipertrofia ^a	0	0	5	27,8	5	12,5
Mista ^b	10	45,5	8	44,5	18	45,0
Total	18	100	22	100	40	100

Fonte: Protocolo de pesquisa

^a $p < 0,05$ ^a $p > 0,05$

Teste: Qui-quadrado

A distribuição por faixa etária segundo tipo de lipodistrofia apresentada na tabela 2 não mostram diferenças entre os três grupos em relação à distribuição etária ou na média de idade.

Tabela 2. Distribuição dos casos de lipodistrofia segundo faixa etária e média de idade.

Faixa etária	Tipo de lipodistrofia					
	Lipoatrofia		Lipo-hipertrofia		Mista	
	n	%	n	%	n	%
20 a 29 anos	0	0,0	0	0,0	1	5,6
30 a 39 anos	4	23,5	3	60,0	2	11,1
40 a 49 anos	9	52,9	0	0,0	10	55,6
50 a 59 anos	3	17,6	0	0,0	4	22,2
60 anos e mais	1	5,9	2	40,0	1	5,6
Média \pm Desvio-padrão	45,2 \pm 8,0 ^b		46,0 \pm 13,1 ^b		45,9 \pm 8,9 ^b	

Fonte: Protocolo de pesquisa

^b $p > 0,05$

Constatamos importante aumento do diagnóstico da dislipidemia ($p < 0,05$), hipertensão arterial ($p > 0,05$) e diabetes melitus ($p > 0,05$) após o diagnóstico de HIV (tabela 3). Além disso, encontramos casos de hepatite B e C crônicos que foram diagnosticados por ocasião juntamente com HIV.

A classe de anti-retrovirais não mostraram associação com os tipos de lipodistrofia, como demonstrado na tabela 4.

Tabela 3. Presença de co-morbidades conhecidas conforme tipo de lipodistrofia, antes e depois do diagnóstico de HIV.

Antecedentes Pessoais	Tipo de lipodistrofia					
	Lipoatrofia		Lipo-hipertrofia		Mista	
	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
Hipertensão arterial	1 (5,9)	5 (29,5) ^b	0 (0,0) ^b	1 (29,0) ^b	0 (0,0)	3 (16,7) ^b
Diabetes Melitus	1 (5,9)	4 (23,5) ^b	2 (40,0) ^b	3 (60,0) ^b	0 (0,0)	4 (22,2) ^b
Dislipidemia	0 (0,0)	12 (70,0) ^a	0 (0,0) ^a	4 (80,0) ^a	0 (0,0)	18 (100) ^a
Hepatite C *	0 (0,0)	2 (12,5) ^b	0 (0,0) ^b	0 (0,0) ^b	0 (0,0)	3 (16,7) ^b
Hepatite B *	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Fonte: Protocolo de pesquisa *Doenças diagnosticadas no mesmo período do HIV
^a p < 0,05 ^b p > 0,05 Teste: Exato de Fisher

Tabela 4. Distribuição dos casos de lipodistrofia segundo classe de anti-retrovirais.

Tipo de lipodistrofia	Classe de anti-retrovirais							
	IP		ITRN		ITRNN		IF	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Lipoatrofia	8 ^b	40,0	17	44,7	7 ^b	38,9	1 ^b	100
Lipo-hipertrofia	2 ^b	10,0	5	13,2	3 ^b	16,7	0	0,0
Mista	10 ^b	50,0	16	42,1	8 ^b	44,4	0	0,0
Total	20	100	38	100	18	100	1	100

Fonte: Protocolo de pesquisa ^b p > 0,05
 Teste Qui-quadrado com correção de Yates

Tabela 5. Dados antropométricos, distribuídos conforme tipo de lipodistrofia (Média \pm desvio-padrão).

Parâmetros	Tipo de lipodistrofia					
	Lipoatrofia		Lipo-hipertrofia		Mista	
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Peso (Kg)	56,8 \pm 7,9 ^a	64,3 \pm 10,5	68,0 \pm 10,5 ^b	60,2 \pm 8,8	63,4 \pm 10,5 ^b	59,4 \pm 9,6
Estatura (m)	1,61 \pm 0,09 ^b	1,60 \pm 0,09	1,53 \pm 0,08 ^a	1,62 \pm 0,08	1,62 \pm 0,08 ^b	1,59 \pm 0,09
IMC (Kg/m ²)	22,0 \pm 2,8 ^a	25,2 \pm 4,1	30,3 \pm 4,3 ^a	23,1 \pm 3,2	24,1 \pm 3,3 ^b	23,6 \pm 4,4
Circ. Abdominal M (cm)	77,8 \pm 7,5 ^a	91,9 \pm 11,7	-	-	91,9 \pm 13,4 ^a	77,8 \pm 7,5
Circ. abdominal F (cm)	76,8 \pm 6,1 ^a	89,8 \pm 11,4	98,2 \pm 13,4 ^a	81,6 \pm 7,0	84,6 \pm 6,1 ^a	87,5 \pm 14,9
Quadril (cm)	91,3 \pm 5,7 ^b	96,5 \pm 8,7	106,4 \pm 11,4 ^a	92,4 \pm 5,3	93,5 \pm 4,9 ^b	94,9 \pm 9,7
Cintura/Quadril (M)	0,85 \pm 0,05 ^a	1,00 \pm 0,10	-	-	1,00 \pm 0,10	0,85 \pm 0,05
Cintura/Quadril (F)	0,82 \pm 0,05 ^b	0,91 \pm 0,10	0,92 \pm 0,13 ^b	0,87 \pm 0,08	0,90 \pm 0,08 ^b	0,87 \pm 0,11
Pregas Cutâneas (mm)						
Bíceps	5,5 \pm 3,6 ^a	7,9 \pm 5,5	16,0 \pm 6,0 ^a	5,6 \pm 3,0	5,7 \pm 2,4 ^b	7,9 \pm 6,1
Tríceps	7,35 \pm 4,4 ^b	10,3 \pm 7,0	22,2 \pm 3,7 ^a	7,1 \pm 3,6	6,9 \pm 2,7 ^b	10,7 \pm 7,6
Infra-escapular	13,2 \pm 6,1 ^a	21,8 \pm 11,2	33,8 \pm 12,9 ^a	15,9 \pm 7,7	18,5 \pm 8,4 ^b	17,9 \pm 11,7
Supra-Iliaca	10,3 \pm 6,0 ^a	16,9 \pm 9,3	29,4 \pm 8,2 ^a	12,0 \pm 6,2	13,4 \pm 6,1 ^b	14,9 \pm 10,5
Média de pregas cutânea	9,2 \pm 4,6 ^a	14,3 \pm 7,5	25,4 \pm 6,3 ^a	10,3 \pm 4,4	11,2 \pm 4,1 ^b	13,1 \pm 11,6

Fonte: Protocolo de pesquisa

^a p < 0,05 ^b p > 0,05

Teste: Kruskal-Wallis H

Em relação aos dados antropométricos segundo tipo de lipodistrofia (tabela 5), verificamos que as variáveis antropométricas são maiores nos paciente portadores de lipo-hipertrofia e de síndrome mista comparativamente aos pacientes com lipoatrofia.

Os dados de condição nutricional entre os pacientes portadores de lipodistrofia (tabela 6) indicam obesidade apenas nos paciente com lipo-

hipertrofia e síndrome mista, ao passo que a maioria dos pacientes com lipoatrofia é eutrófica ($p < 0,05$) e metade dos pacientes com síndrome mista apresentam-se com sobrepeso ($p > 0,05$).

Tabela 6. Condição nutricional conforme tipo de lipodistrofia.

Estado nutricional	Tipo de lipodistrofia					
	Lipoatrofia		Lipo-hipertrofia		Mista	
	n	%	n	%	n	%
Subnutrido	2	11,8 ^b	0	0,0 ^b	2	11,1 ^b
Eutrófico	14	82,4 ^a	2	40,0 ^b	6	33,3 ^b
Sobrepeso	1	5,9 ^b	1	20,0 ^b	9	50,0 ^b
Obesidade I	0	0,0 ^b	2	40,0 ^b	1	5,6 ^b
Total	17	100	5	100	18	100

Fonte: Protocolo de pesquisa ^a $p < 0,05$ ^b $p > 0,05$

Teste Qui-quadrado com correção de Yates

Notamos que a dislipidemia está presente em mais de 70% dos pacientes com lipodistrofia, representado principalmente por hipertrigliceridemia e HDL baixo (tabela 7).

Não observamos diferenças significativas entre os tipos de lipodistrofia e média dos lipídios (tabela 8).

Tabela 7. Presença de dislipidemia por tipo de lipodistrofia.

Tipo de Dislipidemia	Tipo de lipodistrofia							
	Lipoatrofia		Lipo-hipertrofia		Mista		Total	
	N	%	n	%	n	%	n	%
Hipercolesterolemia isolada	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Hipertrigliceridemia	11	64,7 ^b	2	40,0	9	50, ^b	22	55,0 ^b
Hiperlipidemia Mista	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
HDL Baixo	11	64,7 ^b	4	80,0	9	50,0 ^b	24	50,0 ^b
Todas as dislipidemias	12	70,0	4	80,0	18	100	34	85,0

Fonte: Protocolo de pesquisa ^b p > 0,05
 Teste: Qui-quadrado com correção de Yates/Exato de Fisher

Tabela 8. Médias e desvios padrão das medidas de lipídios conforme tipo de lipodistrofia.

Parâmetros laboratoriais	Tipo de lipodistrofia					
	Lipoatrofia		Lipo-hipertrofia		Mista	
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Colesterol total	191,9 ± 39,3 ^b	191,4 ± 39,9	193,4 ± 39,8 ^b	191,4 ± 39,6	190,9 ± 41,0 ^b	192,3 ± 38,4
LDL colesterol	95,59 ± 42,8 ^b	108,5 ± 34,6	120,6 ± 32,6 ^b	100,5 ± 38,9	105,1 ± 35,3 ^b	101,3 ± 41,4
HDL colesterol	36,8 ± 13,0 ^b	44,0 ± 14,3	38,8 ± 15,8 ^b	41,2 ± 14,1	45,4 ± 14,0 ^b	37,2 ± 13,3
Triglicérides	299,1 ± 247,4 ^b	208,2 ± 145,9	168,4 ± 117,2 ^b	258,0 ± 205,7 ²	219,2 ± 154,0 ^b	269,4 ± 228,9

Fonte: Protocolo de pesquisa

^a p < 0,05 ^b p > 0,05

Teste: Kruskal-Wallis H

Tabela 9. Dados hematológicos, função renal e provas de função hepática conforme tipo de lipodistrofia.

Parâmetros laboratoriais	Tipo de lipodistrofia					
	Lipoatrofia		Lipo-hipertrofia		Mista	
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Hemácias (x 10 ⁶ /dL)	4,105 ± 0,76 ^b	3,88 ± 0,65	3,98 ± 1,04 ^b	3,95 ± 0,65	3,85 ± 0,53 ^b	4,03 ± 0,81
Hemoglobina (g/dL)	13,7 ± 2,0 ^b	13,5 ± 2,0	11,6 ± 2,7 ^b	13,8 ± 1,8	13,97 ± 1,59 ^b	13,3 ± 2,3
Hematócrito (%)	39,7 ± 6,1 ^b	39,2 ± 5,4	33,5 ± 6,8 ^b	39,5 ± 5,3	39,29 ± 4,51 ^b	38,5 ± 6,5
VCM (fL)	97,2 ± 13,2 ^b	103,9 ± 10,2	90,0 ± 17,2 ^b	101,8 ± 11,2	106,3 ± 6,57 ^a	96,1 ± 13,6
HCM (pg)	33,9 ± 5,5 ^b	36,1 ± 4,2	30,1 ± 6,2 ^b	35,5 ± 4,6	37,11 ± 2,84 ^a	33,6 ± 5,6
Leucócitos (x 10 ³ /μL)	6,21 ± 1,64 ^b	6,02 ± 1,45	5,11 ± 0,99 ^b	6,22 ± 1,24	6,22 ± 1,48 ^b	6,00 ± 1,58
Plaquetas (x10 ³ /μL)	227,2 ± 30,7 ^b	230,6 ± 64,9	254,5 ± 19,1 ^b	226,7 ± 52,7	226,3 ± 70,0 ^b	231,4 ± 30,3
Uréia (mg/dL)	29,9 ± 7,9 ^b	25,4 ± 9,6	22,67 ± 6,43 ^b	27,9 ± 9,2	25,9 ± 10,2 ^b	28,7 ± 8,0
Creatinina (mg/dL)	0,8 ± 0,4 ^b	0,8 ± 0,2	0,70 ± 0,10 ^b	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,3
TGO (UI/mL)	31,3 ± 16,7 ^b	34,5 ± 20,9	28,60 ± 9,66 ^b	33,8 ± 20,1	36,1 ± 23,0 ^b	33,8 ± 20,1
TGP (UI/mL)	31,2 ± 22,4 ^b	33,8 ± 19,4	26,8 ± 11,78 ^b	31,6 ± 21,4	35,8 ± 20,9 ^b	30,1 ± 20,2
Ácido Úrico (mg/dL)	4,6 ± 1,7 ^b	4,5 ± 1,8	4,6 ± 2,9 ^b	4,5 ± 1,5	4,5 ± 1,4 ^b	4,6 ± 2,0

Fonte: Protocolo de pesquisa

^a p < 0,05 ^b p > 0,05

Teste: Kruskal-Wallis H

Na tabela 9 observamos os dados hematológicos, função renal, provas de lesão hepática e dosagem de ácido úrico. Existe tendência a macrocitose com hiper Cromia nos pacientes com lipodistrofia, notadamente nos pacientes com síndrome mista (p<0,05). Valores de leucócitos, plaquetas, uréia, creatinina, transaminases e ácido úrico não revelam diferenças entre os grupos.

Tabela 10. Níveis de tolerância à glicose conforme tipo de lipodistrofia.

Níveis de tolerância à glicose	Tipo de lipodistrofia					
	Lipoatrofia		Lipo-hipertrofia		Mista	
	n	%	n	%	n	%
Glicemia normal	7	41,2 ^b	2	40,0 ^b	12	66,7 ^b
Glicemia de Jejum alterada	4	23,5 ^b	0	0,0	2	11,1 ^b
Intolerância à glicose	2	11,8 ^b	0	0,0	0	0,0 ^b
Diabetes Melitus	4	23,5 ^b	3	60,0 ^b	4	22,2 ^b
Total	17	100	5	100	18	100

Fonte: Protocolo de pesquisa ^b p > 0,05
 Teste: Qui-quadrado com correção de Yates/Exato de Fisher

Tabela 11. Perfil glicêmico e avaliação da resistência insulínica conforme tipo de lipodistrofia.

Parâmetros laboratoriais	Tipo de lipodistrofia					
	Lipoatrofia		Lipo-hipertrofia		Mista	
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Glicemia Jejum	102,5 ± 29,2 ^b	101,5 ± 26,8	106,6 ± 29,7 ^b	101,2 ± 27,6	100,0 ± 26,7	103,4 ± 28,4
Glicemia 120 min após 75g dextrose	119,4 ± 26,5 ^b	126,7 ± 45,2	152,0 ± 57,3	117,7 ± 31,7	92,5 ± 36,9 ^b	129,6 ± 39,8
Insulina em jejum	9,1 ± 6,5 ^b	14,6 ± 14,0	24,1 ± 20,1 ^b	24,1 ± 10,9	12,5 ± 12,0 ^b	12,1 ± 11,6
Insulina jejum > 15 n (%)	3 (17,6) ^b	14 (82,4)	3 (60,0) ^b	2 (40,0)	3 (16,7) ^b	15 (83,3)
HOMA-IR	2,2 ± 1,7 ^b	4,2 ± 5,4	6,9 ± 5,3 ^b	2,9 ± 4,1	3,6 ± 5,5 ^b	3,2 ± 3,2
HOMA-IR > 3,2 n (%)	3 (17,6) ^b	14 (82,4)	3 (60,0) ^b	2 (40,0)	6 (33,3) ^b	12 (66,7)

Fonte: Protocolo de pesquisa

^b p > 0,05

Teste: Kruskal-Wallis H e Qui-quadrado com correção de Yates

A tabela 10 mostra os níveis de tolerância à glicose, onde observamos que um número elevado de pacientes com lipo-hipertrofia (60%) apresentam diagnóstico de diabetes melitus comparando com lipoatrofia (23,5%) e síndrome mista (22,2%), diferenças estas não significativas. A maioria dos pacientes com síndrome mista (66,7%) apresenta glicemia normal. A tabela 11 confirma estes resultados mostrando níveis de glicemia de jejum e 120 minutos após ingestão de 75g de dextrose mais elevados nos pacientes com lipo-hipertrofia comparativamente aos pacientes com síndrome mista e lipoatrofia ($p > 0,05$). A dosagem de insulina de jejum, bem como a avaliação da resistência insulínica pelo HOMAR-IR não apresenta diferenças significativas.

A tabela 12 mostra os resultados de dosagens hormonais nos pacientes com lipodistrofia. A avaliação da função tireóidea revela dosagem de TSH elevada, porém não significativa nos pacientes com lipo-hipertrofia. Foram diagnosticados dois casos de hipotireoidismo sub-clínico, um caso de hipertireoidismo e um caso de hipotireoidismo. A dosagem de cortisol se mostra mais elevada nos pacientes com síndrome mista e lipoatrofia, porém esta diferença não é significativa ($p > 0,05$). Os níveis de DHEA e a relação cortisol/DHEA não se mostraram diferentes nos grupos estudados. O estradiol, FSH, LH e relação LH/FSH não mostram diferenças significativas entre os grupos.

Tabela 12. Avaliação hormonal dos pacientes HIV conforme tipo de lipodistrofia.

Hormônio	Tipo de lipodistrofia					
	Lipoatrofia		Lipo-hipertrofia		Mista	
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
TSH (μ U/mL)	1,8 \pm 1,4 ^b	2,5 \pm 1,2	2,7 \pm 0,6 ^b	2,2 \pm 1,4	2,5 \pm 1,3 ^b	2,0 \pm 1,3
T4 Livre (nmol/L)	11,2 \pm 4,2 ^b	10,8 \pm 3,7	9,2 \pm 4,5 ^b	11,3 \pm 3,8	11,3 \pm 3,5	10,8 \pm 4,2
Cortisol (nmol/L)	308,6 \pm 130,6 ^b	315,8 \pm 170,0	163,7 \pm 118,4 ^b	333,5 \pm 147,7	353,8 \pm 161,6 ^b	274,5 \pm 139,4
DHEA (ng/mL)	2,6 \pm 1,0 ^b	2,6 \pm 1,7	1,9 \pm 1,7 ^b	2,7 \pm 1,3	2,7 \pm 1,6	2,5 \pm 1,2
Cortisol/DHEA	56,5 \pm 39,3 ^b	71,9 \pm 4,3	67,1 \pm 58,4 ^b	64,8 \pm 44,3	73,1 \pm 49,3 ^b	58,6 \pm 41,5
Testosterona (nmol/L)	19,6 \pm 18,8 ^b	18,0 \pm 9,1	-	-	18,0 \pm 9,1 ^b	19,6 \pm 18,8
Estradiol (ng/ml/L)	0,5 \pm 0,3 ^b	3,5 \pm 9,6	7,4 \pm 14,3 ^b	0,3 \pm 0,3	0,2 \pm 0,2 ^a	5,2 \pm 11,6
FSH (U/L)	5,0 \pm 1,0 ^b	16,0 \pm 28,3	5,0 \pm 2,2 ^b	14,9 \pm 27,0	20,6 \pm 33,3 ^b	5,0 \pm 1,5
LH (U/L)	8,8 \pm 7,5 ^b	10,9 \pm 12,7	5,3 \pm 1,6 ^b	11,7 \pm 12,3	13,3 \pm 14,7 ^b	7,3 \pm 5,7
LH/FSH	1,5 \pm 1,3 ^b	1,1 \pm 0,7	0,9 \pm 0,6 ^b	1,3 \pm 1,0	1,1 \pm 0,7 ^b	1,3 \pm 1,2
Prolactina	10,6 \pm 15,1 ^b	8,2 \pm 5,4	9,2 \pm 9,5 ^b	9,1 \pm 10,2	8,0 \pm 3,8 ^b	10,2 \pm 13,5

Fonte: Protocolo de pesquisa

^a Estatisticamente significativo

^b Não significativo

Teste: Kruskal-Wallis H

Tabela 13. Densitometria óssea conforme tipo de lipodistrofia

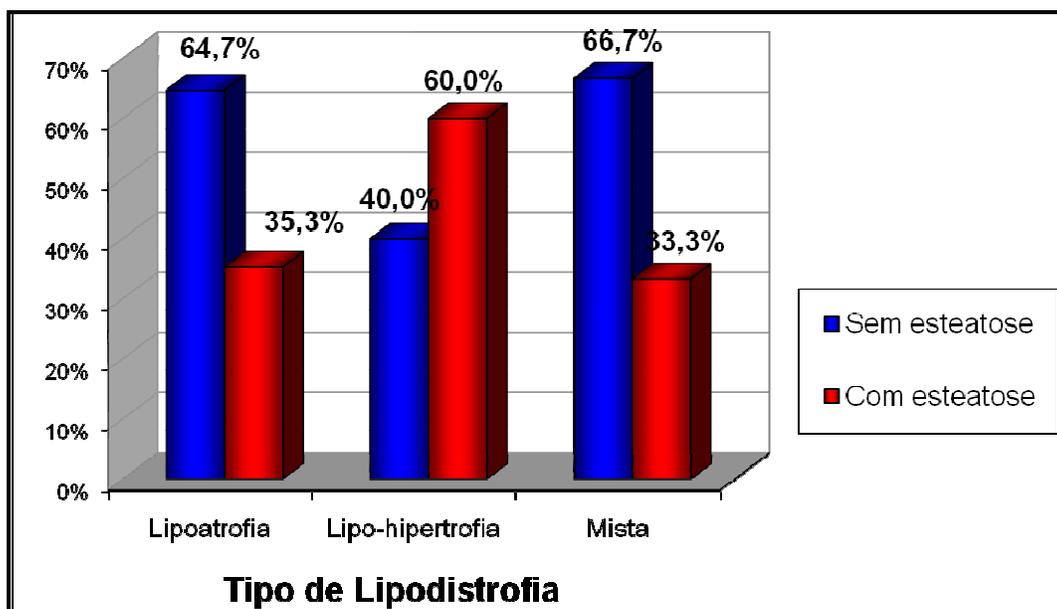
Densidade mineral óssea	Tipo de lipodistrofia							
	Lipoatrofia		Lipo-hipertrofia		Mista		Total	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Normal	2	12,5 ^b	2	50,0 ^b	5	29,4 ^b	9	24,3
Osteopenia	10	62,5 ^b	1	25,0 ^b	9	52,9 ^b	20	54,1
Osteoporose	4	25,0 ^b	1	25,0 ^b	3	17,6 ^b	8	21,6
Total	16	100,0	4	100,0	17	100,0	37	100,0

Fonte: Protocolo de pesquisa ^b p > 0,05
 Teste: qui-quadrado com correção de Yates

A tabela 13 mostra prevalência de osteoporose e osteopenia nos pacientes HIV segundo tipo de lipodistrofia. Observamos ocorrência elevada de osteopenia em todos os grupos. A frequência de osteoporose também é elevada em todos os grupos. Não há diferenças estatísticas nos grupos analisados. O sexo masculino foi o mais relacionado com osteoporose (p <0,05).

A figura 2 mostra a frequência de esteatose hepática conforme tipo de lipodistrofia. Observamos maior ocorrência de esteatose hepática nos pacientes com lipo-hipertrofia (60%). A esteatose foi menos observada nos pacientes com lipoatrofia (35,3%). Estas diferenças entre tipo de lipodistrofia não é estatisticamente significativa.

Figura 2. Presença de esteatose hepática conforme tipo de lipodistrofia em pacientes HIV positivos.



A tabela 14 mostra a associação entre diversas alterações metabólicas com os tipos de lipodistrofia. O sexo masculino foi considerado não relacionado à lipo-hipertrofia no presente estudo ($p=0,01$). O odds ratio não foi calculado para sexo masculino e hipertrofia devido não terem ocorrido casos de lipo-hipertrofia em pacientes HIV do sexo masculino. Não houve relação entre inibidores de protease ou inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos com os diferentes tipos de lipodistrofia. A lipoatrofia apresentou ser proteção para sobrepeso/obesidade ($OR=0,06$). A Lipo-hipertrofia parece estar relacionada com a síndrome metabólica, embora os nossos resultados não sejam significativos ($p=0,056$). A hipertrigliceridemia, o HDL baixo, resistência insulínica, osteopenia e osteoporose não parecem estar relacionados a um tipo específico de lipodistrofia.

Tabela 14. Associação entre alterações metabólicas e tipos de lipodistrofia.

Variáveis	Prevalência	OR (IC 95%)	p
Sexo Masculino			
Lipoatrofia	12/22	3,12 (0,68 – 14,97)	0,16
Lipo-hipertrofia	0/22	-	0,01
Mista	10/22	1,04 (0,24 – 4,44)	0,79
Inibidores de Protease			
Lipoatrofia	8/20	0,74 (0,17 – 3,21)	0,88
Lipo-hipertrofia	2/20	0,59 (0,04 – 5,96)	0,66
Mista	10/20	1,71 (0,39 – 7,64)	0,61
ITRNN			
Lipoatrofia	7/18	0,7 (0,16 – 3,06)	0,82
Lipo-hipertrofia	3/18	1,9 (0,21 – 19,44)	0,64
Mista	8/18	1,07 (0,25 – 4,65)	0,82
IMC > 25 Kg/m²			
Lipoatrofia	1/17	0,06 (0 – 0,56)	0,005
Lipo-hipertrofia	3/5	3,75 (0,41 – 39,76)	0,30
Mista	9/18	4,5 (1,05 – 20,26)	0,07
Síndrome metabólica			
Lipoatrofia	7/17	1,31 (0,29 – 5,89)	0,93
Lipo-hipertrofia	4/5	8,73 (0,73 – 235,75)	0,056
Mista	4/18	0,29 (0,05 – 1,39)	0,13
Hipertrigliceridemia			
Lipoatrofia	11/17	2,0 (0,46 – 9,02)	0,45
Lipo-hipertrofia	2/5	0,5 (0,05 – 4,48)	0,64
Mista	9/18	0,69 (0,16 – 2,94)	0,79
HDL Baixo			
Lipoatrofia	11/17	1,41 (0,32 – 6,35)	0,84
Lipo-hipertrofia	4/5	3,0 (0,26 -79,59)	0,63
Mista	9/18	0,47 (0,10 – 2,05)	0,39
HOMA – IR >3,2			
Lipoatrofia	3/17	0,33 (0,06 – 1,82)	0,26
Lipo-hipertrofia	3/5	4,33 (0,46 – 46,68)	0,14
Mista	6/18	1,33 (0,28 – 6,46)	0,94
Osteopenia			
Lipoatrofia	10/17	1,86 (0,43 – 8,18)	0,52
Lipo-hipertrofia	1/5	0,21 (0,01 – 2,45)	0,34
Mista	9/18	1,0 (0,24 – 4,23)	1,75
Osteoporose			
Lipoatrofia	4/17	1,46 (0,24 – 8,98)	0,70
Lipo-hipertrofia	1/5	1,0 (0 – 13,18)	1,00
Mista	3/18	0,68 (0,01 – 4,21)	0,70

Fonte: Protocolo de pesquisa

5. DISCUSSÃO

A lipodistrofia do HIV é entidade clínica recente no meio médico. Descrita pela primeira vez em 1997 pelo *Food and Drug Administration* (FDA), ainda hoje seus mecanismos fisiopatológicos ainda são poucos conhecidos. A maioria dos estudos avaliou pacientes com lipodistrofia comparando-os com pacientes sem lipodistrofia, em uso ou não de terapia anti-retroviral. Outros estudos compararam pacientes HIV positivos com indivíduos saudáveis.

No presente estudo, avaliamos apenas pacientes com lipodistrofia e os dividimos em suas formas de apresentação (Lipoatrofia, lipo-hipertrofia e lipodistrofia mista). O objetivo desta forma de análise é avaliar a relação entre as formas de apresentação clínica da lipodistrofia com as alterações endócrinas e metabólicas.

A distribuição dos tipos de lipodistrofia por sexo não mostrou diferenças significativas para lipoatrofia ou lipodistrofia mista. No entanto a lipo-hipertrofia esteve relacionada ao sexo feminino em nosso estudo ($P < 0,05$). Estes resultados são discordantes com os dados da literatura que mostram risco maior de lipoatrofia entre mulheres (VAN GRIENSVEN *et al*, 2007; TIEN *et al*, 2003). Devido diferenças metodológicas não se pode comparar os estudos. O trabalho de Tien *et al* (2003) avaliou o risco de lipodistrofia entre mulheres, tendo encontrado risco de 2,1 vezes comparado com mulheres saudáveis. A lipo-hipertrofia isolada não diferiu entre os dois grupos e a forma mais encontrada foi a forma mista (81%). Van Griensven *et al* (2007) avaliou a

prevalência de lipodistrofia entre pacientes com uso de estavudina na primeira linha de terapia anti-retroviral. Foi encontrado prevalência de lipoatrofia em 9,8% dos pacientes em uso de estavudina e 4,9% de lipo-hipertrofia isolada. Em nosso estudo a lipo-hipertrofia isolada representou apenas 12,5% do total de pacientes com lipodistrofia, valores próximos aos encontrados nestes pelos autores citados. Dados de Galli *et al* (2002) demonstraram risco de 3,23 (RH 1,17 – 8,91) para lipoacumulação em mulheres. Heath *et al* (2002) também encontraram associação entre lipo-hipertrofia e sexo feminino (AOR 1,17 – 4,74). Estes resultados são concordantes com os encontrados em nosso trabalho.

A média de idade não foi diferente para os tipos de lipodistrofia. A distribuição por faixa etária também não apresenta diferenças significativas entre os grupos. Dados de Galli *et al* (2002) demonstram aumento de risco de desenvolvimento de lipodistrofia em 1,3 por cada 10 anos de acréscimo. Devido ao tamanho amostral, não podemos afirmar diferenças estatísticas entre os diferentes tipos de lipodistrofia.

A utilização de classe de anti-retrovirais segue o padrão recomendado pelo Ministério da Saúde (2006) que é o uso de dois inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN) associado a um inibidor de protease (IP) ou um inibidor de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN). Resultados semelhantes foram encontrados nos trabalhos de Guimarães *et al* (2007). Não houve associação entre classe de anti-retrovirais e tipo de lipodistrofia. Estes dados são discordantes com os

encontrados na literatura (GALLI *et al*, 2002; VAN GRIENSVEN *et al*, 2007; HEATH *et al*, 2002; MILLER *et al*, 2003).

O aumento da prevalência de hipertensão arterial e diabetes melitus nos diferentes tipos de lipodistrofia não mostrou diferenças estatísticas. Porém o aumento da prevalência de dislipidemia foi maior em todos os grupos de lipodistrofia. Vale ressaltar que a lipodistrofia mista foi a que apresentou maior associação com dislipidemia. Estes resultados são concordantes com os encontrados na literatura (THIEBAUT *et al*, 1999; GERVASONI *et al*, 1999; VIGOUROUX *et al*, 1999; HAUGAARD *et al*, 2005). Todos os estudos com pacientes apresentando lipodistrofia apresentam risco aumentado de desenvolvimento de dislipidemia ao longo do tratamento.

Os dados antropométricos mostram diferenças significativas para peso mais baixo entre pacientes com lipoatrofia comparado com os demais tipos de lipodistrofia. A lipoatrofia parece estar relacionada com índice de massa corpórea dentro do limite da normalidade. A lipo-hipertrofia esteve mais relacionada com IMC superiores aos valores normais. A medida da relação cintura/quadril mostrou ser menor em pacientes com lipoatrofia comparados com os pacientes com lipodistrofia mista em pacientes do sexo masculino. Entre as mulheres observamos relação cintura/quadril maior em pacientes com lipo-hipertrofia e lipodistrofia mista, embora estas diferenças não tenham sido significativas. A medida da circunferência abdominal foi maior entre os pacientes com lipo-hipertrofia e lipodistrofia mista mostrando risco aumentado nos dois grupos. No grupo de lipoatrofia a circunferência abdominal foi menor

tanto em homens quanto em mulheres. Os dados de pregas cutâneas foram significativamente maiores nos pacientes com lipo-hipertrofia. O grupo de lipoatrofia apresentou médias menores, consistente com sua condição clínica. Entre os pacientes com lipodistrofia mista não há diferenças na medida de pregas cutâneas.

Observamos em nosso estudo associação entre lipoatrofia e condição eutrófica. Os pacientes com lipo-hipertrofia e lipodistrofia mista não apresentam predominância significativa. Estes dados concordam com os encontrados por outros autores (GUIMARÃES *et al*, 2007; JAIME *et al*, 2004; HADIGAN *et al*, 2006).

Em nosso estudo não se observou hipercolesterolemia isolada, definida com LDL colesterol ≥ 160 , discordando com os resultados dos principais estudos analisados. O tipo de dislipidemia mais observado foi o HDL baixo, seguida por hipertrigliceridemia, concordantes com os encontrados na literatura (CARR *et al*, 1998; HADIGAN, *et al*, 2000; HOFSTEDE, *et al*, 2003; GUIMARÃES *et al*, 2007). Embora em nossa amostra não tenhamos encontrado hipercolesterolemia e hiperlipidemia mista, o perfil lipídico dos nossos pacientes ainda é bastante aterogênico, levando ao aumento do risco cardiovascular. Pacientes HIV sem evidência de tratamento ou alterações de lipodistrofia tendem a apresentar níveis de HDL colesterol mais baixos que a população sadia. Portanto, esta alteração pode não significar efeito de medicações anti-retrovirais ou alterações lipodistróficas, mas sim alterações da própria infecção viral.

As alterações hematológicas entre os tipos de lipodistrofia encontradas no presente estudo basicamente foram macrocitose com hipercromia, notadamente nos pacientes com lipodistrofia mista. A macrocitose é descrita em pacientes em uso de terapia anti-retroviral desde 1987 (RICHMAN *et al*, 1987), relacionada ao uso de AZT. Estudos de Geené *et al* (2000) mostram macrocitose em pacientes utilizando estavudina com aumento de até 40 vezes em relação aos pacientes que não a utilizaram, porém sem causar anemia. Romanelli *et al* (2002) descreve macrocitose em pacientes com uso de AZT e sua utilidade como marcador de adesão ao regime anti-retroviral com esta droga. Em nosso estudo não há justificativa para predomínio da macrocitose nos pacientes com lipodistrofia mista, visto que utilizam terapia anti-retroviral semelhantes aos demais grupos. Outros parâmetros de avaliação hematológica foram semelhantes nos diferentes tipos de lipodistrofia.

A avaliação de função renal, transaminases e dosagem de ácido úrico não mostraram diferenças entre os tipos de lipodistrofia.

A hiperglicemia foi relatada pela primeira vez em 1997 pelo FDA em 83 pacientes em uso de Inibidores de protease, sugerindo possível associação entre esta classe de medicamentos e distúrbios glicêmicos (LUMPKIN, 1997).

Em nosso estudo, a glicemia normal foi encontrada em aproximadamente 50% do total de pacientes. A prevalência total de diabetes melitus foi de 27,5%, valores semelhantes aos encontrados nos diversos

estudos (VIGOUROUX *et al*, 1999; THIEBAUT *et al*, 1999). Alterações da homeostase da glicose, manifestada pela glicemia de jejum alterada, intolerância à glicose e resistência insulínica representam importantes alterações metabólicas nos pacientes com lipodistrofia. Em nosso estudo não foi observado diferenças significativas entre os tipos de lipodistrofia com relação às variáveis de avaliação do metabolismo da glicose. Convém ressaltar, porém, que apesar de não atingir significância estatística devido ao tamanho amostral, nossos dados apontam a lipo-hipertrofia associada às variáveis de resistência à insulina (Insulina > 15 μ UI/mL, HOMA-IR e HOMA-IR > 3,2).

A avaliação hormonal demonstra 4 pacientes com alterações da função tireóidea, com 2 casos de hipotireoidismo subclínico, um caso de hipotireoidismo e um caso de hipertireoidismo. Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos. Alguns autores relatam prevalência de hipotireoidismo sub-clínico em pacientes em uso de terapia anti-retroviral, especialmente a estavudina (BELTRAN *et al*, 2003; MADEDDU *et al*, 2006). Outros não demonstram associação entre HIV doenças tireóideas (FONTES *et al*, 2003; MADGE *et al*, 2007).

Os níveis de cortisol e DHEA e a relação cortisol/DHEA não mostraram diferenças entre os diversos tipos de lipodistrofia. Estes dados são discordantes dos encontrados por Christeff *et al* (2000 e 2000) que correlacionaram gravidade da lipodistrofia e elevação dos lipídios com aumento da relação cortisol/DHEA. Renard *et al* (1999) também encontraram correlação

entre lipodistrofia e níveis elevados de cortisol sérico e urinário. Os níveis de prolactina não foram diferentes nos diversos tipos de lipodistrofia, concordantes com os dados da literatura (ANDERSEN *et al*, 2007).

Os níveis de testosterona em pacientes do sexo masculino não foram diferentes nos grupos de lipoatrofia e lipodistrofia mista, concordantes com Maher *et al* (2004), que não conseguiram demonstrar alterações nos níveis de testosterona em pacientes HIV com lipodistrofia, mesmo após suspensão de inibidores de protease. Guaroldi *et al* (2007) também não encontraram alterações nos níveis de testosterona em seus estudos de avaliação de disfunção sexual em homens com lipodistrofia. Os trabalhos de Andersen *et al* (2007) mostraram níveis de testosterona menores nos pacientes com lipodistrofia, quando comparados com pacientes sem lipodistrofia.

No presente estudo os níveis de estradiol foram dosados em pacientes HIV com lipodistrofia do sexo feminino. Observamos níveis normais nas pacientes com lipoatrofia e lipodistrofia mista. Em pacientes com lipohipertrofia observamos níveis elevados, porém não significativos. Estudos de Maher *et al* (2004) não mostraram alterações nos níveis de estradiol em pacientes com lipodistrofia. Andersen *et al* (2007) demonstraram níveis menores de estradiol em pacientes com lipodistrofia, podendo exercer papel na fisiopatologia da lipodistrofia.

A dosagem de FSH e LH bem como a relação FSH/LH não apresentou alterações significativas entre os tipos de lipodistrofia. Estes dados são concordantes com os encontrados em estudos prévios.

A osteopenia e osteoporose foram freqüentes em pacientes com lipodistrofia. Não houve predominância entre os tipos de lipodistrofia. Estes dados são concordantes com os encontrados na literatura. Em nosso estudo, o sexo masculino apresentou maior associação com a osteoporose. Os trabalhos de McDermott *et al* (2001) mostraram efeito de redução da densidade mineral óssea em pacientes HIV em uso de HAART do sexo masculino. Neste mesmo estudo o sexo feminino não apresentou alterações significativas na perda mineral óssea. Outros estudos também demonstraram osteopenia em homens relacionados a acidemia láctica assintomática relacionado ao ITRN (CARR *et al*, 2001). Mora *et al* (2001) também demonstraram alterações na densidade mineral óssea em crianças utilizando HAART. Powderly (2002) relata risco de osteopenia, osteoporose e necrose avascular em pacientes com longa exposição à HAART. Thomas e Dohert (2003) recomendaram que pacientes com conhecidos fatores de risco para osteoporose como idade avançada, baixo peso corporal e duração prolongada de HAART, devem ser investigados com densitometria óssea e outras causas de osteoporose e tratados de acordo com sua situação clínica. Amiel *et al* (2004) encontraram osteopenia e osteoporose em pacientes HIV independente do uso de HAART. Rosenthal e Falutz (2005) encontraram associação entre lipoatrofia e perda mineral óssea. Os nossos resultados, embora não mostrem significância estatística sugerem associação entre osteopenia/osteoporose e lipoatrofia.

A esteatose hepática foi encontrada em 43% dos pacientes estudados. Observamos predominância não significativa de esteatose em pacientes com lipo-hipertrofia. Estudos têm demonstrado alterações de resistência insulínica com esteatose hepática (SUTINEN *et al*, 2002; LEMOINE *et al*, 2006). A prevalência de esteatose hepática pode chegar a 56% dos casos. Estudos de Marks *et al* (2005) demonstraram que pacientes com lipodistrofia e hepatite C crônica apresentam fibrose hepática em estágio mais avançado. Lemoine *et al* (2006) demonstraram que pacientes com esteatose hepática apresentam super-expressão de SREBP-1 e fibrose com diminuição da expressão de PPAR γ 1 e PPAR γ 2, podendo contribuir para a patogênese da resistência à insulina em pacientes com lipodistrofia. Dados de Moreno-Torres *et al* (2007) demonstram aumento da frequência de esteatose hepática em pacientes com HIV em uso de inibidores de protease.

A síndrome metabólica foi encontrada em 37,5% dos pacientes com lipodistrofia e parece estar relacionada mais com lipo-hipertrofia. Estes dados sugerem aumento do risco cardiovascular neste grupo de pacientes. Samaras *et al* estudaram a prevalência da síndrome metabólica em pacientes HIV com uso de HAART, tendo encontrado prevalência de 14%, inferior ao encontrado em nosso estudo. Porém estes autores estudaram toda a população em uso de HAART, independente de apresentar ou não lipodistrofia. Desta forma, consideramos a prevalência de síndrome metabólica nos pacientes com lipodistrofia elevada, comparada com a população de HIV e da população geral.

6. CONCLUSÕES

A lipodistrofia representa uma entidade com amplo espectro clínico e associada a diversas alterações metabólicas.

A lipo-hipertrofia apresentou, em nosso estudo, forte associação com pacientes do sexo feminino. O sexo masculino parece ter menor risco de desenvolvimento deste tipo de lipodistrofia.

A dislipidemia foi a alteração metabólica mais freqüente neste grupo de pacientes, independente de tipo de lipodistrofia. Dentre as alterações lipídicas, a mais frequentemente encontrada foi o HDL baixo, que pode estar relacionado não somente à lipodistrofia, como também à própria infecção pelo HIV.

As alterações do metabolismo da glicose foram freqüentes nos pacientes estudados e a resistência insulínica pode estar relacionada com a lipo-hipertrofia.

A síndrome metabólica apresentou freqüência elevada em nossos pacientes com lipodistrofia. Existe possível associação entre a lipo-hipertrofia e síndrome metabólica.

Não foi encontrada, no presente estudo, associação entre tipos de lipodistrofia e alterações tireóideas, função gonadal, DHEA, cortisol e prolactina.

A osteopenia e osteoporose apresentaram associação com o sexo masculino, que tiveram maior risco de desenvolver estas alterações, no grupo de pacientes estudados.

Novos estudos abordando as diferentes formas de apresentação da lipodistrofia com diferentes fatores de risco são necessários para melhor elucidação desta doença.

REFERÊNCIAS

AMIEL, C.; OSTERTAG, A.; SLAMA, L.; BAUDOIN, C.; N'GUYEN, T.; LAJEUNIE, E.; NEIT-NGEILH, L.; ROZENBAUM, W.; DE VERNEJOUL, M.C. BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. **J Bone Miner Res.** v. 19, n. 3, p. 402-409, dec., 2003.

ANDERSEN, O.; PEDERSEN, S.B.; SVENSTRUP, B.; HANSEN, B.R.; PAULSEN, S.K.; RATHJE, G.S.; RICHELSEN, B.; NIELSEN, J.O.; MADSBAD, S.; IVERSEN, J.; HAUGAARD, S.B. Circulating sex hormones and gene expression of subcutaneous adipose tissue oestrogen and alpha-adrenergic receptors in HIV-lipodystrophy: implications for fat distribution. **Clin Endocrinol (Oxf).** v. 2, n. 67, p. 250-8, aug., 2007.

AYRES, M.; AYRES, JR, M.; AYRES, D.L.; SANTOS, A.S. **Bioestat – Aplicações estatísticas nas áreas de ciências biomédicas, versão 3.0.** Sociedade civil Mamirauá/MCT – CNPq, 2003.

BELTRAN, S.; LESCURE, F.X.; DESAILLOUD, R.; DOUADI, Y; SMAIL, A.; EL ESPER, I.; ARLOT, S.; SCHMIT, J.L.; THUYROID AND VIH GROUP. Increased prevalence of hypothyroidism among human immunodeficiency virus-infected patients: a need for screening. **Clin Infect Dis.** v. 37, n. 4, p. 579-583, 2003.

BHASIN, S. Effect of testosterone administration on fat distribution, insulin sensitivity, and atherosclerosis progression. **Clin Infect Dis.** v. 37, sup. 2, p. S142-9, 2003.

BIGLIA, A.; BLANCO, J.L.; MARTÍNEZ, E.; DOMINGO, P.; CASAMITJANA, R.; SAMBEAT, M.; MILINKOVIC, A.; GARCIA, M.; LAGUNO, M.; LEON, A.; LARROUSSE, M.; LONCA, M.; MALLOLAS, J.; GATELL, J.M. Gynecomastia among HIV-infected patients is associated with hypogonadism: a case-control study. **Clin Infect Dis.** v. 39, n. 10, p. 1514-1519, nov., 2004.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim epidemiológico AIDST**. Ano I n. 1, 48p.

BRASIL/MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV**. Brasília, abr., 2006.

BRITO, A.M; CASTILHO, E.A.; SZWARCOWALD, C.L. Aids e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. **Rev Soc Bras Med Tropical**. Brasil, v. 34, n. 2, p. 207-217, mar-abr, 2000.

CARR, A.; SAMARAS, K.; BURTON, S.; LAW, M.; FREUND, J.; CHISHOLM, D.J.; COOPER, D.A. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hiperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. **AIDS**. n. 12, p. F51-F58, 1998.

CARR, A.; MILLER, J.; EISMAN, J.A.; COOPER D.A. Osteopenia in HIV-infected men: association with asymptomatic lactic acidemia and lower weight pre-antiretroviral therapy. **AIDS**. v. 15, n. 6, p. 703-709, apr., 2001.

CHRISTEFF, N.; MELCHIOR, J.C.; DE TRUCHIS, P.; PERRONNE, C.; NUNEZ, E.A.; GOUGEON, M.L. Lipodystrophy defined by a clinical score in HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy: correlation between dyslipidaemia and steroid hormone alterations. **AIDS**., v. 13, n. 16, p. 2251-60, nov., 1999.

CHRSTEFF, N., NUNEZ, E.A.; GOUGEON, M.N. Changes in cortisol/DHEA ratio in HIV-infected men are related to immunological and metabolic perturbations leading to malnutrition and lipodystrophy. **Ann N Y Acad Sci**. v. 917, p. 962-970, 2000.

CHRISTEFF, N. et al. Longitudinal of HIV-1-associated lipodystrophy is correlated to serum cortisol:DHEA ratio and TNF-alpha. **Eur J Clin Invest.** v. 32, n. 10, p. 775-784, oct., 2002.

CURTIS, J.R.; SMITH, B.; WEAVER, M.; LANDERS, K.; LOPEZ-BEN, R.; RAPER, J.L.; SAAG, M.; VENKATARAMAN, R.; SAAG, K.G. Ethnic variations in the prevalence of metabolic bone disease among HIV-positive patients with lipodystrophy. **AIDS Res Hum Retroviruses.** v. 22, n. 2, p. 125-131, feb., 2006.

DABIS, F. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection: actaine cohort, France, 1999. **Clin Infect Dis** v 31, p. 1482-7, 2000.

FONTES, R.; VANGELOTI, A.; PIRES, M.L.; LIMA, M.B.; DIMETZ, T.; FAULHABER, M.; FARIA, R.JR.; MEIRELLES, R.M. Endocrine disorders in Brazilian patients with acquired immune deficiency syndrome. **Clin Infect Dis.** n. 37, suppl 2, p. S137-41, 2003.

GALLI, M.; COZZI-LEPRI, A.; RIDOLFO, A.L.; GERVASONI, C.; RAVASIO, L.; CORSICO, L.; GIANELLI, E.; VACCAREZZA, M.; VULLO, V.; CARGNEL, A.; MINOLI, L.; CORONADO, O.; GIACOMETTI, A.; ANTINORI, A.; ANTONUCCI, G.; D'ARMINIO MONFORTE, A.; MORONI M. Incidence of adipose tissue alterations in first-line antiretroviral therapy: the LipolCoNa Study. **Arch Intern Med.** v. 22, n. 162, p. 2621-8, dec., 2002.

GALLO, R.C.; MONTAGNIER, L. The discovery of HIV as the cause of Aids. **N Engl J med.** Massachusetts, v. 349, n. 2, p. 2283-2285, dec., 2003.

GARG, A. acquired and inherited lipodystrophies. **N Engl J med.** Massachusetts, v. 350, n. 12, p. 1220-34, mar., 2004.

GEENÉ, D.; SUDRE, P.; ANWAR, D.; GOEHRING, C.; SAAÏDIA, A.; HIRSCHL, B. Causes of macrocytosis in HIV-infected patients not treated with zidovudine. Swiss HIV Cohort Study. **J Infect.** v. 2, n. 40, p. 160-3, mar., 2000.

GRINSPOON, S.; CAAR, A. Cardiovascular risk and bod-fat abnormalities in HIV-infected adults. **N Engl J Med**, Massachusetts, v. 352, n. 1, p. 48-62, jan. 2005.

GRINSPOON, S.; CORCORAN, C.; STANLEY, T.; KATZNELSON, L.; KLIBANSKI, A. Effects of androgen administration in men with the aids wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Ann Intern Med**. 1998, n. 129, p. 18-26.

GUERRA, A.T.; VERAS, M.A.S.M.; RIBEIRO, A.F. Epidemiologia da Aids. *In*: VERONESI, R. **Tratado de Infectologia**. São Paulo, Atheneu, p. 88-97- 1997.

GUIMARÃES, M.M.; GRECO, D.B; DE O JÚNIOR, A.R.; PENIDO, M.G.; MACHADO, L.J. Distribuição da gordura corporal e perfis lipídico e glicêmico de pacientes infectados pelo HIV. **Arq Brás Endocrinol Metab**. v. 1, n. 51, feb., 2007.

HADIGAN, C.; CORCORAN, C.; PIECUCH, S.; RODRIGUEZ, W.; GRINSPOON, S. Hiperandrogenemia in human immunodeficiency vírus-infected women with the lipodystrophy syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 85, n. 10, p3544-3550, 2000.

HADIGAN, C.; KAMIN, D.; LIEBAU, J.; MAZZA, S.; BARROW, S.; TORRIANI, M.; RUBIN, R.; WEISE, S.; FISCHMAN, A.; GRINSPOON S. Depot-specific regulation of glucose uptake and insulin sensitivity in HIV-lipodystrophy. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. v. 2, n. 290, p. E289-98, feb., 2006.

HAUGAARD, S.B.; ANDERSEN, O.; DELA, F.; HOLST, J.J; STORGAARD, H.; FENGER, M.; IVERSEN J.; MADSBAD, S. Defective glucose and lipid metabolism in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy involve liver, muscle tissue and pancreatic β -cells. **European J of Endocrinology**. n. 152, p. 103-112, 2005.

HEATH, K.V.; CHAN, K.J.; SINGER, J.; O'SHAUGHNESSY, M.V.; MONTANER, J.S.; HOGG, R.S. Incidence of morphological and lipid abnormalities: gender and treatment differentials after initiation of first antiretroviral therapy. **Int J Epidemiol.** v. 5, n. 31, p. 1016-20, oct., 2002,

JAIME, P.C.; FLORINDO, A.A.; LATORRE, M.R.D.; BRASIL, B.G.; SANTOS, E.C.M.; SEGURADO, A.A.C. Prevalência de sobrepeso e obesidade abdominal em indivíduos portadores de HIV/AIDS, em uso de terapia anti-retroviral de alta potência. **Rev. Bras. Epidemiol.** v. 7, n. 1, 2004.

KOUTKIA, P.; MYLONAKIS, E.; LEVIN, R.M. Human vírus immunodeficiency and the thyroid. **Thyroid.** v. 12, n. 7, p. 577-582, jul., 2002.

KOUTKIA, P.; MEININGER, G.; CANAVAN, B.; BREU, J.; GRINSPOON, S. Metabolic regulation of growth hormone by free fatty acids, somatostatin, and ghrelin in HIV-lipodystrophy. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** v. 286, p. E296-E303, feb., 2004.

LEE, G.; GRUNFELD, C. AIDS endocrinopathies. *In*:GREENSPAN, F.S. & GARDNER, D.G. **Basic & Clinical Endocrinology.** McGraw-Hill Company, 7th ed. p. 893-901, 2004.

LEMOINE, M.; BARBU, V.; GIRARD, P.M.; KIM, M.; BASTARD, J.P.; WENDUM, D.; PAYE, F.; HOUSSET, C.; CAPEAU, J.; SERFATY, L. Altered hepatic expression of SREBP-1 and PPARgamma is associated with liver injury in insulin-resistant lipodystrophic HIV-infected patients. **AIDS.** v. 3, n. 20, p. 387-95, feb., 2006.

LEWI, D.S., TURCATO JR, G.; ACCETURI, C.; CASTELO-FILHO, A. & DIAZ, R. S. Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). *In*:PRADO, F.C.; RAMOS, J. & DO VALLE, J.R. **Atualização Terapêutica.** São Paulo, 20^a ed., Artes Médicas, p. 273-278, 2001.

LICHTENSTEIN, K.A. Redefining lipodystrophy syndrome: risks and impact on clinical decision making. **J Acquir Immune Defic Syndr.** v. 39, n. 4, p. 395-400, 2005.

LUMPKIN, M. **FDA Public Health Advisory: Report of diabetes and hyperglycemia in patients receiving protease inhibitors for treatment of human immunodeficiency virus (HIV).** Whashington, DC. US Government Printing Office, 1997.

MADEDDU, G.; SPANU, A., CHESSA, F., CALIA, G.M.; LOVIGU, C.; SOLINAS, P.; MANNAZZU, M.; FALCHI, A.; MURA, M.S.; MADEDDU G. Thyroid function in human immunodeficiency virus patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART): a longitudinal study. **Clin Endocrinol.** v. 64, n. 4, p. 375-383, apr., 2006.

MADGE, S.; SMITH, C.J.; LAMPE, F.C.; THOMAS, M.; JOHNSON, M.A.; YOULE, M.; VANDERPUMP, M. No association between HIV disease and its treatment and thyroid function. **HIV Med.** v. 1, n. 8, p. 22-7, jan., 2007.

MAHER, B.; LLOYD, J.; WILKINS, E.G.; FRASER, W.D.; BACK, D.; PARK, B.K.; PIRMOHAMED, M. Lipodystrophy in patients with HIV-1 infection: effect of stopping protease inhibitors on TNF-alpha and TNF-receptor levels, and on metabolic parameters. **1: Antivir Ther.** v. 6, n. 9, p. 879-87, dec., 2004.

MALLON, P.W., MILLER, J.; COOPER, D.A.; CARR, A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. **AIDS,** n. 17, p. 971-9, 2003.

MARKS, K.M.; PETROVIC, L.M.; TALAL, A.H.; MURRAY, M.P.; GULICK, R.M.; GLESBY, M.J. Histological findings and clinical characteristics associated with hepatic steatosis in patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus. **J Infect Dis.** v. 11, n. 192, p. 1943-9, dec.,01, 2005.

MCDERMOTT, A.Y.; SHEVITZ, A.; KNOX, T.; ROUBENOFF, R.; KEHAYIAS, J.; GORBACH, S. Effect of highly active antiretroviral therapy on fat, lean, and bone mass in HIV-seropositive men and women. **Am J Clin Nutr.** v. 5, n. 74, p. 679-86, nov., 2001.

MILLER, J.; CARR, A.; EMERY, S.; LAW, M.; MALLAL, S.; BAKER, D.; SMITH, D.; KALDOR, J.; COOPER, D.A. HIV lipodystrophy: prevalence, severity and correlates of risk in Australia. **HIV Med.** v. 3, n. 4, p. 293-301, jul., 2003.

MONTESORI, V.; PRESS, N.; HARRIS, M.; AKAGI, L.; MONTANER, J.S.G. Adverse effect of antiretroviral therapy for HIV infection (review synthese). **Canadian Med Association J.** v. 170, n.2, jan., 2004.

MORA, S.; SALA, N.; BRICALLI, D.; ZUIN, G.; CHIUMELLO, G.; VIGANÒ, A. Bone mineral loss through increased bone turnover in HIV-infected children treated with highly active antiretroviral therapy. **AIDS.** v. 15, n. 14, p. 1823-9, sep., 2001.

MORENO-TORRES, A.; DOMINGO, P.; PUJOL, J.; BLANCO-VACA, F.; ARROYO, J.A.; SAMBEAT MA. Liver triglyceride content in HIV-1-infected patients on combination antiretroviral therapy studied with ¹H-MR spectroscopy. **Antivir Ther.** v. 2, n. 12, p. 195-203, 2007.

NADLER, J. Aids – Etiopatogenia. In: VERONESI, R. **Tratado de Infectologia.** São Paulo, Atheneu, p. 83-86, 1997.

POWDERLY, W.G. Long-term exposure to lifelong therapies. **J Acquir Immune Defic Syndr.** v. 29, sup. 1, p. S28-40, feb., 2002.

RENARD, E.; FABRE, J.; PARIS, F.; REYNES, J.; BRINGER, J. Syndrome of body fat redistribution in HIV-1-infected patients: relationships to cortisol and catecholamines. **Clin Endocrinol (Oxf).** v. 2, n. 51, p. 223-30, aug., 1999.

RICHMAN, D.D.; FISCHL, M.A.; GRIECO, M.H.; GOTTLIEB, M.S.; VOLBERDING, P.A.; LASKIN, O.L.; LEEDOM, J.M.; GROOPMAN, J.E.; MILDVAN, D.; HIRSCH, M.S.; *et al.* The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. **N Engl J Med.** v. 4, n. 317, p. 192-7, jul., 23, 1987.

ROMANELLI, F.; EMPEY, K.; POMEROY, C. Macrocytosis as an indicator of medication (zidovudine) adherence in patients with HIV infection. **AIDS Patient Care STDS.** V. 9, n. 16, p. 405-11, sep., 2002.

ROSENTHALL, L.; FALUTZ, J. Bone mineral and soft-tissue changes in AIDS-associated lipodystrophy. **J Bone Miner Metab.** v. 1, n. 23, p. 53-7, 2005.

SAMARAS, K.; WAND, H.; LAW, M.; EMERY, S.; COOPER, D.; CARR A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. **Diabetes Care.** v. 1, n. 30, p. 113-9, jan., 2007.

SEPKOWITZ, K.A. Aids – the first 20 years. **N Engl J med.** Massachusetts, v. 344, n. 23, p. 1764-72, jun. 2001.

SUTINEN, J.; HÄKKINEN, A.M.; WESTERBACKA, J.; SEPPÄLÄ-LINDROOS, A.; VEHKAVAARA, S.; HALAVAARA, J.; JÄRVINEN, A.; RISTOLA, M.; YKI-JÄRVINEN, H. Increased fat accumulation in the liver in HIV-infected patients with antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. **AIDS.** v. 16, n. 16, p. 2183-93, nov., 08, 2002.

SWEET, D.E. Metabolic complication of antiretroviral therapy. **Topics in HIV Medicine.** v. 13, n. 2, p. 70-74, jun/jul, 2005.

TER HOFSTEDE, H.J.; BURGER, D.M.; KOOPMANS, P.P. Antiretroviral therapy in HIV patients: aspects of metabolic complications and mitochondrial toxicity. **Neth J Med.** v. 12, n. 61, p. 393-403, dec., 2003.

THIÉBAUT, R., DAUCOURT, V., MERCIÉ, P., EKOUEVI, D.K., MALVY, D., MORLAT, P., DUPON, M., NEAU, D., FARBOS, S., MARIMOUTOU, C., DABIS, F. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection: actaine cohort, France, 1999. **Clin Infect Dis** v 31, p. 1482-7, 2000.

THOMAS, J.; DOHERTY, S.M. HIV infection – a risk factor for osteoporosis. **J Acquir Immune Defic Syndr.** v. 33, n. 3, p. 281-291, feb., 2002.

THOMAS, J.; DOHERTY, S.M. HIV infection – a risk for osteoporosis. **J Acquir Immune Defic Syndr.** v 3, n. 133, p. 281-91, jul., 2003.

TIEN, P.C.; COLE, S.R.; WILLIAMS, C.M.; LI, R.; JUSTMAN, J.E.; COHEN, M.H.; YOUNG, M.; RUBIN, N.; AUGENBRAUN, M.; GRUNFELD C. Incidence of lipoatrophy and lipohypertrophy in the women's interagency HIV study. **J Acquir Immune Defic Syndr.** v. 5, n 34, p. 461-6, dec., 2003.

UNAIDS/WHO. **Aids Epidemic – December 2005.** 98p. dec. 2005.

VALENTE, A.M.M.; REIS, A.F.; MACHADO, D.M.; SUCCI, R.C.M.; CHACRA, A.R. Alterações metabólicas da síndrome lipodistrófica do HIV. **Arq. Bras. de endocrinol & metabologia**, São Paulo, v. 49, n. 6, dec. 2005.

VAN GRIENSVEN J, DE NAEYER L, MUSHI T, UBARIJORO S, GASHUMBA D, GAZILLE C, ZACHARIAH R. High prevalence of lipoatrophy among patients on stavudine-containing first-line antiretroviral therapy regimens in Rwanda. **Trans R Soc Trop Med Hyg.** v. 8, n 101, p. 793-8, aug., 2007.

VIGOUROUX, C.; GHARAKHANIAN, S.; SALHI, Y.; NGUYÊN, T.H.; ADDA, N.; ROZENBAUM, W.; CAPEAU, J. Adverse metabolic disorders during highly active antiretroviral treatments (HAART) of HIV disease. **Diabetes Metab.** v. 5, n. 25, p. 383-92, nov., 1999.

APENDICE

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
AValiação CLÍNICA E AMBULATORIAL
LIPODISTROFIA EM PACIENTES HIV-POSITIVO

1. IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____
Matrícula: _____ Sexo: () Fem () Masc Idade: _____ anos
Profissão: _____ Estado civil: _____
Procedência: _____

2. HISTÓRIA CLÍNICA:

• FATORES DE RISCO:

- () Tabagismo
- () Etilismo
- () Raça: _____
- () Diagnóstico de HIV: _____ Tempo de tratamento: _____
- () Medicação utilizada: _____
- () Antecedentes pessoais: _____
- () Diabetes
- () hipertensão arterial
- () Dislipidemia
- () Hepatite B
- () Hepatite C
- () Outros _____

- () Antecedentes familiares de Diabetes Mellitus
- () Antecedentes familiares de Hipertensão Arterial
- () Antecedentes familiares de Dislipidemia
- () Antecedentes familiares de eventos cardiovasculares: _____
- () Antecedentes familiares de eventos cerebrovasculares: _____
- () Uso de medicações que alteram os níveis lipídicos: _____

•
• MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:

- () Lipoatrofia facial
- () Lipoatrofia de membros
- () Lipohipertrofia visceral abdominal
- () Lipohipertrofia mamária
- () Lipohipertrofia dorso-cervical

3. EXAME FÍSICO:

• Inspeção geral:

- _____

- Medidas antropométricas:

Altura: _____ cm
 Peso: _____ kg
 IMC: _____
 Braço D: _____ cm
 Braço E: _____ cm
 Coxa E: _____ cm
 Coxa D: _____ cm
 Circ. Abdominal: _____ cm
 Cintura _____ Quadril _____
 Espessura da prega cutânea:
 Tríceps: _____ mm _____ %
 Bíceps: _____ mm _____ %
 Suprailíaca: _____ mm _____ %
 Subscapular: _____ mm _____ %
 Média: _____ mm

4. RESULTADOS DE EXAMES:

- Hemograma: Em: ____ / ____ / ____
 Hemácias _____ Hemoglobina _____
 Hematocrito: _____
 VCM _____ HCM _____ Leucócitos _____
 Plaquetas _____
 () CD4: _____
 () Carga viral: _____
 - Glicemia de jejum _____ : Em: ____ / ____ / ____
 - Colesterol: _____ Em: ____ / ____ / ____
 - Triglicerídeos: _____ Em: ____ / ____ / ____
 - LDL: _____ Em: ____ / ____ / ____
 - HDL: _____ Em: ____ / ____ / ____
 - TGO: _____ Em: ____ / ____ / ____
 - TGP: _____ Em: ____ / ____ / ____
 - Insulina basal: _____ Em: ____ / ____ / ____
 - DHEA _____ Em: ____ / ____ / ____
 - Curva glicêmica: _____ Em: ____ / ____ / ____
 - T4 livre: _____ Em: ____ / ____ / ____
 - TSH: _____ Em: ____ / ____ / ____
 - LH: _____ Em: ____ / ____ / ____
 - FSH: _____ Em: ____ / ____ / ____
 - Prolactina: _____ Em: ____ / ____ / ____
 - Testosterona: _____ Em: ____ / ____ / ____
 - Ácido úrico: _____ Em: ____ / ____ / ____
 - Uréia: _____ Em: ____ / ____ / ____
 - Creatinina: _____ Em: ____ / ____ / ____
 - Microalbuminúria: _____ Em: ____ / ____ / ____
 - Densitometria óssea: _____ Em: ____ / ____ / ____
- Eletrocardiograma: Em: ____ / ____ / ____

23. Ultrassonografia abdominal: Em: ____ / ____ / ____

24. CT abdome:

5. Documentação Iconográfica:

Foto 1 Data: ____ / ____ / ____

Foto 2 Data: ____ / ____ / ____

Foto 3 Data: ____ / ____ / ____

Foto 4 Data: ____ / ____ / ____

Data da avaliação: ____ / ____ / ____

Responsável: _____

Observações:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar de um estudo intitulado “ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS E METABÓLICAS EM PACIENTES HIV POSITIVOS COM LIPODISTROFIA”, que será realizado no Ambulatório de Lipodistrofia, Serviço de endocrinologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto.

Este estudo tem como objetivo avaliar as alterações hormonais e metabólicas dos paciente que tem diagnóstico de HIV que apresentam alterações da gordura corporal como: perda de gordura ou ganho de gordura.

Caso você concorde em participar do estudo, você será submetido a uma avaliação clínica, laboratorial e de imagem. Esta avaliação faz parte do protocolo de atendimento do ambulatório.

A avaliação clínica consiste em medidas de peso, da quantidade de gordura sob a pele, estatura, índice de massa corpórea, medidas de pressão arterial e avaliação de presença de outras doenças associadas.

A avaliação laboratorial consiste em dosagens de hormônios no sangue, função renal, alterações hepáticas (fígado), avaliação de glicemia e outros testes para detecção precoce do diabetes e dosagem de gorduras no sangue (colesterol, triglicerídeos).

Os exames de imagens consistem na realização de ultrassonografia de abdome com o objetivo de detecção de gordura no fígado, tomografia computadorizada de abdome com o objetivo de detecção de gordura no abdome e densitometria óssea para detecção de osteoporose.

Caso sejam detectadas alterações em quaisquer dos exames realizados, você será orientado sobre o tratamento, medicamentoso ou não, inclusive com acompanhamento de orientação nutricional.

Os exames a que você será submetido não gerarão nenhum custo adicional para você. Você não realizará nenhum exame invasivo durante o estudo e nem terá seu tratamento anti-retroviral modificado.

Os dados coletados a partir do exame clínico, laboratorial ou de imagens serão analisados em conjunto com os de outros pacientes, não sendo revelados seus dados de identificação individual. Os resultados do estudo serão publicados em revistas de divulgação médica científica e estará disponível caso você tenha interesse nas informações.

Em qualquer momento, você poderá solicitar a sua retirada do presente estudo sem qualquer prejuízo para seu tratamento.

Se você tiver dúvidas a respeito deste estudo, poderá tira-los durante o atendimento médico no ambulatório, às terças feiras no horário de 11:00 às 14:00, ou através do telefone de contato.

Dra. Rosana Libonati

Dr. Ernesto Yamano

Celular: (91) 9114-8102

Declaro que após a leitura e esclarecimentos dos objetivos do estudo, concordo em participar da pesquisa.

NOME DO PACIENTE

Data: ____ / ____ / ____

Dra. Rosana Libonati – Coordenadora da pesquisa

Dr. Ernesto Yoshihiro Seki Yamano
Pesquisador

ANEXO



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Protocolo: Nº067/2006-CEP/NMT
2. Projeto de Pesquisa: ALTERAÇÕES ENDOCRINAS E METABÓLICAS EM PACIENTES HIV POSITIVOS COM LIPODISTROFIA.
3. Pesquisador Responsável: Rosana Maria Fein Libonati
4. Instituição / Unidade: NMT/UFPA.
5. Data de Entrada: 12/10/2006.
6. Data do Parecer: 31/10/2006.

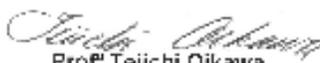
PARECER

O Comitê de Ética em Pesquisa do NMT/UFPA apreciou o protocolo em tela durante a reunião realizada no dia 31/10/2006. Considerando que, embora tenham sido atendidas as exigências da Resolução 196/96-CNS/MS, é importante acatar às seguintes recomendações:

- a) Faltou anexar os currículos dos pesquisadores.

Parecer: **APROVADO COM RECOMENDAÇÃO.**

Belém, 31 de outubro de 2006.


Prof^o Teiichi Oikawa
Coordenador do CEP-NMT/UFPA.