

LUIZ RODRIGO AUGUSTEMAK DE LIMA

**ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PARÂMETROS DA INFECÇÃO
PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES**

Florianópolis – SC
2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE DESPORTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PARÂMETROS DA INFECÇÃO
PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES

Luiz Rodrigo Augustemak de Lima

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre.

Orientadora:

Rosane Carla Rosendo da Silva, Prof^a. Dr^a.

Coorientadora:

Isabela de Carlos Back Giuliano, Prof^a. Dr^a.

Fevereiro, 2011

Catálogo na fonte pela Biblioteca Universitária
da
Universidade Federal de Santa Catarina

L732a Lima, Luiz Rodrigo Augustemak de
Análise da composição corporal e parâmetros da infecção
pelo vírus da imunodeficiência humana em crianças e
adolescentes [dissertação] / Luiz Rodrigo Augustemak de Lima ;
orientadora, Rosane Carla Rosendo da Silva. - Florianópolis,
SC, 2010.
181 p.: graf., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Desportos. Programa de Pós-Graduação
em Educação Física.

Inclui referências

1. Educação física. 2. HIV (Virus). 3. Crianças. 4.
Adolescentes. 5. Corpo - Composição. 6. Adiposidade. 7.
Músculo Esquelético. 8. Densidade óssea. I. Silva, Rosane
Carla Rosendo da. II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Educação Física. III. Título.

CDU 796

FICHA DE DEFESA

DEDICATÓRIA

*As crianças e adolescentes que vivem
com o vírus da imunodeficiência
humana, pelo aprendizado de vida e
resgate de valores. A bravura das suas
lutas serão sempre lembradas como
experiências exemplares frente ao
desconhecido e, por enquanto,
incurável.*

AGRADECIMENTO

À Deus, pela proteção e pelas oportunidades.

À minha família, pelo amor, educação e confiança. Em especial à Rosângela, Tereza e Luiz Henrique que foram incisivos em ensinar os valores da vida com seus sábios conselhos.

À minha mentora, Doutora Rosane Carla Rosendo da Silva, que conduziu esta passagem de forma exigente e compreensiva. Preocupada com o ensino e a sua propagação, demonstrou ser um exemplo de professora. Sem dúvida, a sua participação foi fundamental.

À minha coorientadora, Doutora Isabela de Carlos Back Giuliano, que proporcionou contribuições valiosas em discussões acadêmicas e pelo seu papel na articulação de parcerias para execução do trabalho.

Às Doutoras Maria de Fátima da Silva Duarte e Regina Célia de Menezes Succi, pelos subsídios consistentes ao trabalho, da qualificação à defesa.

À Andréia, Luciana e Elaine. Formaram uma equipe valiosa que cumpriu as tarefas de forma criteriosa e dedicada. A presença de cada uma contribuiu para a êxito deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal de Santa Catarina e todos os professores pela formação acadêmica.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES) pelo auxílio financeiro que contribuiu para a dedicação exclusiva à pós-graduação.

Às crianças e adolescentes e seus pais/responsáveis pela confiança e disponibilidade em participar do estudo.

À todo Hospital Infantil Joana de Gusmão, em especial ao Hospital Dia, Setor de Radiologia e Ambulatório de Cardiologia pela disponibilidade e suporte técnico no desenvolvimento do trabalho.

À Clínica Imagem pela parceria ao realizar os exames de densitometria e pela abordagem atenciosa e confortável aos pacientes.

À Doutora Telma Sakuno pelas avaliações radiológicas utilizadas neste trabalho.

Ao Doutor Erasmo Benicio S. de M. Trindade pelas discussões acadêmicas e todo o suporte relativo à nutrição desta população específica.

Ao Doutor Edio Luiz Petroski, pela oportunidade de trabalho e aprendizado junto ao grupo de pesquisa, e pela disponibilidade de instrumentos para execução do trabalho.

A todos os amigos do Núcleo de Pesquisa em Cineantropometria e Desempenho Humano (NUCIDH) e Núcleo de Pesquisa em Atividade Física (NUPAF) pelas contribuições acadêmicas e pessoais.

Aos amigos, Filipe & Luciana, Diego, Alber, Thiago pelos esforços em tornar confortável a estadia fora de casa e pela companhia em todos os momentos.

Aos amigos, Rodolfo, Henrique e Cassiano pela companhia na trajetória academia desde a graduação.

À Rosane, Kelly e Carmem, pelos cafés filosóficos. Em especial à Carmem pela oportunidade de iniciar os estudos sobre infecção pelo HIV.

A todos os colegas da pós-graduação de 2008 à 2010, pelas pertinentes discussões acadêmicas.

A todos que de maneira direta ou indireta contribuíram para execução desse trabalho.

RESUMO

ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PARÂMETROS DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Autor: Luiz Rodrigo Augustemak de Lima

Orientadora: Prof^a Dr^a. Rosane Carla Rosendo da Silva

Co-orientadora: Prof^a Dr^a. Isabela de Carlos Back Giuliano

A introdução da terapia antirretroviral combinada (*HAART*) promoveu um substancial aumento da expectativa de vida em crianças e adolescentes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Embora não haja um consenso na literatura, a *HAART* e a própria infecção parecem promover alterações deletérias na composição corporal (CC), tanto na massa óssea, quanto na gorda e na muscular. Esse estudo tem como objetivo avaliar a relação entre os componentes da CC e os parâmetros clínicos e laboratoriais da infecção pelo HIV adquirida por transmissão vertical, em crianças e adolescentes da Grande Florianópolis/SC. Trata-se de um estudo transversal, que investigou 51 crianças e adolescentes, com idades entre sete e 17 anos, sendo 26 do sexo masculino, com valores médios de massa corporal, estatura e idade de $39,9 \pm 12,6$ kg; $147,2 \pm 15,4$ cm e $12,5 \pm 2,7$ anos, respectivamente. Dobras cutâneas, perímetros corporais e a absorptometria radiológica de dupla energia foram utilizados para mensurar a CC. Os componentes da CC (densidade mineral óssea – DMO; conteúdo mineral ósseo – CMO; percentual de gordura corporal – %GC; massa livre de gordura – MLG) foram expressos em escores-z com base nos dados do *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*, tendo como ponto de corte de anormalidade o valor -2 dp. Nos prontuários médicos foram coletadas as informações, recentes e também retrospectivas de um período de quatro anos, de carga viral HIV RNA, linfócitos TCD4⁺ e TCD8⁺, tempo/tipo da terapia antirretroviral e sintomas clínicos de evolução. Foram avaliadas as variáveis de crescimento e desenvolvimento físico (maturação esquelética e sexual), atividade física, ingestão de nutrientes e fatores sócio-demográficos para permitir ajustes na variável dependente. Análises estatísticas descritivas e inferenciais (bi- e multivariadas)

foram realizadas, adotando-se um nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$). Encontrou-se escores-z médios negativos em todos os componentes da CC comparados ao NHANES, sendo $z\text{-DMO}_{\text{subtotal}}$ -1,22 dp, $z\text{-\%GC}$ -1,03 dp e $z\text{-MLG/estatura}^2$ -0,81 dp. Foram observadas prevalências de baixos escores para a massa óssea (16,7%), gorda (20,8%) e muscular (12,5%). Na massa óssea, o $z\text{-CMO}_{\text{subtotal/estatura}}$ apresentou uma relação positiva com o nadir do linfócito TCD4^+ ($r=0,32$, $p<0,05$), assim como, o $z\text{-DMO}_{\text{total}}$ demonstrou relação positiva com a mediana de linfócitos TCD8^+ ($r=0,38$, $p<0,05$). Sujeitos que utilizam inibidores de protease na *HAART* exibiram reduzido $z\text{-DMO}_{\text{total}}$ comparados aos que não utilizam (-1,28 vs -0,79 dp, $p<0,05$). Na massa gorda, o $z\text{-\%GC}$ esteve inversamente relacionado à mediana de linfócitos TCD4^+ e TCD8^+ ($r=0,33$ e $r=-0,32$, respectivamente, $p<0,05$). Crianças com sintomas clínicos mais graves da infecção demonstram reduzido $z\text{-\%GC}$ comparadas aos estágios menos graves (-1,73 vs -0,70 dp, $p<0,05$). Na massa muscular foi observada relação positiva entre o $z\text{-MLG/estatura}^2$ e o nadir de linfócitos TCD4^+ ($r=0,37$, $p<0,05$). Conclui-se que a preservação imunológica, associada à supressão viral e elevada atividade citotóxica está relacionada à preservação da massa óssea e muscular, além da redução na massa gorda. Com base nas alterações morfológicas observadas na infecção pelo HIV, torna-se necessário entender os mecanismos fisiológicos envolvidos. As investigações com delineamento longitudinal poderão confirmar a estabilidade dessas alterações na CC durante o processo de crescimento e desenvolvimento.

PALAVRAS-CHAVE: HIV; criança; adolescente; composição corporal; adiposidade; músculo esquelético; densidade óssea

ABSTRACT**ANALYSES OF BODY COMPOSITION AND PARAMETERS OF INFECTION
BY HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS IN CHILDREN AND
ADOLESCENTS**

Author: Luiz Rodrigo Augustemak de Lima
Advisor: Rosane Carla Rosendo da Silva, PhD
Co-Advisor: Isabela de Carlos Back Giuliano, PhD

Since the highly active antiretroviral therapy (*HAART*) was introduced, a substantial increase in life expectancy in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus (HIV) was observed. Although there is no consensus in the literature, both *HAART* and the HIV-infection promote deleterious changes in body composition in bone, fat and muscle components. This study aims to evaluate the relationship between the components of body composition and clinical and laboratory HIV-infection parameters in children and adolescents from Florianópolis/SC, who acquired HIV through vertical transmission. A cross-sectional study was conducted, using current and retrospective (4-year period) parameters of HIV-infection. We investigated 51 children and adolescents aged between seven and 17 years, 26 males and mean values of body mass, stature and age of 39.9 ± 12.6 kg; 147.2 ± 15.4 cm e 12.5 ± 2.7 years, respectively. Skinfolds, circumferences and dual-energy x-ray absorptiometry were used to measure body composition components. Bone Mineral Density (BMD), Bone Mineral Content (BMC), percent of body fat (%BF) and lean body mass (LBM) were presented in z-scores based on the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) data, using cut-off points of -2 sd for abnormal values. The information about viral load HIV RNA, lymphocyte TCD4⁺ and TCD8⁺, time/type of *HAART* and clinical symptoms of HIV-infection progression were collected from medical records. Physical growth and development (skeletal and sexual maturation), physical activity level, dietary nutrients were also assessed. Descriptive and inferential statistics (bivariate and multivariate) were performed. The multivariate analyses were adjusted for biological, socio-demographic and behavioral

variables, adopting significance level of 5% ($p \leq 0.05$). Negative z-scores were founded in all body composition components when compared to NHANES, as follows: z-BMD_{subtotal} -1,22 sd, z-BF% -1,03 sd and z-LBM/stature² -0,81 sd. Prevalence of low score was observed in 16.7%, 20.8% and 12.5% for bone, fat and muscle mass, respectively. In bone mass, z-BMC_{subtotal/stature} showed a positive relationship with the nadir lymphocyte TCD4⁺ ($r=0,32$), as while, z-BMD_{total} demonstrate a positive relationship with the median lymphocyte TCD8⁺ ($r=0,38$). Subjects using protease inhibitors in HAART exhibited reduced z-BMD_{total} compared to those who do not use (-1,28 vs -0,79). In fat mass, z-BF% was inversely related to median lymphocytes TCD4⁺ and TCD8⁺ ($r=0,33$ e $r=0,32$; respectively). Children with severe clinical symptoms of HIV-infection showed reduced z-BF% compared to those in less severe stages. In muscle mass, there was a positive relationship between z-LBM/stature² and nadir lymphocyte TCD4⁺ ($r=0,37$). We concluded that preserved immune function, associated with viral suppression and high cytotoxic activity, is related to the maintenance of bone and muscle mass, and decreased fat mass. Based on these findings in HIV infection, it is needed to find the physiological mechanisms which are involved in the observed morphological alterations. Investigations using the longitudinal design may confirm the stability of these body composition alterations during growth and development.

KEY-WORDS: HIV; child; adolescent; body composition; adiposity; skeletal muscle; bone density

ÍNDICE

Lista 1. Figuras	xvii
Lista 2. Tabelas	xviii
Lista 3. Abreviaturas e siglas	xxi
CAPÍTULO I	1
O PROBLEMA	1
Introdução	1
Justificativa	3
Objetivos do Estudo	7
Delimitação do Estudo	7
Definição de Termos	8
CAPÍTULO II	11
REVISÃO DA LITERATURA	11
A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana	11
Fracionamento da composição corporal e padrões do crescimento saudável na infância e adolescência	21
Alterações na composição corporal relacionadas ao HIV	24
CAPÍTULO III	33
MÉTODOS	33
Delineamento da Pesquisa	33
Aspectos Éticos	33
Sujeitos, Plano de Recrutamento e Elegibilidade	33
Variáveis do Estudo, Instrumentos de Medida e Padronizações ..	36
Coleta dos Dados	48
Tratamento Estatístico	49
CAPÍTULO IV	51
RESULTADOS E DISCUSSÃO	51
1. Características físicas, comportamentais e da infecção pelo HIV	51

2. Relação entre o conteúdo e densidade mineral óssea e os parâmetros da infecção pelo HIV	71
3. Relação entre a quantidade e distribuição da gordura corporal e os parâmetros da infecção pelo HIV.....	89
4. Relação entre a massa muscular esquelética e os parâmetros da infecção pelo HIV	103
SUMÁRIO E CONCLUSÕES.....	115
REFERÊNCIAS	119
ANEXOS	139
APÊNDICES.....	155

Lista 1. Figuras

- Figura 1.** Casos de infecção pelo HIV identificados no Brasil em crianças e adolescentes (1982 - 2009) (69). 19
- Figura 2.** Evolução da frequência de óbitos relacionados à infecção pelo HIV em crianças e adolescentes no período entre 1996 e 2007 (69). 20
- Figura 3.** Triagem, perdas e participantes do presente estudo, Florianópolis, 2010, Brasil. 35
- Figura 4.** Desenvolvimento físico (genitais e mamas) de crianças e adolescentes infectados pelo HIV e pares saudáveis (133), Florianópolis, 2010, Brasil. 63
- Figura 5.** Desenvolvimento físico (pêlos pubianos) de crianças e adolescentes infectados pelo HIV e pares saudáveis (133), Florianópolis, 2010, Brasil. 63
- Figura 6.** Escore-z médios do grupo em infectados pelo HIV, dos parâmetros da massa óssea específico para sexo, idade, cor/raça, Florianópolis, 2010, Brasil. 74
- Figura 7.** Categorias de $z\text{-DMO}_{\text{subtotal}}$, grupo inteiro e estratos por sexo e idade, Florianópolis, 2010, Brasil. 74
- Figura 8.** Categorias de $z\text{-}\%GC$, grupo inteiro e estratos pelo sexo e idade, Florianópolis, 2010, Brasil. 91
- Figura 9.** Categorias de $z\text{-MLG/estatura}^2$, grupo inteiro e estratos pelo sexo e idade, Florianópolis, 2010, Brasil. 105

Lista 2. Tabelas

- Tabela 1.** Erro técnico de medida intra-avaliador para variáveis antropométricas, Florianópolis, 2010, Brasil..... 41
- Tabela 2.** Coeficiente de correlação intraclasse para variáveis antropométricas, Florianópolis, 2010, Brasil..... 42
- Tabela 3.** Característica demográfica e econômica de crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil. 52
- Tabela 4.** Frequência absoluta e relativa das categorias de evolução clínica, imunossupressão, carga viral e regime de antirretrovirais em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil. 54
- Tabela 5.** Parâmetros imunológicos e virológicos de crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil. 56
- Tabela 6.** Nível de atividade física e aspectos selecionados de ingestão nutricional de crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil..... 58
- Tabela 7.** Características de crescimento, desenvolvimento físico e maturação esquelética de crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil. 60
- Tabela 8.** Frequência absoluta, média de idade e desvio-padrão nos estágios de maturação e sexual de crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil. 62
- Tabela 9.** Parâmetros da massa óssea de crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil. 73
- Tabela 10.** Análise de covariância do $z\text{-DMO}_{\text{total}}$ entre crianças e adolescentes que utilizam antirretroviral da classe de inibidores de protease no tratamento, Florianópolis, 2010, Brasil..... 77
- Tabela 11.** Modelos de regressão linear para predição das variações no $z\text{-CMO}_{\text{subtotal/estatura}}$ por meio do nadir do linfócito TCD4^+ , ajustado

por variáveis de confusão, em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.	79
Tabela 12. Modelos de regressão linear para predição das variações no $z\text{-DMO}_{\text{total}}$ para a idade por meio da mediana do linfócito TCD8^+ , ajustado por variáveis de confusão, em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.	80
Tabela 13. Modelo de regressão linear de melhor poder preditivo das variações no $z\text{-DMO}_{\text{subtotal}}$ em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.	81
Tabela 14. Parâmetros da gordura corporal de crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.	90
Tabela 15. Análise de covariância do $z\text{-\%GC}$ para menores de 13 anos com diferentes estágios de evolução dos sintomas clínicos da infecção pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.	93
Tabela 16. Modelos de regressão linear para predição das variações no $z\text{-\%GC}$ por meio da mediana do linfócito TCD8^+ , ajustado por variáveis de confusão, em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.	95
Tabela 17. Modelos de regressão linear para predição das variações no $z\text{-\%GC}$ por meio da mediana do linfócito TCD4^+ , ajustado por variáveis de confusão, em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.	96
Tabela 18. Modelo de regressão linear de melhor poder preditivo das variações no $z\text{-\%GC}$ em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.	97
Tabela 19. Massa muscular esquelética de crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.	104
Tabela 20. Modelos de regressão linear para predição das variações no $z\text{-MLG/estatura}^2$ por meio do nadir do linfócito TCD4^+ , ajustado por variáveis de confusão, em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.	108

Tabela 21. Modelo de regressão linear de melhor poder preditivo das variações no $z\text{-MLG}/\text{estatura}^2$ para idade em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil... 109

Lista 3. Abreviaturas e siglas

%GC	Percentual de Gordura Corporal
AIDS	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
AMB	Área Muscular do Braço
AZT	Zidovudina
CCI	Coefficiente de Correlação Intraclasse
CDC	Centers of Disease and Control
CMO	Conteúdo Mineral Ósseo
CV	Coefficiente de Variação
d4T	Estavudina
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DCab	Dobra Cutânea Abdominal
DCpan	Dobra Cutânea da Panturrilha
DCsub	Dobra Cutânea Subescapular
DCtr	Dobra Cutânea Tricipital
DMO	Densidade Mineral Óssea
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DXA	Absortometria Radiológica de Dupla Energia
ETM	Erro Técnico de Medida
GC	Gordura Corporal
GC _{total}	Gordura Corporal Total
GC _{tronco}	Gordura Corporal do Tronco
HAART	Highly Active Antirretroviral Therapy
HIJG	Hospital Infantil Joana de Gusmão
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IGF-1	Insulin-Like Growth Factor 1
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
ISCD	International Society for Clinical Densitometry
LPV/r	Lopinavir/Ritonavir
MG	Massa Gordura
MIGO	Massa Isenta de Gordura e Osso
MIGO _{apendicular}	Massa Isenta de Gordura e Osso do Esqueleto Apendicular
MIGO _{inferior}	Massa Isenta de Gordura e Osso dos Membros Inferiores

MIGO _{total}	Massa Isenta de Gordura e Osso Total
MLG	Massa Livre de Gordura
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NNRTI	Inibidores da Transcriptase reversa Não-Análogos de Nucleosídeos
NRTI	Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos
PI	Inibidores de Protease
RNA	Ácido Ribonucleico
RTEDC	Razão de Gordura Tronco/Extremidades
RTV	Ritonavir
TDF	Tenofovir
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
z-%GC	Escore z do Percentual de Gordura Corporal para a Idade
z-CMO _{subtotal}	Escore z do Conteúdo Mineral Ósseo Subtotal para a Idade
z-CMO _{subtotal/estatura}	Escore z do Conteúdo Mineral Ósseo Subtotal para a Estatura
z-DMO _{subtotal}	Escore z da Densidade Mineral Óssea Subtotal para a Idade
z-DMO _{subtotal/estatura}	Escore z da Densidade Mineral Óssea Subtotal para a Estatura
z-DMO _{total}	Escore z da Densidade Mineral Óssea Total para a Idade
z-MLG/estatura ²	Escore z da Massa Livre de Gordura para a Estatura

CAPÍTULO I O PROBLEMA

Introdução

O advento da terapia antirretroviral combinada (sigla em inglês, *HAART – Highly Active Antirretroviral Therapy*) alterou o curso natural da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), proporcionando maior expectativa de vida em indivíduos infectados (1, 2). Em vários países, as políticas de acesso aos antirretrovirais têm reduzido a incidência tanto da infecção pelo HIV por transmissão vertical, quanto a morte relacionada à síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) (3). Em todas as regiões do Brasil, a taxa de infecção pelo HIV adquirido por transmissão vertical foi reduzida com esta política, representando 10% dos casos esperados (4). O último boletim do ministério da saúde relata taxas inferiores (6,8%) que varia em função da região, sendo que em locais onde as medidas profiláticas foram implantadas as taxas foram reduzidas a menos de 2% (5).

No entanto, há uma enorme preocupação com dois milhões de crianças e adolescentes infectados em todo o mundo (3). Concomitante à maior expectativa de vida pela exposição prolongada à *HAART*, os efeitos colaterais desta medicação promovem complicações metabólicas, gerando um processo precoce, lento e progressivo de desenvolvimento de morbidades como lipodistrofia, dislipidemias, resistência à insulina e reduzida densidade/conteúdo mineral ósseo para idade (6). A literatura tem demonstrado que a infecção pelo HIV provoca efeitos deletérios no crescimento e desenvolvimento físico. Em geral, os infectados apresentam déficits de estatura e peso que tendem a aumentar com a idade (7), assim como atrasos na maturação sexual e esquelética (8-10).

A composição corporal alterada foi objeto de estudo em várias pesquisas que apontaram para um catabolismo preferencial da massa muscular esquelética (11-14). Após introdução da *HAART*, foi observada menor alteração da massa muscular, com aparente recuperação e manutenção aos níveis saudáveis (14-18).

A ampla variação nos depósitos de gordura corporal também foi marcada pela introdução da *HAART*, sendo que o foco dos estudos permanece na distribuição da gordura corporal. Praticamente, há um

consenso sobre a redução da gordura nas extremidades e o aumento excessivo na gordura central (14, 16, 17, 19). As alterações, avaliadas por meio da inspeção visual, caracterizam a síndrome de lipodistrofia e remetem à redistribuição da gordura corporal e estão associadas a alterações metabólicas (20-22). Nesse sentido, o excesso de gordura central é preocupante por estar associado à presença de dislipidemias e/ou resistência à insulina (23, 24).

A massa óssea ganhou notoriedade somente após evidências da reduzida densidade mineral óssea em adultos que utilizavam *HAART* (25). Os estudos transversais demonstram que crianças e adolescentes infectados pelo HIV apresentaram densidade e conteúdo mineral ósseo reduzido, quando comparados aos seus pares saudáveis (26-29), incluindo menores incrementos na massa óssea em um período de 12 meses (30). No entanto, dois estudos, um realizado com crianças virgens de tratamento antirretroviral (31), e outro que mensurou os parâmetros ósseos com diferentes técnicas (32), não encontraram alterações na massa óssea.

Em suma, os estudos de composição corporal em infectados pelo HIV indicam um quadro de redução da massa óssea e redução da gordura corporal das extremidades, com ou sem acúmulo de gordura na região central, e estabilidade da massa muscular. No entanto, a falta de consenso pode ser atribuída, pelo menos parcialmente, a (a) diferentes técnicas utilizadas na estimativa da composição corporal (antropometria, impedância bioelétrica e absorptometria radiológica de dupla energia); (b) a fatores de confusão na infecção pelo HIV, tais como: antirretrovirais inseridos na *HAART*, parâmetros clínicos e imunológicos de progressão da infecção, deficiências hormonais e infecções secundárias, e (c) fatores tradicionais como sexo, cor/raça, estágio pubertário, nível de atividade física e dieta.

Os parâmetros da evolução da infecção pelo HIV foram marginalmente investigados nos estudos de composição corporal, com poucos deles utilizando as medidas laboratoriais e sintomas clínicos na progressão do HIV. Recentemente, Chantry et al. (14) demonstraram que o aumento dos linfócitos TCD4⁺ está associado ao aprimoramento da massa muscular; assim como, Fontana et al. (12) apontaram que estágios mais avançados da infecção (B e C) estão relacionados a reduções na massa muscular, o que não foi observado no estudo posterior de Aldrovanti et al. (17). Quanto à massa óssea, estudos

relataram independência com a progressão da infecção (26, 30) ou relação apenas nos estágios avançados (B e C) (29). Na gordura corporal total (GC_{total}) ou regional, não foram observados efeitos da progressão da infecção pela avaliação dos sintomas clínicos (19); porém, foi encontrada a influência nos estágios mais avançados da infecção (17). Outro estudo observou que o acúmulo da gordura central estava relacionado à carga viral HIV RNA detectável (14).

Indicadores da progressão clínica como carga viral, contagem absoluta ou relativa de linfócitos $TCD4^+$ também foram utilizados em investigações de composição corporal. Dois estudos falharam em associar a carga viral e contagem de linfócitos $TCD4^+$ com a massa óssea (28, 29). A associação inversa entre massa muscular e carga viral foi sugerida na fase anterior à utilização da *HAART* (33). A distribuição da gordura corporal alterada foi observada nos infectados que apresentaram nadir (menor valor durante todo o tratamento do indivíduo) do linfócito $TCD4^+$ reduzido e pico de carga viral elevada (17), porém, outros estudos não observaram essa relação independente do parâmetro da infecção observado: percentual e/ou contagem absoluta de linfócito $TCD4^+$ e carga viral (19, 23).

Nesse sentido, após constatar divergências na literatura sobre alterações nos compartimentos da composição corporal e a sua relação com parâmetros da infecção pelo HIV, formulou-se o seguinte problema de pesquisa: **Alterações no compartimento ósseo, de gordura e muscular da composição corporal estão relacionadas aos parâmetros laboratoriais, aos sintomas clínicos, à imunossupressão, à carga viral e à terapia antirretroviral entre crianças e adolescentes infectados pelo HIV?**

Justificativa

Mesmo no período após o início da utilização da *HAART*, ainda é evidente um grande contingente de crianças e adolescentes nas categorias avançadas da infecção, com reduzidas contagens de linfócito $TCD4^+$ e carga viral elevada. Esse fato pode estar associado a uma resposta inadequada a *HAART* de natureza virológica, imunológica ou clínica que definem a falha terapêutica (34), a redução da adesão ao tratamento relacionada aos efeitos colaterais e administração dos

medicamentos (35), complicações no contexto sócio-cultural dos que vivem com HIV, resistência dos vírus à *HAART* e amplitude da cobertura de infectados pelo tratamento antirretroviral (3).

Indiscutivelmente, a grande fonte de informação sobre a composição corporal em crianças e adolescentes infectados pelo HIV tem origem em países desenvolvidos. No Brasil, são poucos os estudos que envolvem composição corporal nesse grupo. O estudo de Carvalho et al. (36) demonstra a capacidade do estado nutricional em predizer o risco de progressão da infecção pelo HIV em crianças com até cinco anos de idade. Outra pesquisa, realizada por Sarni et al. (37), identificou associação entre uso da *HAART* e a lipodistrofia clínica. Ainda foram conduzidas outras investigações na população pediátrica infectada pelo HIV. Moreno (38) realizou uma intervenção nutricional para verificar a melhoria nas funções imunológicas e no estado nutricional. Reis (39) desenvolveu um estudo a fim de relacionar o estado nutricional, por meio de análise da composição corporal e parâmetros bioquímicos, com o tempo e tipo de terapia antirretroviral. Recentemente, Ramalho (40) realizou uma pesquisa para verificar a associação entre parâmetros da composição corporal e do estado nutricional, com variáveis relacionadas à infecção e ao tratamento do HIV. Na literatura revisada não foram encontrados estudos nacionais que investigaram a massa óssea em crianças e adolescentes infectados pelo HIV. Os estudos supracitados que investigaram a massa gorda e massa muscular utilizaram estimativas de métodos duplamente indiretos, com exceção de um estudo de validação de equações para a estimativa da massa livre de gordura em pré-púberes (41).

Nesse sentido, há uma enorme necessidade de dados que representem as condições do cenário nacional. O presente estudo pretende contribuir com informações acerca de alterações na composição corporal, considerando as particularidades culturais e sócio-econômicas inseridas no contexto de um país em desenvolvimento. A falta de consenso da relação entre os parâmetros de evolução da infecção pelo HIV com alterações das massas óssea (26, 29, 30), gorda (17, 19, 23) e muscular (12, 17) impulsiona a realização de pesquisas com o objetivo de compreender melhor as alterações biológicas, de esclarecer os mecanismos envolvidos que podem melhor fundamentar intervenções interdisciplinares prevenindo futuros

agravos à saúde e de proporcionar maior qualidade de vida para crianças e adolescentes infectados.

Nessa mesma direção, é necessário enfatizar a atenção nos níveis adequados de massa óssea, gorda e muscular. Baixos níveis de minerais ósseos na infância e adolescência podem determinar risco aumentado de osteoporose no futuro, quadro que pode se agravar com a infecção pelo HIV (30, 42). A distribuição da gordura corporal pode levar a complicações metabólicas, quando inclui um acúmulo excessivo na região central (21, 23). Por outro lado, reservas adequadas do componente muscular proporcionam maior tempo de sobrevida em adultos infectados pelo HIV (43).

Objetivos do Estudo

Objetivo Geral

Avaliar a relação entre os componentes da composição corporal e os parâmetros clínicos e laboratoriais da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana adquirida por transmissão vertical em crianças e adolescentes da Grande Florianópolis/SC.

Objetivos Específicos

- a) Descrever o crescimento e desenvolvimento, níveis de atividade física e aspectos selecionados da nutrição de crianças e adolescentes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana adquirida por transmissão vertical.

- b) Verificar a relação entre os parâmetros da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana adquirida por transmissão vertical em crianças e adolescentes e:
 - o conteúdo e densidade mineral óssea.
 - a quantidade e a distribuição da gordura corporal.
 - a massa muscular esquelética.

Delimitação do Estudo

Essa pesquisa limita-se a investigar as questões supracitadas em crianças e adolescentes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana adquirida por transmissão vertical, na faixa etária entre sete a 17 anos, que recebem tratamento no Hospital Infantil Joana de Gusmão e que residem da Grande Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

Definição de Termos

Absortometria Radiológica de Dupla Energia: método indireto que avalia massa óssea, gorda e muscular pela atenuação de raios-x emitido pelo aparelho, as diferentes atenuações nestes tecidos refletem as suas propriedades de densidade e composição química. Os coeficientes de atenuação de raios-x dos tecidos são computados e, por meio de algoritmos, são derivados os valores de cada tecido (44).

Infecções oportunistas: Infecções que são mais frequentes ou mais severas por causa da imunossupressão em pessoas infectadas por HIV, é a principal causa de morbidade e mortalidade nessa população (45).

Infecção pelo HIV adquirido por transmissão vertical: Transmissão do HIV de mãe para o filho pode ocorrer durante a gestação, no parto ou pelo aleitamento materno. A transmissão é dependente de fatores virais, clínicos e imunológicos, comportamentais, obstétricos e do recém-nascido (46).

Linfócitos TCD4⁺: Células T auxiliares, que apresentam a glicoproteína de membrana CD4. Após a ativação da interação com o complexo antígeno-MHC as células T auxiliares se diferenciam em células efetoras que permitem/auxiliam a ativação de células T citotóxicas, anticorpos, macrófagos e outros tipos de células da resposta imune. Ocorre também a diferenciação em células de memória em vez de células efetoras (47).

Linfócitos TCD8⁺: Células T citotóxicas, que apresentam a glicoproteína de membrana CD8. Proliferam e diferenciam-se em linfócitos T citotóxicos ou em células de memória, geralmente linfócitos TCD8⁺, após o reconhecimento do complexo antígeno-MHC. Os linfócitos TCD8⁺ possuem capacidades líticas e eliminam as células alteradas (infectadas por vírus e células tumorais) (47, 48).

Síndrome da imunodeficiência adquirida: Fase avançada da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, caracterizada como imunodeficiência grave e por aparecimento de doenças oportunistas (49).

Terapia antirretroviral: Intervenção baseada em fármacos antirretrovirais que inibem o ciclo de replicação do HIV em pontos suscetíveis para entrada, bem como, integração e replicação na célula hospedeira. A combinação desses antirretrovirais parece ser melhor alternativa na supressão viral (50, 51). Em lactentes infectados é recomendado iniciar a terapia em antes de 12 meses de idade, independente de sintomatologia clínica e classificação imunológica ou carga viral. Em maiores de 12 meses de idade se recomenda o tratamento naqueles que estiverem nas categorias clínicas B ou C. Em sujeitos das categorias clínicas N ou A se considera a contagem de linfócitos TCD4⁺. No caso de ausência de imunossupressão, mas com carga viral acima de 100.000 cópias/mL, se considera a terapia (34).

Vírus da imunodeficiência humana: Retrovírus agente responsável pela etiologia da síndrome da imunodeficiência adquirida. Os retrovírus possuem sua informação genética na forma de RNA e necessitam de enzimas para a transcrição reversa do DNA, integração ao DNA cromossomal do hospedeiro e a clivagem em proteínas virais. A glicoproteína do envelope (gp120) possui alta afinidade ao CD4 encontrado na superfície de monócitos, macrófagos, células dendríticas e linfócitos TCD4⁺ (50, 51).

CAPÍTULO II REVISÃO DA LITERATURA

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

Em 1983, foi identificado o vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1), isolado de uma amostra de linfonodo cervical de um indivíduo que apresentava sintomas da síndrome da imunodeficiência adquirida (sigla em inglês, AIDS) (52). Posteriormente, foi descrita outra cepa, o HIV-2, sendo menos virulenta que o HIV-1 (51). Todas as inferências relacionadas ao HIV, nessa revisão, serão limitadas ao HIV-1. Considerado o agente etiológico da AIDS, este retrovírus pertence ao subgrupo das lentiviruses, tem a característica de apresentar, mais frequentemente, sintomas graves após um longo período da infecção inicial (51).

O ciclo de replicação do HIV, inicialmente, ocorre pela alta afinidade entre a sua glicoproteína de membrana, gp120, e o receptor CD4 encontrado na membrana de monócitos, macrófagos, células dendríticas e linfócitos TCD4⁺. A alta afinidade pelo receptor torna estas células os principais alvos para o HIV. No entanto, para a entrada do vírus nas células hospedeiras é necessária a ligação auxiliar dos receptores de quimiocina CXCR4 e CCR5, em linfócitos T e monócitos/macrófagos, respectivamente. A partir da fusão do envelope viral com a membrana da célula hospedeira, o genoma de RNA viral é transcrito reversamente (pela ação da enzima transcriptase reversa) e uma cópia do DNA (pró-viral) se integra ao genoma da célula hospedeira (por ação da enzima integrase). O pró-vírus é transcrito e vários RNA mensageiros virais são processados e traduzidos em proteínas virais (ação da enzima protease viral) que, juntamente com uma cópia do genoma RNA, são usadas para formar novas partículas virais. A liberação dessas partículas pelos linfócitos TCD4⁺ infectados frequentemente promove ruptura desta célula. Entretanto, esta liberação não ocorre em macrófagos e células dendríticas. Estas células servem como reservatórios e transporte para outras partes do organismo, especialmente o tecido linfonóide e o sistema nervoso central (50, 51, 53, 54).

O risco de transmissão do HIV existe com o contato do sangue, sêmen e secreções vaginais de uma pessoa infectada. A transmissão é possível quando esse material biológico contendo HIV entra no organismo por meio de intercuro hetero ou homossexual, pelo recebimento de sangue ou hemoderivados infectados, e de mãe para filho (50). Esta última, denominada transmissão vertical, pode ocorrer durante a gravidez, no parto ou pelo aleitamento materno. Sabe-se que a transmissão vertical é mediada por diversos fatores que tornam a situação mais complexa: fatores virais (elevada carga viral), fatores clínicos e imunológicos (presença de doenças oportunistas, coinfeções, baixa contagem de linfócitos TCD4⁺), fatores comportamentais (uso de drogas ilícitas e práticas sexuais desprotegidas), fatores obstétricos (procedimentos invasivos durante a gestação e fatores associados ao trabalho de parto), fatores relacionados ao recém-nascido (prematuridade e baixo peso) e fatores relacionados ao aleitamento materno (46).

Tradicionalmente, o curso natural da infecção pelo HIV foi descrito em adultos, consistindo em um processo multifásico. Inicialmente existe uma fase aguda, onde os vírus infectam uma enorme quantidade de linfócitos TCD4⁺ e rapidamente se multiplicam, elevando o número de cópias de RNA no plasma. A alta concentração de cópias do vírus espalha-se pelos órgãos do corpo, especialmente em órgãos linfóides. Duas a quatro semanas após a exposição inicial ao vírus, o sistema imunológico suprime a carga viral HIV RNA com altas concentrações de linfócitos TCD8⁺ e anticorpos, quando ocorre um restabelecimento dos linfócitos TCD4⁺. O vírus passa por um período de “latência clínica”, quando os indivíduos infectados pelo HIV estão livres dos sintomas. Porém, a multiplicação do vírus continua nos órgãos linfóides inicialmente infectados levando a um colapso no sistema imunológico, pois o organismo fica incapaz de se defender de infecções comuns. Nessa fase, ocorre um aumento da carga viral e concomitante redução dos linfócitos TCD4⁺. O infectado pelo HIV desenvolve sintomas indicativos de AIDS e torna-se vulnerável a infecções oportunistas que podem levá-lo ao óbito (54, 55).

Alguns estudos se propuseram a investigar o curso natural da infecção pelo HIV adquirida por transmissão vertical e identificaram padrões um pouco diferentes daqueles observados em adultos, especialmente na fase inicial, pois em crianças ocorre uma resposta

bimodal à infecção. Um estudo prospectivo avaliou a mortalidade e morbidade de crianças infectadas pelo HIV (56), que estavam inseridas em um ambiente de recursos limitados de um país em desenvolvimento. Investigando o curso natural da infecção na amostra em questão, a probabilidade de morte de uma criança infectada pelo HIV foi de 0,26 em seu primeiro ano de idade; de 0,45 aos dois anos de idade; e de 0,62 aos cinco anos de idade. A mediana da duração da infecção sem a presença de AIDS foi de 13,9 meses a partir da contaminação. Durante cinco anos de desenvolvimento do estudo, 52% (28 casos) das crianças infectadas faleceram.

Shearer et al. (57) avaliaram prospectivamente 106 lactentes infectados pelo HIV e observaram uma ampla variação da concentração de RNA do HIV no plasma. Ao nascer, a mediana da carga viral foi abaixo dos limites de detecção (<400 cópias/mL), porém a carga viral aumentou de maneira pronunciada nos dois primeiros meses de idade, com valores de 318.000 e 256.000 cópias/mL, respectivamente. A carga viral gradualmente declinou para 34.000 cópias/mL aos 24 meses de idade (aproximadamente o decréscimo de 1 \log_{10} do número de cópias/mL). As medianas de carga viral foram superiores no grupo que teve infecção precoce (transmissão intra-uterina) quando comparadas às do grupo com infecção tardia (transmissão periparto) e continuavam superiores até o primeiro mês de idade; posteriormente os grupos apresentaram valores similares. Os autores identificaram dois padrões diferentes de progressão da infecção: lactentes com progressão rápida (média de 330.000 cópias/mL) apresentavam viremia superior ao grupo com progressão lenta (média de 158.000 cópias/mL) em todas as medidas ao longo de 24 meses.

Em relação à progressão da infecção pelo HIV, Rubini (58) destacou que a maioria das crianças evoluiu com progressão intermediária da infecção. Aquelas que possuem uma progressão rápida, em geral, foram infectados na vida intra-uterina e apresentam um comprometimento importante do timo. Elas também apresentam depleção rápida de linfócitos TCD4⁺ e manifestações clínicas graves, antes de um ano de idade. Ainda existem aqueles infectados com progressão lenta, nos quais não se observa depleção significativa nos linfócitos TCD4⁺ ou manifestações dos sintomas da AIDS por oito ou mais anos após a infecção; esses indivíduos provavelmente possuem

características genéticas que atribuem maior resistência ao HIV e/ou foram infectados por cepas virais de baixa virulência.

Diversos estudos demonstraram a eficácia e segurança da terapia antirretroviral na redução da mortalidade e da progressão da infecção pelo HIV (1, 2, 59). Assim, os objetivos da terapia antirretroviral em crianças são: a) reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida, b) assegurar crescimento e desenvolvimento adequados, c) preservar, melhorar ou reconstituir as funções imunológicas, reduzindo as infecções oportunistas e d) proporcionar supressão máxima e prolongada da replicação do HIV, reduzindo o risco de resistência aos antirretrovirais concomitante à menor toxicidade (34).

Inicialmente, a terapia antirretroviral era administrada em monoterapia pela disponibilidade única de Zidovudina (AZT), um fármaco da classe dos inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (sigla em inglês, NRTI). Posteriormente foram desenvolvidos fármacos com mecanismos alternativos na inibição da replicação viral, como os inibidores de protease (sigla em inglês, PI) e inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo (sigla em inglês, NNRTI). A combinação desses antirretrovirais formou a terapia dupla e tripla, e demonstrou eficácia terapêutica na supressão viral, reconstituição imunológica, retardo na progressão da doença e aumento na taxa de sobrevivência, sendo sugerida no tratamento da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes (34, 60-62). Em síntese, ambos NRTI e NNRTI inibem a ação da transcriptase reversa, impedindo que o HIV use essa enzima para fazer cópias de DNA a partir do seu RNA. Os PI impedem a replicação viral inibindo a enzima protease, usada pelo HIV para gerar novas partículas virais. O esquema preferencial na *HAART* utiliza dois NRTI e um NNRTI, entretanto, um esquema alternativo é a substituição do NNRTI por um PI e, em casos especiais, ao esquema triplo de NRTI (34, 62).

Um estudo pediátrico de base populacional apontou para a efetividade da *HAART*, em esquema com dois ou três fármacos, que reduziu o risco de morte entre 30% e 70%, respectivamente, quando comparados ao resultado em crianças que faziam uso de antirretrovirais em regime de monoterapia (1). Corroborando a efetividade da *HAART*, que inclui PI, Gortmaker et al. (2) verificaram uma redução de 67% no risco de morte ao longo de quatro anos. A

mortalidade reduziu progressivamente de 5,3% em 1996 para 2,1% em 1997; e de 0,9% em 1998 para 0,7% em 1999 (2).

Embora reduza a mortalidade dos indivíduos infectados, a *HAART* possui diversos efeitos colaterais, dificultando a identificação dos efeitos adversos da própria infecção pelo HIV. A *HAART* causa efeito tóxico e promove complicações hematológicas, disfunção mitocondrial, reações alérgicas e anormalidades metabólicas (63). Esses efeitos adversos podem variar de acordo com a severidade da infecção e são comumente relacionados a determinados antirretrovirais ou classes de antirretrovirais (63). No contexto pediátrico, McComsey & Leonard (6) relataram que as complicações metabólicas mais comuns são a redistribuição da gordura corporal, as doenças cardiovasculares, as dislipidemias, a resistência à insulina, as complicações ósseas e a toxicidade mitocondrial.

Por um lado, há necessidade da utilização precoce da terapia antirretroviral por crianças e adolescentes infectados pelo HIV, no sentido de impedir a progressão da infecção por meio da supressão viral e manutenção da função imunológica. Por outro, o uso desses medicamentos a longo prazo promove alterações metabólicas e morfológicas significativas.

Mesmo após o advento da *HAART*, McCloskey et al. (64) demonstraram que crianças e adolescentes infectados pelo HIV, com supressão viral e boa resposta imunológica, apresentaram falhas em sinalizações imunológicas, além de elevada apoptose de linfócitos TCD4⁺, apesar de uma proliferação linfocitária semelhante aos pares saudáveis. Os autores complementam que a normalização completa das funções linfocitárias pode ser um objetivo fora da realidade. Apesar dessas observações, outras pesquisas demonstraram uma reconstituição imunológica em crianças e adolescentes com imunodepressão moderada/grave após introdução da *HAART* no período de um a três anos (65, 66). Em parte, a reconstituição é atribuída a uma compensação na proliferação linfocitária por meio da timopoiese elevada.

Para o monitoramento dos pacientes, o *Centers of Disease and Control* (CDC) estabeleceram critérios de classificação da infecção pelo HIV para adolescentes (maiores de 13 anos) e adultos (67), e também para crianças (68). O sistema de classificação reflete o estágio da doença pela infecção, de acordo com três parâmetros: a) estado de

infecção; b) estado clínico; e c) estado imunológico; sendo mutuamente exclusivas as categorias. Uma vez o indivíduo classificado em determinado estágio, não pode ser reclassificado em uma categoria menos grave.

O estado de infecção, ou seja, a presença do HIV, deve ser confirmada por testes específicos realizados em duas diferentes determinações. No entanto, algumas crianças desenvolvem graves condições clínicas antes mesmo do estado de infecção estar suficientemente estabelecido (68). O estado clínico é classificado em quatro categorias, baseado em sinais/sintomas ou diagnósticos relacionados à infecção pelo HIV, apresentado no Quadro 1, para crianças com idade abaixo de 13 anos de idade.

Quadro 1. Classificação pediátrica da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)[†]

Categorias imunológicas	Categorias Clínicas			
	N: Sem sinais/sintomas clínicos	A: Sinais leves/sintomas clínicos	B: Sinais moderados/sintomas clínicos*	C: Sinais severos/sintomas clínicos*
1: Sem evidência de imunossupressão	N1	A1	B1	C1
2: Evidência de imunossupressão moderada	N2	A2	B2	C2
3: Imunossupressão severa	N3	A3	B3	C3

* Ambas categorias C e pneumonia linfóide intersticial na Categoria B são relatados para o departamento de saúde local e estadual como síndrome de imunodeficiência adquirida.

[†] Adaptado dos *Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age* (68).

O estado imunológico é classificado baseado na contagem percentual dos linfócitos TCD4⁺ relativa ao percentual de linfócitos totais, sendo o sistema baseado em três categorias imunológicas

específicas para idade: 1 – Não há evidência de supressão ($\geq 25\%$), 2 – Evidência de moderada supressão (15–25%) e 3 – Evidência de severa supressão ($< 15\%$). Uma única classificação da infecção pelo HIV surge a partir de parâmetros clínicos e imunológicos utilizados em conjunto. A classificação geral da infecção pelo HIV em crianças pode ser visualizada no Quadro 1.

O sistema de classificação da infecção pelo HIV é utilizado para monitorar as alterações clínicas e imunológicas dos pacientes, e para estabelecer o início e as respostas à terapia antirretroviral. Recentemente, o CDC atualizou o sistema de classificação para adolescentes e adultos, sendo que os parâmetros de estado imunológico e sintomas clínicos foram mesclados e estruturados em quatro estágios (Quadro 2) (67).

Quadro 2. Classificação da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em adolescentes e adultos*

Estágios	Evidência Laboratorial**	Evidência Clínica
Estágio 1	Confirmação laboratorial da infecção pelo HIV <u>e</u> Contagem de Linfócitos TCD4 ⁺ ≥ 500 células/μL ou Percentual de Linfócitos TCD4 ⁺ ≥ 29%	Não é necessária (exceto condição que defina AIDS)
Estágio 2	Confirmação laboratorial da infecção pelo HIV <u>e</u> Contagem de Linfócitos TCD4 ⁺ de 200-499 células/μL ou Percentual de Linfócitos TCD4 ⁺ de 14-28%	Não é necessária (exceto condição que defina AIDS)
Estágio 3 (AIDS)	Confirmação laboratorial da infecção pelo HIV <u>e</u> Contagem de Linfócitos TCD4 ⁺ < 200 células/μL ou Percentual de Linfócitos TCD4 ⁺ < 14% [†]	<u>ou</u> documentação sobre condições que definam AIDS (com confirmação laboratorial da infecção pelo HIV) [†]
Estágio Desconhecido [§]	Confirmação laboratorial da infecção pelo HIV <u>e</u> Ausência de informação sobre contagem ou percentual de Linfócitos TCD4 ⁺	<u>e</u> ausência de informação sobre condições que definam AIDS

* Adaptado do *Centers for Disease Control and Prevention. 2008 Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years* (67).

** A percentagem de Linfócitos TCD4⁺ é em relação ao total de linfócitos. Se a contagem e percentagem de linfócitos TCD4⁺ não correspondem ao mesmo estágio de infecção pelo HIV, selecione o estágio mais grave.

[†] A documentação das condições que definem AIDS substitui uma contagem de Linfócitos TCD4⁺ >200 células/μL e uma percentagem do total de Linfócitos TCD4⁺ >14%. Métodos de diagnóstico definitivo para essas condições estão disponíveis no Apêndice C do documento de 1993 no sistema revisado de classificação (CDC, 1994 – adultos e adolescentes) e expandiu a definição de caso de vigilância da AIDS e do *National Notifiable Diseases Surveillance System*.

[§] Embora os casos sem informação sobre a contagem ou percentagem de linfócitos TCD4⁺ ou com as condições que definem a presença de AIDS podem ser classificados como estágio desconhecido, todos os esforços devem ser feitos para relatar a contagem ou percentagem de linfócitos TCD4⁺ e as condições que definem AIDS no momento do diagnóstico. Contagem adicional ou percentagem de linfócitos TCD4⁺ e qualquer condição que defina AIDS pode ser relatada como recomendada.

Na perspectiva epidemiológica, a *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS) (3) apresenta, em seu último relatório, uma estimativa de pessoas infectadas pelo HIV em todo o mundo (33,2 milhões; IC: 30,6–36,1 milhões), sendo que crianças infectadas menores de 15 anos representam uma parcela de dois milhões (IC: 1,9–2,3 milhões). Foi observada uma redução de novas infecções anuais, especialmente, em alguns países da Ásia, África Subsaariana e América Latina. Em geral, o número de novas infecções anuais diminuiu de 3,0 milhões em 2001 para 2,7 milhões em 2007 (IC: 2,6–3,5 milhões e 2,2–3,2 milhões, respectivamente). A população jovem (15-24 anos) corresponde a 45% das novas infecções anuais, enquanto que 370.000 crianças abaixo de 15 anos foram infectadas pelo HIV no ano de 2007, em todo o mundo.

No Brasil, estima-se que 730.000 (IC: 600.000–890.000) adultos e crianças vivem com o HIV (3). O Banco de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS) permite constatar o aumento do número de casos até 2002 e posterior declínio até 2009. A Figura 1 apresenta casos de infecção pelo HIV no Brasil. Existiam 29.914 crianças infectadas pelo HIV até metade de 2009, sendo 56,7% menores de 10 anos e as demais com idade entre 10 e 19 anos (69).

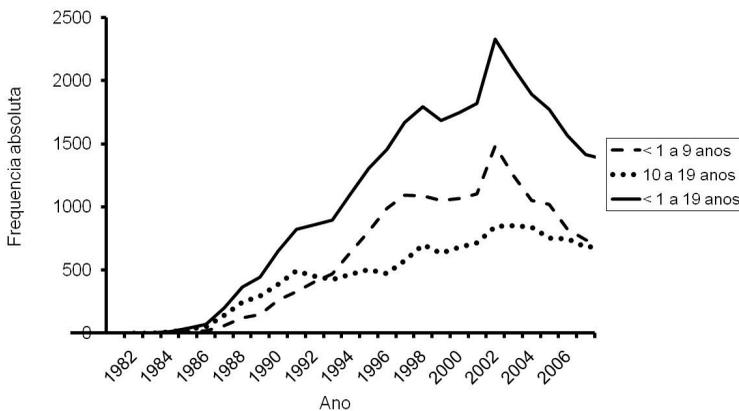


Figura 1. Casos de infecção pelo HIV identificados no Brasil em crianças e adolescentes (1982 - 2009) (69).

Estima-se que 90% das crianças que vivem com o HIV foram infectadas pela via de transmissão vertical (3). A taxa de infecção pelo HIV adquirido por esta via é variável de acordo com as regiões do mundo, sendo mais alta em países africanos (30 a 40%) quando comparados a países da América do Norte e Europa (15 a 29%). O Brasil realizou esforços reconhecidos na redução da transmissão sexual do HIV e no diagnóstico precoce de gestantes infectadas, diminuindo, conseqüentemente, novas infecções pelo HIV adquirido por meio da transmissão vertical (4, 70). Apesar do constatado declínio na taxa de transmissão ao longo dos anos, com estimativas de 3,6% no ano de 2002 (4), ainda existe um grande número de mulheres infectadas pelo HIV, e como muitas delas desconhecem esse fato, podem transmitir o vírus para seu filho. durante o período gestacional, no parto ou no aleitamento materno (71).

A infecção pelo HIV levou a óbito por causas relacionadas à AIDS, em 2007, 270.000 crianças menores de 15 anos, sendo que 90% eram de países da África Subsaariana (3). No Brasil, os dados disponíveis pelo DATASUS até 2007 demonstram redução da mortalidade a partir de 1996 (Figura 2) (69), seguindo tendência observada em países desenvolvidos (3). Essa redução na taxa da mortalidade, em termos globais, é um reflexo no sucesso da ampliação ao acesso à terapia antirretroviral, especialmente em ambientes com recursos limitados (3).

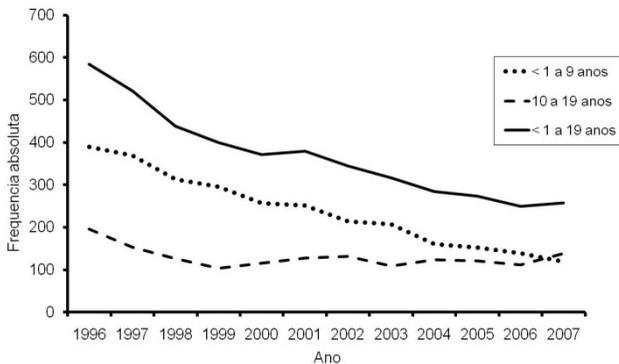


Figura 2. Evolução da frequência de óbitos relacionados à infecção pelo HIV em crianças e adolescentes no período entre 1996 e 2007 (69).

Fracionamento da composição corporal e padrões do crescimento saudável na infância e adolescência

O estudo da composição corporal busca quantificar e dividir os principais componentes da massa corporal, baseado no pressuposto de que a medida do peso é insuficiente para prover detalhes sobre alterações nos tecidos corporais. Forbes (72) aponta que um importante avanço conceitual na área da composição corporal ocorreu com a afirmação de que a composição tecidual é melhor expressa em análises “livre de gordura”, o que fundamenta vários métodos utilizados para quantificar a composição corporal, baseados no fracionamento do corpo em dois componentes: massa gorda (MG) e massa livre de gordura (MLG).

Os estudos sobre composição corporal iniciaram com relatos em cadáveres e indicaram que alterações no peso dos órgãos de adultos jovens não afetam as constantes químicas e moleculares do corpo (44). O modelo clássico de fracionamento da composição corporal divide-se em dois componentes, MG e MLG, sendo que, nesse último componente, está incluído todos os outros tecidos isentos de gordura (44, 73). Esse modelo de fracionamento assume a limitação de que os valores de densidade e hidratação observadas “in vitro”, em adultos jovens e saudáveis, são constantes. Exatamente por essa limitação, investigações da composição corporal em grupos que apresentem significativa variabilidade das constantes de MG e MLG (crianças e adolescentes, idosos, gestantes e portadores de diversas doenças) devem utilizar modelos de fracionamento que detalhem melhor o componente da MLG, ainda mais quando o objetivo é obter informações do componente muscular (44, 73).

Durante o crescimento, a contribuição de água corporal total para a massa corporal diminui, enquanto que as concentrações relativas de proteínas, minerais e gordura aumentam (74). A situação similar ocorre no compartimento da MLG, apontando para o crescimento como um processo contínuo, que agrega sólidos em detrimento da água corporal, atingindo a maturidade química quando as concentrações se aproximam dos valores de jovens adultos (74, 75). Para reduzir as limitações encontradas no modelo de dois componentes, foi sugerido o fracionamento da composição corporal

em modelos de múltiplos componentes (três a seis), que fracionam a MLG em mais componentes (44, 73, 76).

A MG é o componente mais suscetível a alterações na composição corporal, e tem recebido maior atenção pelo fato de que uma excessiva massa gorda oferece riscos para a saúde. Ao observar o comportamento da MG no crescimento de crianças e adolescentes saudáveis, não se pode deixar de considerar o dimorfismo sexual e o seu impacto na composição corporal. A MG aumenta durante os dois ou três primeiros anos de vida e mostra uma ligeira mudança até os cinco ou seis anos, quando as diferenças entre os sexos são muito pequenas. No entanto, a partir dessa idade, a MG aumenta mais rapidamente nas meninas quando comparadas aos meninos. No período da adolescência, a MG no sexo feminino continua a aumentar atingindo um platô por volta dos 13 aos 15 anos (75, 77). Em contraste, o sexo masculino aumenta a MG até início do estirão de crescimento, quando o percentual de MG do peso corporal (%GC) declina gradualmente, explicado pelo rápido crescimento muscular (75, 78). Ambos os sexos apresentam um discreto aumento da MG no final da adolescência e início da idade adulta, e o sexo feminino mantém a razão de 1,5 a mais na MG, quando comparado ao sexo masculino. Assim, desde a infância, o sexo feminino tem um %GC superior ao sexo masculino em todas as idades (75, 77, 78).

A topografia da gordura corporal é um objeto de importante discussão no meio científico, pois o acúmulo da gordura na região subcutânea e interna, em particular a última, atualmente tem sido relacionada à etiologia de agravos crônicos não-transmissíveis, como resistência à insulina e doenças cardiovasculares. Em relação à distribuição da gordura corporal ao longo do crescimento, a gordura interna aumenta em uma taxa mais rápida que a gordura subcutânea durante a infância em ambos os sexos. A influência do dimorfismo sexual na composição corporal tem sido observada após o início da adolescência, quando o sexo masculino, a partir dos 13 ou 14 anos, continua a acumular progressivamente mais gordura interna em relação à subcutânea até a idade adulta. Em contrapartida, o sexo feminino apresenta gordura corporal total e subcutânea superior ao sexo masculino em todas as idades (79).

O crescimento da MLG segue o mesmo padrão linear da estatura e peso. As diferenças entre os sexos tornam-se evidentes durante o

estirão de crescimento nos meninos. Os valores de MLG de adultos jovens são alcançados mais cedo em meninas (15 a 16 anos) quando comparado aos meninos (19 a 20 anos). No final da adolescência, o sexo masculino apresenta a MLG cerca de 1,4 maior que o sexo feminino (75). Outros estudos reforçam a observação de que a relação entre MLG e idade ocorre de forma não linear nos meninos, indicando rápido desenvolvimento da MLG em idade posterior comparado às meninas, sendo que estas têm uma redução da taxa de desenvolvimento da MLG por volta dos 14 - 15 anos (77, 78).

A área muscular do braço (AMB) é derivada do perímetro do braço corrigido pela dobra cutânea tricipital, e tem sido amplamente utilizada no monitoramento do estado nutricional. Esse indicador antropométrico é reconhecido por refletir os estoques musculares. A premissa é que em situações nas quais o indivíduo é fadado à restrição nutricional, o organismo utilizará os estoques de proteína no músculo esquelético e a reserva de gordura subcutânea (80). A AMB demonstrou ser um indicador de alterações no reservatório de proteína mais robusto que o perímetro do braço e é recomendada na avaliação do estado nutricional durante a infância e a adolescência (80).

A massa óssea em crianças e adolescentes ganhou maior atenção após a identificação de que o acúmulo mineral ósseo durante o período crescimento e desenvolvimento é um determinante do risco de osteoporose ao final da vida (42). Durante o crescimento físico, independente do sexo, as concentrações de conteúdo mineral ósseo (CMO) e densidade mineral óssea (DMO) total e das diversas regiões do corpo aumentam com a idade em uma relação não linear, apresentando maior taxa de acréscimo após o estirão de crescimento (77, 78). Não há diferenças entre os sexos durante a infância e a adolescência no CMO das extremidades e tronco; no entanto, as meninas possuem níveis mais elevados por volta dos 12 anos. No estirão de crescimento dos meninos, ocorre um acréscimo no CMO, das extremidades e em todo o corpo, de maior magnitude que as meninas e essas diferenças permanecem até a idade adulta. As variações na DMO são similares aos eventos do CMO (81).

O contínuo acréscimo de minerais nos ossos ocorre até a terceira década da vida, determina o pico de massa óssea. O aprimoramento desse pico, a fim de prevenir complicações futuras,

pode ocorrer em virtude da manipulação de fatores de risco modificáveis (aumento da atividade física, ingestão de cálcio e vitamina D, redução do consumo de álcool e uso de tabaco) (82).

Alterações na composição corporal relacionadas ao HIV

Inicialmente as pesquisas em composição corporal em indivíduos infectados pelo HIV evidenciaram reduções nas reservas de gordura e de músculo (11-13, 43, 83, 84). Adultos infectados apresentavam um padrão de depleção da proteína muscular, sugerindo um catabolismo preferencial semelhante a casos de inanição crônica e transtornos alimentares. A comum perda de MLG, muitas vezes avaliada por reduções no peso corporal, foi denominada síndrome de emaciação (*AIDS wasting syndrome*) que se caracterizava por peso inferior a 90% do ideal ou perdas superiores a 10% após infecção. Essa perda de peso em fase aguda estava relacionada a infecções secundárias, enquanto que na fase crônica foi associada a doenças gastrointestinais (85). Por vezes, esse padrão de magreza formou um estereótipo da composição corporal de infectados pelo HIV.

Um estudo verificou relação inversa entre MLG e progressão da infecção pelo HIV, sendo que esta promovia uma depleção progressiva da proteína muscular. No momento da morte, o indivíduo infectado possuía aproximadamente 54% da concentração ideal de massa muscular (43). Em outro estudo, a MLG inicial foi superior em infectados sobreviventes, quando comparados aos que foram a óbito, após acompanhamento médio de um ano (86). O peso corporal - como parâmetro de alterações morfológicas - foi considerado insuficiente em demonstrar complicações graves da AIDS nos que faleceram nos três meses antes das suas mortes (43).

No contexto pediátrico, os primeiros relatos de alterações na composição corporal de crianças e adolescentes infectados pelo HIV surgiram antes da *HAART* e seguem o mesmo sentido da população adulta: apresentando estimativas reduzidas da MLG (11-13) e da gordura corporal (13). Além disso, essa população ainda sofria efeitos deletérios no crescimento e no desenvolvimento pela infecção pelo HIV. O *European Collaborative Study* (7) evidenciou índices inferiores

de crescimento físico em crianças infectadas pelo HIV, quando comparadas às crianças saudáveis nascidas de mães infectadas. Também foram relatados atrasos no início do desenvolvimento físico de até 15 e 21 meses em meninos e meninas, respectivamente, em relação aos seus pares saudáveis (8, 87). Portanto, alterações deletérias no crescimento podem contribuir como fator agravante nas reduções da MLG (13).

A partir de 1997 e 1998, quando a *HAART* que inclui PI se tornou acessível à população infectada, aparentemente a MLG tornou-se mais preservada (15); contudo, alterações diversas foram observadas na composição corporal. Arpadi et al. (33) demonstraram que MLG estava inversamente relacionada à carga viral e essa última explicava 64% da variação na MLG, mesmo na ausência de PI. No entanto, foram observadas alterações na gordura corporal, em especial na sua distribuição, e redução em parâmetros de massa óssea atreladas a complicações metabólicas da terapia.

A síndrome da lipodistrofia é definida clinicamente como perda seletiva de gordura corporal subcutânea na face e extremidades (lipoatrofia). Em alguns infectados pelo HIV (especialmente após a maturação sexual), há um simultâneo acúmulo de gordura na região do pescoço, dorso-cervical, do abdômen e do tronco (lipohipertrofia). A síndrome é frequentemente associada a distúrbios na regulação de lipídeos e homeostase da glicose (6, 21, 88, 89). Por definição, qualquer alteração na distribuição da gordura corporal será denominada lipodistrofia, quando avaliada clinicamente.

Discrepâncias no critério objetivo de diagnóstico da lipodistrofia clínica entre avaliadores podem influenciar as prevalências observadas, que oscilam de 18 a 33% na população jovem (21, 23, 24). Contudo, métodos objetivos da avaliação dessas anormalidades são descritos por McComsey & Leonard (6) e incluem técnicas simples e de baixo custo, como análise de impedância bioelétrica e medidas antropométricas, além de outras técnicas mais precisas, que necessitam de equipamentos sofisticados e profissionais especializados, como a absorptometria radiológica de dupla energia (DXA), a tomografia axial computadorizada e a ressonância magnética.

Alves et al. (20) detalham a síndrome da lipodistrofia em dois principais componentes: redistribuição da gordura corporal e síndrome metabólica. A redistribuição da gordura corporal se manifesta pela

lipoatrofia, pela lipohipertrofia e pelo padrão misto das duas. Na síndrome metabólica, destacam-se alterações como dislipidemias (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e baixas concentrações séricas de lipoproteína de alta densidade), resistência à insulina e acidose láctica. Essas alterações metabólicas foram inicialmente descritas por Carr et al. (90), que evidenciaram, associações entre a GC_{total} (avaliada pela DXA), e lipodistrofia (avaliada clinicamente por inspeção visual e por uso de medidas antropométricas) com dislipidemias, resistência à insulina e uso de PI em adultos infectados pelo HIV. A composição corporal similar a pessoas saudáveis foi observada em infectados pelo HIV que não usavam PI na terapia. Esse fato sugere que parte da etiologia poderia estar relacionada ao uso de PI na *HAART*.

Em crianças e adolescentes, Jaquet et al. (23) foram pioneiros em estabelecer associações entre presença de lipodistrofia e complicações metabólicas. Os infectados pelo HIV com lipodistrofia apresentavam concentrações altas de insulina, sugerindo mecanismo de resistência. No metabolismo dos lipídeos, esses autores encontraram alta prevalência de dislipidemia (23%). No entanto, não foram observadas diferenças significantes entre infectados com e sem a presença de lipodistrofia, sugerindo que esse fato pode apontar para uma alteração subclínica no tecido adiposo que precede à lipodistrofia clínica.

Estudos subsequentes encontraram associações entre lipodistrofia e complicações no metabolismo de lipídeos e da glicose. Entre os fatores associados a esse evento estão tempo de infecção pelo HIV (88), utilização de doses de antirretrovirais para adultos (24), e tempo de exposição à *HAART* (16). Entre as classes de antirretrovirais, os PI têm maior expressão nas associações (17, 18), porém são relatadas relações com os NNRTI e NRTI (21). É provável que outros fatores como sexo feminino (21), crianças mais velhas (24), início da puberdade (23), alta carga viral e baixa contagens de linfócitos $TCD4^+$ (18), também estejam associados às alterações metabólicas.

Com o foco na distribuição da gordura corporal medida por técnicas objetivas, em uma grande investigação transversal, Aldrovani et al. (17) demonstraram que independente da *HAART*, mas com um extensivo tempo de uso de antirretrovirais, crianças e adolescentes infectados pelo HIV possuem menor média de escore-z de GC e das

extremidades, quando comparados aos de seus pares saudáveis. A razão da gordura tronco-extremidade foi significativamente alta somente no grupo da *HAART* que incluía PI. A gordura corporal do tronco (GC_{tronco}) tendeu a apresentar menores escores no grupo que utilizava *HAART* - baseada em NNRTI e NRTI - quando comparados ao grupo saudável.

Parcialmente em contraste ao estudo anterior, Arpadi et al. (19), comparando crianças e adolescentes infectados pelo HIV e seus pares saudáveis durante dois anos, identificaram que ambos os grupos não diferiram em GC_{total} ; porém, o grupo infectado apresentou menor gordura da perna e maior do braço e tronco em todos os momentos de avaliação. Essa distribuição da gordura corporal nos infectados esteve associada ao avanço no estágio pubertário. O comportamento da redução da gordura corporal das extremidades e acúmulo da gordura no tronco já havia sido documentado em estudos anteriores. Viganò et al. (16) mostraram que 12 meses de *HAART* que inclui PI induz ao acúmulo de gordura na região intra-abdominal, enquanto Jaquet et al. (23) encontraram mais evidências na razão da gordura tronco-extremidade.

Embora pouco explorada no período após a introdução da *HAART*, a MLG apresentou respostas positivas ao tratamento nos infectados pelo HIV na população pediátrica. Miller et al. (15) acompanharam crianças infectadas durante dois anos e verificaram que aumentos na MLG, avaliados pelo perímetro do braço, estavam fortemente associados ao uso de PI. Esse achado foi corroborado mais tarde por outra investigação que, por meio da DXA, verificou aumento na MLG de braços e de pernas no período de 12 meses após introdução da *HAART* (16). Outros estudos apontam que um período mais curto com uso de PI pode promover aumento da MLG, no entanto, com elevada atividade catabólica no componente muscular (91). Recentes dados demonstram que a MLG não difere entre crianças e adolescentes infectados pelo HIV e seus pares saudáveis, independente do regime de *HAART* (17), porém, esta hipótese foi refutada em outro estudo que demonstra escores-z negativos da MLG quando os infectados pelo HIV são comparados à amostra representativa norte-americana (14).

As alterações nos parâmetros de massa óssea são uma recente preocupação em crianças e adolescentes infectados pelo HIV. A homeostase óssea é regulada pela sua reabsorção e formação óssea,

mediada pela atividade dos osteoclastos e osteoblastos, respectivamente. Na presença da infecção pelo HIV, esse balanço é prejudicado pelo aumento da diferenciação celular de osteoclastos, associados à apoptose e inibição da atividade dos osteoblastos. Com esse desequilíbrio entre formação e reabsorção, ocorre uma redução da DMO (92). Na população adulta infectada pelo HIV, um estudo mostrou redução na DMO em indivíduos que utilizavam *HAART* com inclusão de PI, quando comparado aos seus controles saudáveis e aos infectados que utilizavam outra terapia antirretroviral. No grupo que usou PI, a osteoporose foi encontrada em 50% dos indivíduos e o risco de desenvolver a osteoporose foi de 2,2 vezes maior, comparado ao grupo infectado com ausência do PI (25).

Borderi et al. (92) apresentaram estudo de revisão sobre o efeito da terapia antirretroviral nos parâmetros ósseos. Tanto os antirretrovirais das classes NTRI e NNTRI quanto os PI parecem aumentar a atividade de osteoclastos e possuem relação com deficiência de síntese da vitamina D. Além disso, os PI promovem uma redução da atividade dos osteoblastos. Um recente estudo (93) verificou que a DMO estava reduzida em 34% dos infectados pelo HIV antes do uso de qualquer antirretroviral. Após um ano, decréscimos na DMO na coluna lombar foram mais pronunciados em usuários de *HAART* com inclusão de PI quando comparados ao regime exclusivo de *HAART* com inibidores de transcriptase.

A preocupação com o efeito modulador da infecção pelo HIV sobre os parâmetros ósseos aumenta em larga escala, quando a população de interesse são crianças e adolescentes. Tal preocupação reside por ser nesse período de crescimento e desenvolvimento que ocorre o pico de massa óssea, que se estende até a terceira década de vida. Após esse período de acréscimo na massa óssea existe a tendência natural de aumento da remodelação óssea. Crianças e adolescentes que não atinjam o pico de massa óssea adequado podem desenvolver complicações precoces, como osteopenia/osteoporose, e dessa forma estarem mais vulneráveis a fraturas. Os estudos com crianças demonstram que a redução na DMO parece estar associada à deficiência nutricional de cálcio (26), à *HAART* (27), à classe de antirretrovirais (em particular o uso PI), aos estágios avançados de sintomas clínicos (29) e à presença de lipodistrofia (27), além de fatores tradicionais como peso, raça/etnia e idade maior que oito anos (29).

Em crianças e adolescentes, Giacomet et al. (94) demonstraram em um reduzido grupo de infectados pelo HIV, que a substituição de Estavudina – d4T por Tenofovir – TDF (ambos NTRI) não provocou alterações significativas na DMO e no CMO em um período de 12 meses. Entretanto, Gafni et al. (95) verificaram reduções na DMO associadas ao uso de TDF durante 24 semanas, com aparente estabilização após esse período. A redução na DMO induzida pelo uso de TDF foi corroborada em outro estudo (96), onde crianças infectadas sofreram reduções superiores a 6% na DMO. Ambos os estudos observaram normalização na DMO após a retirada do fármaco em questão (95, 96). Zuccotti et al. (97) recentemente apontaram para reduções na DMO em indivíduos que utilizam HAART com PI, quando comparados a sujeitos saudáveis. O mesmo não foi observado em outros esquemas de antirretrovirais, e em infectados pelo HIV virgens de antirretrovirais. Em análise específica por antirretroviral, os autores observaram que o uso da d4T e do Ritonavir - RTV (dose plena) estavam associados à redução na DMO total e da região lombar (97).

O'Brien et al. (26) conduziram um dos primeiros estudos que investigou CMO e DMO em meninas infectadas pelo HIV. Os autores observaram que o CMO das infectadas era menor quando comparado ao dos seus pares saudáveis. No entanto, a amostra infectada pelo HIV apresentou ingestão de cálcio 20-50% abaixo das recomendações para meninas na mesma idade. Os autores ainda observaram aumentos na taxa de excreção de cálcio pela urina, o que pode ser um indicativo de remodelação óssea. A remodelação óssea também pode ser inferida pela presença de elevados níveis do marcador indireto N-telopeptídeo terminal de colágeno do tipo 1 na corrente sanguínea. Este marcador apresentou-se de forma variável nessas meninas, estando relacionado à fosfatase alcalina e a $1,25(OH)_2D$, sugerindo que a remodelação óssea estava sendo regulada pela insuficiência de cálcio na dieta.

Posteriormente, outros estudos confirmaram as reduções observadas na DMO e CMO em crianças infectadas pelo HIV (27-30, 32), exceto em um grupo de crianças virgens de tratamento antirretroviral (31) e quando a avaliação da DMO foi realizada por meio da tomografia computadorizada (32). Nesse estudo, foi observada discordância nos diagnósticos de DMO entre as técnicas da DXA e tomografia computadorizada, sendo que a DXA apresentou falsos-positivos na redução da DMO em crianças e adolescentes infectados

pelo HIV, quando comparados aos seus pares saudáveis. Esta discordância foi atribuída ao menor tamanho do corpo e dos ossos dos infectados pelo HIV (32).

O grupo de Mora et al. (30), com o objetivo de verificar as alterações na DMO e no metabolismo ósseo no período de 12 meses, avaliou crianças e adolescentes infectados pelo HIV que faziam uso contínuo da *HAART*. Todos estavam com bom controle viral, boa recuperação imunológica e nenhum apresentava atraso da maturação sexual. Na avaliação inicial, o grupo infectado pelo HIV apresentou DMO reduzida nos braços e pernas, na coluna lombar e na DMO total, quando comparados aos seus pares saudáveis. Após 12 meses foram observados incrementos menores na DMO total e dos braços no grupo infectado. Os autores ainda investigaram o metabolismo ósseo por intermédio de indicadores de formação e reabsorção óssea (fosfatase alcalina e N-telopeptídeo terminal de colágeno do tipo 1, respectivamente). O grupo infectado pelo HIV apresentou níveis elevados desses indicadores no momento inicial e após 12 meses, apontando para uma alta taxa de atividade no metabolismo ósseo.

O estudo recente de Jacobson et al. (98) caracterizou o CMO e a DMO de crianças e jovens infectados pelo HIV ao longo dos estágios de maturação sexual. Os autores observaram que meninos infectados pelo HIV têm menor DMO total e da coluna, quando comparados aos seus pares saudáveis, e essa diferença é mais pronunciada com o avanço da puberdade. As meninas apresentam um padrão similar ao dos meninos, porém não foram encontradas diferenças significantes. Reduções na massa óssea, moduladas por meio da infecção pelo HIV, foram demonstradas também por métodos que avaliam os parâmetros de qualidade e quantidade óssea, como a ultrassonografia quantitativa (99). Esse método possui validade, tendo a DXA como critério, para identificar parâmetros ósseos reduzidos e parece ser uma alternativa prática, de baixo custo e ausente de radiação para investigações na população infectada (100).

Em resumo, o estudo da composição corporal em crianças e adolescentes infectados pelo HIV divide-se nos momentos: anterior e posterior ao advento da *HAART*. As pesquisas que antecedem esse advento mostraram significantes reduções da MLG e MG, e o foco nesses compartimentos da composição corporal era justificado pela preservação dos estoques protéicos e energéticos da MLG e MG,

respectivamente. No período após introdução da *HAART*, os estudos identificaram a manutenção de níveis adequados de MLG, que em vários momentos mostrou-se relacionado à boa condição imunológica e de supressão viral. Os efeitos adversos da prolongada exposição à *HAART* foram observados na MG e massa óssea (DMO e CMO). Dentre as alterações na MG, o achado mais comumente observado foi a redução da gordura das extremidades e o aumento da gordura central, com possíveis reduções na MG total. A redistribuição da gordura corporal foi observada em vários estudos que utilizaram a inspeção visual para defini-la como lipodistrofia, e em vários momentos esteve relacionada a alterações metabólicas. Nas alterações observadas em relação à massa óssea, é quase um consenso sobre a redução nos parâmetros da DMO e CMO total e regional. Diversos fatores - como puberdade, evolução dos parâmetros clínicos e imunológicos, utilização de PI e NRTI e tempo de exposição à *HAART*, sexo, presença de lipodistrofia e ingestão de cálcio - têm sido relacionados às alterações na massa óssea, de gordura e muscular.

CAPÍTULO III MÉTODOS

Esta pesquisa é uma investigação que utilizou uma amostra de crianças e adolescentes infectados pelo HIV participantes do estudo PERI *“Perfil de risco cardiovascular de crianças e adolescentes com Vírus da Imunodeficiência Humana / Síndrome da Imunodeficiência Adquirida: Estudo PERI”* (101).

Delineamento da Pesquisa

O presente estudo caracteriza-se como uma pesquisa aplicada, de abordagem quantitativa ao problema e descritiva quanto aos objetivos. É um estudo transversal de inter-relação, caracterizado como uma pesquisa descritiva correlacional, pois se propõe verificar relações entre as variáveis de composição corporal e parâmetros relacionados à infecção pelo HIV (102).

Aspectos Éticos

Esta pesquisa seguiu os princípios éticos de respeito à autonomia das pessoas, apontados pela Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, tendo sido aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) sob o nº 077/2009 (Anexo 1). Todos os responsáveis pelos sujeitos assinaram o termo de consentimento livre, esclarecido e revogável, que explana sobre os objetivos, procedimentos nas coletas de dados e utilização dos dados da pesquisa (Apêndice 1).

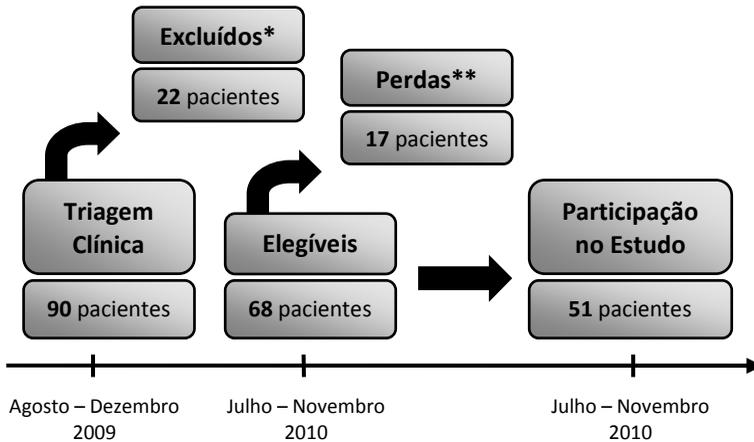
Sujeitos, Plano de Recrutamento e Elegibilidade

Os sujeitos participantes foram selecionados por procedimento não-probabilístico (intencional). A população de interesse foi formada por crianças e adolescentes com infecção pelo HIV adquirido por transmissão vertical, de ambos os sexos, com idade entre sete e 17

anos, residentes na Grande Florianópolis, estado de Santa Catarina. Uma triagem foi realizada para recrutar os sujeitos participantes da pesquisa, que ocorreu por encaminhamento após consulta dos pacientes durante os meses de Agosto/2009 a Dezembro/2009. Essa aproximação foi necessária para identificar os sujeitos elegíveis para o presente estudo, atendendo os seguintes critérios de inclusão:

- Apresentar infecção pelo HIV adquirido por transmissão vertical, registrada em prontuário médico.
- Realizar tratamento da infecção pelo HIV no Serviço de Atendimento Especializado – Hospital Dia, Hospital Infantil Joana de Gusmão.
- Apresentar registros clínicos e laboratoriais da infecção pelo HIV em prontuário médico.
- Não apresentar doenças que alteram a composição corporal (paralisias, câncer, hiper ou hipotireodismo, insuficiência renal e hepática).
- Não usar, de modo contínuo, medicamentos diuréticos.

Durante a triagem foram recrutados 90 crianças e adolescentes com infecção pelo HIV adquirido por transmissão vertical. Posteriormente, os responsáveis foram contatados por telefone, quando eram explicados os objetivos da pesquisa e realizado o convite para o paciente participar do estudo. Do conjunto de avaliados na triagem, identificou-se 68 sujeitos elegíveis para o estudo, tendo sido excluídos portanto, 3 sujeitos com idade acima do escopo do estudo; 3 sujeitos que mudaram de cidade; 15 sujeitos que não possuíam nenhum contato válido de telefone; 1 sujeito que apresentou diagnóstico de linfoma e em tratamento intensivo. A partir do conjunto de sujeitos elegíveis ainda foram computadas perdas pelas seguintes razões: 4 sujeitos indicaram a indisponibilidade de tempo; 4 sujeitos não tinham interesse em participar; e 9 sujeitos não compareceram as avaliações no Hospital Infantil Joana de Gusmão, mesmo tendo aceitado participar do presente estudo. A Figura 3 resume as informações do procedimento de triagem, perda de sujeitos e número de participantes no estudo.



* pacientes excluídos do estudo após triagem: (3) idade acima; (3) mudança de cidade e local de tratamento; (15) ausência de contato de telefone e (1) diagnóstico de linfoma.

** Perdas de sujeitos elegíveis: (4) indisponibilidade de tempo; (4) sem interesse em participar e (9) não compareceram na avaliação em dois ou mais contatos.

Figura 3. Triagem, perdas e participantes do presente estudo, Florianópolis, 2010, Brasil.

Variáveis do Estudo, Instrumentos de Medida e Padronizações

Variáveis de Caracterização

Idade, sexo, nível econômico e escolaridade dos responsáveis, cor/raça. As informações demográficas e econômicas foram obtidas por meio de entrevista com os responsáveis e os sujeitos, utilizando um questionário estruturado, apresentado no protocolo de pesquisa (Apêndice 2). As variáveis de escolaridade e cor/raça seguiram as definições do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, porém a última foi determinada pelo pesquisador principal por observação direta.

Estado nutricional. Avaliado por meio de indicadores antropométricos (estatura/idade, índice de massa corporal/idade), expressos em score-z em relação à mediana da tabela de referência (103). A estatura foi mensurada com o sujeito descalço, com o peso distribuído igualmente em ambos os pés, os braços livres ao lado do tronco, e a cabeça posicionada no plano de Frankfurt, enquanto os calcanhares, quadril, escápula e região occipital tocavam a superfície do estadiômetro. A leitura da medida foi realizada após o indivíduo realizar apnéia, que ocorreu depois de uma inspiração profunda (104). A massa corporal foi avaliada com o indivíduo em pé e imóvel, no centro da plataforma da balança, com os braços ao longo do corpo (104).

Utilizou-se um estadiômetro de parede Tonelli modelo 120A com precisão de 0,1 cm e uma balança digital Tanita BF-683W com precisão de 0,1 kg. As medidas de massa corporal e estatura foram realizadas em duplicata por um mesmo avaliador. A qualidade das medidas de massa e estatura são relatadas na sessão específica.

Variáveis Dependentes

A análise da composição corporal foi realizada por meio de medidas antropométricas e pela atenuação dos raios -X emitidos pela absorptometria radiológica de dupla energia (DXA). Essa última tem sido frequentemente relatada na literatura científica como instrumento de investigação “padrão-ouro” da composição corporal de crianças e

adolescentes (105). A segurança do método foi relatada por usar doses muito baixas de radiação em crianças de 5 a 10 anos (entre 0,03 e 0,02 μSV ,) (106), e doses pouco mais elevadas em equipamentos recentes - 5,2; 4,8 e 4,2 μSV - em crianças de 5, 10, e 15 anos, respectivamente (107). Essa radiação é comparada a um dia de exposição solar. A técnica possui alta validade concorrente (108), reprodutibilidade (109) e acurácia (110), para a avaliação da massa óssea, massa gorda e, recentemente estudos têm utilizado a massa isenta de gordura e osso como um indicador de massa muscular esquelética (111, 112).

No presente estudo, as avaliações de DXA foram realizadas na Clínica Imagem em Florianópolis/SC. Utilizou-se um equipamento Hologic, modelo Discovery Wi Fan-Beam - S/N 81593, (HOLOGIC, Inc., Bedford, Massachusetts, EUA). A atenuação dos raios-X nos tecidos ósseos e moles de todo o corpo foi computada por um *software* pediátrico (Hologic Auto Whole Body version 12.4:5)(Anexo 2).

A Clínica possui um controle de qualidade interno: antes de iniciar avaliações do dia, o equipamento realiza automaticamente uma calibração. Além disso, aproximadamente uma vez ao mês é realizada uma calibração com *phantoms* específicos para corpo inteiro. Essas calibrações são realizadas de acordo com as recomendações do fabricante do aparelho. Foi realizada somente uma medida repetida da avaliação pela DXA, o que impossibilitou o cálculo de coeficientes de variação (CV) e coeficiente de correlação intraclasse (CCI) para os sujeitos do presente estudo. No entanto, o equipamento calculou um CV médio para as avaliações realizadas durante o período de coleta de dados. O CV médio obtido foi de 1,0% para a medida de densidade mineral óssea de corpo inteiro, valor inferior ao apresentado em estudo com crianças infectadas pelo HIV - CV=1,5% (30); e ligeiramente superior ao demonstrado em crianças saudáveis CV=0,9-1,0%, para maiores e menores de 10 anos de idade, respectivamente (109).

Dois técnicas certificadas em radiologia executaram as avaliações com procedimentos padronizados. Durante as avaliações, os sujeitos utilizaram vestuários apropriados, descalços, sem o uso de brincos e/ou anéis. A leitura do padrão biométrico por um sensor específico de todo o corpo tem duração de aproximadamente 10 minutos, enquanto o indivíduo permanece deitado na posição de decúbito dorsal.

A partir dos resultados da DXA foram consideradas as seguintes variáveis:

Densidade mineral óssea e o conteúdo mineral ósseo: parâmetros de valores totais, subtotais, de membros inferiores e superiores.

Gordura corporal: parâmetros absolutos e percentuais de gordura corporal total (GC_{total}) e gordura do tronco (GC_{tronco}).

Massa isenta de gordura e osso: o parâmetro da massa muscular esquelética. Foram considerados os parâmetros de massa isenta de gordura e osso total, do esqueleto apendicular e dos membros inferiores.

Para os componentes da composição corporal avaliados pela DXA foram calculados escores-z a partir dos valores de LMS publicados por Kelly et al. (113), utilizando dados do *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*, com o uso do suplemento para a planilha MS Excel, LMS Growth, desenvolvido por Pan & Cole (114).

As medidas antropométricas têm sido amplamente apresentadas na literatura, pois permitem estimativas dos componentes da composição corporal de maneira inócua, não invasiva e com baixo custo (115). No presente estudo, a mensuração da espessura de dobras cutâneas foi utilizada para verificar a distribuição da gordura corporal subcutânea, por meio da **razão de dobras cutâneas centrais em relação às de extremidades** (RTEDC). Foram utilizadas as seguintes dobras cutâneas tricipital (DCtr), subescapular (DCsub), abdominal (DCab) e da panturrilha medial (DCpan).

As dobras cutâneas foram mensuradas de acordo com a padronização sugerida por Harrison et al. (116). Para a DCtr, o local da mensuração é encontrado no ponto médio da distância entre a projeção lateral do processo acromial da escápula e a borda inferior do olécrano e da ulna, com o uso de uma fita antropométrica, estando o cotovelo flexionado a 90°. A DCsub foi avaliada na região posterior do tronco, sentido oblíquo, no ponto ligeiramente abaixo da borda inferior da escápula. A DCpan foi avaliada com a perna flexionada em 90°, sendo destacada uma dobra no sentido vertical na face medial do maior perímetro da panturrilha. Por fim, a DCab foi mensurada ao final de uma expiração normal, há 3 cm lateralmente à esquerda e há 1 cm inferior do ponto médio da cicatriz umbilical. Foi utilizado um

compasso de dobras cutâneas da marca Cescorf com precisão em 0,1 mm, calibrado pelo fabricante.

O **perímetro da cintura** foi mensurado de acordo com a padronização de Callaway et al. (117), a fita antropométrica foi posicionada no plano horizontal no menor perímetro do tronco observado pela face anterior do avaliado; a medida foi realizada ao final de expiração normal sem a compressão da fita antropométrica sobre a pele. Utilizou-se uma fita antropométrica não-flexível, com precisão de 0,1 cm e mola de retração.

A **área muscular do braço** foi calculada a partir da equação (1) desenvolvida por Frisancho (80), baseada em medidas antropométricas da dobra cutânea do tríceps e do perímetro do braço relaxado.

$$AMB \text{ (cm}^2\text{)} = (Pb - \pi \text{ DCtr})^2 / 4 \pi \quad (1)$$

Onde: Pb= Perímetro do braço, DCtr= Dobra cutânea tricipital.

Para a mensuração do perímetro do braço, o sujeito permaneceu ereto, com os braços relaxados e estendidos ao longo do corpo, e com a palma da mão direcionada à coxa. A mensuração foi realizada no ponto médio da distância entre a projeção lateral do processo acromial da escápula e a borda inferior do olecrano (80). Utilizou-se uma fita antropométrica não-flexível, com precisão de 0,1 cm e mola de retração. Todas as medidas antropométricas foram realizadas de maneira individualizada com cada sujeito, na presença de outro pesquisador da equipe, e em uma sala reservada, para evitar desconfortos e constrangimentos.

Qualidade das Medidas Antropométricas

O controle de qualidade das medidas antropométricas obtidas no presente estudo foi estruturado por meio de: 1) treinamento dos avaliadores, 2) avaliação de um conjunto de escolares, 3) cálculo dos parâmetros de confiabilidade, respectivamente. Inicialmente os avaliadores foram orientados e treinados para realizarem mensurações triplicatas da massa corporal, estatura, dobras cutâneas (tricipital, subescapular, abdômen e panturrilha), perímetros (cintura e braço) e diâmetro ósseo do fêmur, a partir de um procedimento padronizado

(104, 116-118). Após o treinamento, foram realizadas mensurações repetidas (intervalo de uma semana) em um conjunto de 16 escolares de ambos os sexos, aparentemente saudáveis, com idade entre oito e 10 anos, para cálculo dos parâmetros de erro técnico de medida (ETM) e CCI das medidas antropométricas, por meio da média dos valores computados.

Os procedimentos seguiram as recomendações de Malina (115), que define o ETM como um parâmetro de reprodutibilidade, apresentada na equação 2, na qual se extrai a raiz quadrada da soma do quadrado das diferenças de medidas repetidas, dividida pelo dobro do número de sujeitos observados:

$$\sigma_e = \sqrt{\sum d^2 / 2n} \quad (2)$$

onde: $\sum d^2$ = soma do quadrado das diferenças de medidas repetidas; n = número de sujeitos avaliados

Outro parâmetro de confiabilidade baseado na reprodutibilidade de medidas é o CCI, que indica a correlação entre as medidas sucessivas do mesmo indivíduo (119).

$$r_{\text{intraclasse}} = \frac{MS_s - MS_e}{MS_s + (k - 1)MS_e} \quad (3)$$

Onde: MS_s = quadrado médio entre sujeitos; MS_e = quadrado médio do erro; k = número de medidas

Os parâmetros de confiabilidade das medidas realizadas no presente estudo são apresentados na Tabela 1 e 2, nas quais se observa similaridade nos ETM e CCI, quando comparados a outros estudos. Em termos relativos (%), foram verificados ETM entre 0,4 e 1,1 pontos percentuais para as medidas de estatura, massa corporal, diâmetros ósseos e perímetros corporais; enquanto que as dobras cutâneas apresentaram ETM relativo entre 3,8 e 4,9 pontos percentuais. Todos os valores de ETM para as medidas antropométricas estão dentro do critério de qualidade preconizado pela *International Society for the Advancement of Kinanthropometry*. Em relação ao CCI,

todas as medidas possuem valores muito próximos a 1; portanto, indicam alta fidedignidade, sugerindo que medidas sucessivas terão o mesmo padrão de qualidade.

Tabela 1. Erro técnico de medida intra-avaliador para variáveis antropométricas, Florianópolis, 2010, Brasil.

Variáveis Antropométricas	Erro Técnico de Medida	
	Presente Estudo	Estudos Comparativos ¹⁻²
Estatura ^{1/2} , (cm)	0,19	0,60/0,49
Massa Corporal ¹ , (kg)	0,51	0,70
Perímetro do Braço ^{1/2} , (cm)	0,22	0,40/0,35
Perímetro da Cintura ^{1/2} , (cm)	0,52	1,20/1,31
Diâmetro do Fêmur ² , (mm)	0,55	0,11
DC Tríceps ^{1/2} , (mm)	0,41	0,60/0,80
DC Subescapular ^{1/2} , (mm)	0,27	0,70/1,83
DC Abdominal ¹ , (mm)	0,44	0,70
DC Panturrilha ^{1/2} , (mm)	0,50	1,10/1,44

¹ Silva RCR, *Coronary heart disease risk factors and health-related fitness of adolescents in Niterói, Rio de Janeiro, Brazil* (120). ² United States – Health Examination Survey, Cycle III, citado por Malina (115).

Tabela 2. Coeficiente de correlação intraclasse para variáveis antropométricas, Florianópolis, 2010, Brasil.

Variáveis Antropométricas	Coeficiente de Correlação Intraclasse R (IC95%)*	
	Presente Estudo	Silva RCR ¹
Estatura ¹	0,99 (0,99-0,99)	1,00
Massa Corporal ¹	0,99 (0,99-1,00)	1,00
Perímetro do Braço ¹	0,99 (0,98-0,99)	0,77
Perímetro da Cintura ¹	0,99 (0,98-0,99)	0,76
Diâmetro do Fêmur ¹	0,99 (0,97-0,99)	-
DC Tríceps ¹	0,99 (0,97-0,99)	0,82
DC Subescapular ¹	0,98 (0,96-0,99)	0,99
DC Abdominal ¹	0,99 (0,97-0,99)	0,97
DC Panturrilha ¹	0,99 (0,96-0,99)	1,00

* $p < 0,0001$. ¹ *Silva RCR, Coronary heart disease risk factors and health-related fitness of adolescents in Niterói, Rio de Janeiro, Brazil (120).*

Variáveis Independentes

Os parâmetros da infecção pelo HIV adquirido por transmissão vertical em crianças e adolescentes foram obtidos a partir dos prontuários médicos individuais do Serviço de Atendimento Especializado – Hospital Dia, Hospital Infantil Joana de Gusmão. Foram registradas informações laboratoriais do número de cópias de **carga viral HIV RNA** e **linfócitos TCD4⁺** e **TCD8⁺**. Todas as medidas dos linfócitos TCD4⁺ e TCD8⁺ foram determinadas pela técnica de citometria de fluxo. A carga viral HIV RNA foi determinada pelo método de DNA ramificado (b-DNA). Também foram anotadas informações clínicas obtidas em consultas, que permitem a categorização dos sintomas clínicos de evolução da infecção e a **terapia antirretroviral** utilizada. A coleta de dados nos prontuário teve duração de aproximadamente duas horas para cada sujeito.

A análise dos prontuários proporcionou informações sobre o tratamento realizado no HIJG no período de janeiro/2007 a novembro/2010, esse período foi estabelecido pela disponibilidade homogênea de informações laboratoriais para todo o grupo de sujeitos da pesquisa. Os registros laboratoriais de carga viral de HIV RNA (cópias/mL), linfócitos TCD4⁺ e TCD8⁺ (células/ μ L), em forma de variável quantitativa contínua, permitiram identificar os parâmetros de **nadir** (definido pela medida mais baixa do período de quatro anos), **zênite** (definido como a medida mais alta do período de quatro anos) e **mediana** (definida como valor mediano do período de quatro anos).

Os registros laboratoriais de linfócitos TCD4⁺, de todo o tratamento do paciente no HIJG, permitiram classificar cada sujeito em **categorias de imunossupressão da infecção pelo HIV** (1: Sem evidência de imunossupressão $\geq 500 \mu\text{L}$, $\geq 25\%$ do total de linfócitos; 2: Evidência de imunossupressão moderada $499\text{-}200 \mu\text{L}$, $24\text{-}15\%$; 3: Evidência imunossupressão severa <200 , $<15\%$), com alteração para a classificação em maiores de 13 anos, onde a categoria “1” corresponde a $\geq 500 \mu\text{L}$, $\geq 29\%$ (67, 68). Os registros clínicos, de todo o tratamento do paciente no HIJG, permitiram a classificação em **categorias de sintomas clínicos da evolução do HIV** (N: Assintomáticos, A: Sintomas Leves, B: Sintomas Moderados, C: Sintomas Severos) para sujeitos menores de 13 anos de idade (68), e (Estágio 1, Estágio 2 e Estágio 3) para maiores de 13 anos (67). Esta classificação proposta pelo CDC

considera progressão da doença, portanto, a classificação é realizada do estado menos ao mais avançado, assim, para o monitoramento dos pacientes, uma condição avançada da doença não pode ser reclassificada em um estágio menos severo.

Além do parâmetro de evolução da infecção pelo HIV, obtido pelas informações da contagem de linfócitos TCD4⁺ e dos sintomas clínicos, classificados nas categorias propostas pelo CDC, os pacientes também foram classificados em relação ao seu **estado imunológico recente**. Assim, considerou-se a medida mais recente, definida a partir das informações dos registros mais próximos da data de avaliação, que estiveram em média dentro de um raio de -0,2 meses (desvio-padrão= 2,5), foi utilizado o mesmo sistema de contagens de linfócitos TCD4⁺ e respectivos pontos de corte do CDC (67, 68), porém considerando a medida atual.

Foram obtidas informações sobre os antirretrovirais que compõem a terapia antirretroviral de cada sujeito da pesquisa. Com base nos registros dos prontuários, foi possível determinar o tempo total de tratamento antirretroviral (considerou-se a partir da terapia dúplice) em meses. Os sujeitos foram categorizados de acordo com as classes de antirretrovirais.

Variáveis de Controle

A **maturação esquelética** foi mensurada no presente estudo por meio da idade óssea, obtida na avaliação da radiografia da mão-punho esquerda realizada no Setor de Radiologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão. Técnicos certificados em radiologia padronizaram a posição da medida, onde o antebraço, palma da mão e dedos ficam em contato com a placa de filme e o raio-x é centralizado na região distal do osso metacarpo III a uma distância fixa de 1 (um) metro, tendo osso metacarpo III permanecido alinhado com a ulna e as falanges afastadas.

Uma médica especializada em radiologia realizou a leitura das radiografias para determinação da idade óssea pelo método Greulich-Pyle (121), que consiste na comparação, da maneira mais aproximada possível, da radiografia da mão-punho do sujeito da pesquisa com uma série específica de radiografias-padrão sucessivas que representam

níveis de maturidade esquelética obtidas no atlas. Foram considerados casos de maturação esquelética atrasada e precoce, quando se observava um afastamento de dois desvios-padrão abaixo e acima, respectivamente, para o sexo e idade, calculados a partir da variabilidade da idade óssea esperada para a idade cronológica (121).

A **maturação sexual** foi avaliada por meio da autoavaliação. Os sujeitos recebiam orientações de um pesquisador do mesmo sexo, que apresentava as figuras e descrevia alterações de cada estágio de desenvolvimento de pêlos pubianos, genitais e mamas, segundo os critérios descritos por Tanner (122). Após a explicação da interpretação das figuras referentes aos estágios de desenvolvimento físico (Anexo 3), os sujeitos eram deixados em espaço reservado para assinalarem os estágios em uma ficha que continha somente o número do protocolo, entregando-a dentro de um envelope ao pesquisador.

O procedimento de autoavaliação da maturação sexual tem validade moderada à alta na população brasileira (123). Matsudo & Matsudo verificaram percentual de respostas coincidentes entre avaliação por um médico e autoavaliação de 60 e 69,7% para os genitais e pêlos pubianos, respectivamente, nos meninos e de 60,9 e 71,3% para as mamas e pêlos pubianos, respectivamente, nas meninas.

O **nível de atividade física** foi mensurado por meio de sensor de movimento (pedômetro; [Digi-Walker modelo SW200 – Yamax Corp, Tóquio, Japão]) que foi utilizado durante cinco dias, sendo dois dias de final de semana. Os sujeitos foram orientados a realizarem atividades físicas como se estivessem em uma semana habitual. O uso do pedômetro foi padronizado no lado direito da cintura acima da crista ilíaca. Os participantes iniciaram a utilização do pedômetro pela manhã, após a higiene matinal, orientados a retirá-lo em atividades aquáticas ou durante o banho, voltando a colocá-lo na posição determinada. Antes de dormir, os sujeitos e/ou responsáveis anotavam em fichas específicas o número de passos correspondentes ao dia.

A validade de pedômetros foi revisada por Tudor-Locke et al. (124), sendo que os escores variam em função da medida de atividade física utilizada como critério, sendo forte ($r=0,86$) quando comparada à acelerômetros, moderada à medidas de gasto energético ($r=0,64$) e fraca à atividade física autorrelatada ($r=0,33$). A partir da contagem de passos por dia pelo uso de pedômetros, os dados foram interpretados por meio dos pontos de corte propostos Tudor-Locke et al. (125), que

sugere níveis adequados acima de 12.000 e 15.000 para meninas e meninos, respectivamente.

O **consumo alimentar** foi avaliado por meio de um questionário de frequência alimentar (Anexo 4) desenvolvido por Slater et al. (126), a partir de uma amostra de adolescentes brasileiros. Foi utilizada a versão simplificada do instrumento que contém 58 questões. O questionário é semi-quantitativo e possui opções de respostas na medida de frequência no tempo (nunca, menos de uma vez ao mês, uma a três vezes ao mês, uma vez a semana, duas a quatro vezes a semana, uma vez ao dia e mais de uma vez ao dia) (Anexo 3). O questionário apresenta distintos graus de validade quando comparado ao recordatório 24 horas, sendo de particular interesse a validade obtida para energia total ($r=0,87$), cálcio ($r=0,70$) e proteína total ($r=0,38$) ajustado pela variabilidade intra e interpessoal (126). O instrumento foi aplicado na forma de entrevista por uma acadêmica de Nutrição treinada na coleta dessas informações seguindo procedimentos padronizados. Os questionamentos eram aplicados aos responsáveis quando os sujeitos eram menores de 13 anos.

A partir das frequências de consumo alimentar, foi estimado o consumo de energia total e de cálcio diários, por meio da razão da frequência da categoria pela frequência diária (por exemplo: duas a quatro vezes por semana; utilizou-se a frequência média de três dias por semana, ou seja, $3/7$, para se obter coeficiente diário de $0,428$)(127). A padronização do tamanho das porções foi estabelecida de acordo com a sugestão de Pinheiro et al. (128). Para determinar o valor nutricional dos alimentos utilizou-se da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos e da *USDA National Nutrient Database for Standard Reference* (129, 130). Os valores de consumo diário de energia total, ajustados pela presença de sintomas relacionados ao HIV (131), foram interpretados segundo os critérios das *Dietary Reference Intakes – DRIs* (132).

O **diâmetro ósseo do fêmur** foi avaliado para ajustar diferenças na densidade mineral óssea que estão relacionadas ao tamanho corporal e do osso. Como sugerido por alguns estudos, a DXA apresenta dificuldades em detectar bordas ósseas em sujeitos em pleno crescimento e desenvolvimento (27, 32). O diâmetro ósseo foi mensurado de acordo com as padronizações de Wilmore et al. (118). Dessa forma, o diâmetro ósseo do fêmur foi definido pela maior

distância entre o epicôndilo lateral e medial do fêmur. O avaliado, sentado, e com a perna flexionada em 90º para o posicionamento do paquímetro nos epicôndilos. Aplicou-se leve pressão com o paquímetro para não haver influência dos tecidos moles na medida. O diâmetro ósseo foi avaliado por meio de um paquímetro digital (Digimess, São Paulo, Brasil) com precisão de 0,01 mm.

Coleta dos Dados

A coleta de dados aconteceu no período de junho/2010 a novembro/2010 nas dependências do Hospital Infantil Joana de Gusmão e da Clínica Imagem. A cada semana eram agendadas avaliações com aproximadamente 10 sujeitos, acompanhados por responsáveis que aceitaram o convite por telefone. A coleta de dados tinha três momentos, a saber:

- 1) Local: Hospital Infantil Joana de Gusmão. Nesse momento foi realizada a entrevista, onde eram esclarecidas possíveis dúvidas sobre a pesquisa e os responsáveis assinavam o Termo de Consentimento Livre, Esclarecido e Revogável. Em seguida, eram obtidos dados sócio-demográficos, bem como foi aplicado o questionário de frequência alimentar. Foram realizadas também as medidas antropométricas, a auto-avaliação da maturação sexual e a radiografia da mão-punho. Os sujeitos foram orientados sobre a utilização dos pedômetros.
- 2) Local: Clínica Imagem. No segundo momento foi realizada a avaliação pela DXA, assim como foram recebidas as informações sobre o uso dos pedômetros.
- 3) Local: Serviço de Atendimento Especializado – Hospital Dia, Hospital Infantil Joana de Gusmão. No terceiro momento foram consultados os prontuários médicos para registro das variáveis sobre a infecção pelo HIV.

A partir dos dados coletados, os participantes receberam o resultado de sua avaliação em dias e horários agendados pelo pesquisador principal.

Tratamento Estatístico

Inicialmente foram utilizados procedimentos da estatística descritiva (medidas de tendência central, dispersão, frequências relativas e absolutas). Em seguida foi testada a distribuição gaussiana das variáveis contínuas por meio do teste Shapiro-Wilk, além da análise da representação gráfica. Os dados assimétricos foram normalizados por meio de transformações matemática de \log_{10} .

Na estatística inferencial, foram realizados testes bivariados de U-Mann-Whitney e teste t-Student para comparação entre grupos para variáveis não-paramétricas e paramétricas, respectivamente. O teste qui-quadrado foi utilizado para verificar associação entre variáveis categóricas. A correlação linear de Pearson, para dados paramétricos e, correlação de Spearman para dados não-paramétricos foram utilizados para testar relação entre variáveis dependentes e de controle e entre dependentes e independentes. As correlações significantes nortearam as análises multivariadas (análise de covariância [ANCOVA] e regressão linear múltipla), sendo introduzidas as variáveis de controle com relação significativa com a variável dependente ou a partir de variáveis indicadas na literatura.

Em geral, as análises de regressão linear múltipla foram elaboradas para testar a relação entre variável dependente e variável independente, com ajuste das variáveis de controle, quais foram estruturadas em blocos: Bloco 1: (idade óssea, massa corporal, diâmetro do fêmur e estatura), Bloco 2 (sexo, cor/raça, renda e escolaridade do responsável), Bloco 3 (nível de atividade física e ingestão nutricional), Bloco 4 (tempo de HAART, uso de PI na HAART). Nem todas variáveis, necessariamente, entraram nos modelos, pois o cálculo do escore-z considera a idade, o sexo, a cor/etnia e a estatura. A ingestão nutricional variou de acordo com a variável dependente: para massa óssea se considerou ingestão de cálcio, e para massa gorda e muscular a ingestão de energia total e ingestão de proteína, respectivamente.

Foram construídos modelos regressão para prever a variação das variáveis dependentes. Nos modelos são introduzidas as variáveis de acordo com os blocos supracitados pelo procedimento *Backward*, considerando a significância $p \leq 0,20$ para permanência no modelo. Na

ANCOVA, foram consideradas apenas as variáveis de controle que possuíam correlação significativa com a variável dependente, nesse caso $p \leq 0,20$. Em todos os outros testes foram adotados níveis de significância de 5% ($\alpha \leq 0,05$ ou IC 95%).

CAPÍTULO IV

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esse capítulo foi estruturado em quatro seções que apresentam os resultados e discussão, de cada um dos objetivos específicos: 1) Características físicas, comportamentais e da infecção pelo HIV, onde a população investigada é descrita; 2) Relação entre o conteúdo e densidade mineral óssea e os parâmetros da infecção pelo HIV; 3) Relação entre a quantidade e distribuição da gordura corporal e os parâmetros da infecção pelo HIV; e 4) Relação entre a massa muscular esquelética e os parâmetros da infecção pelo HIV.

1. Características físicas, comportamentais e da infecção pelo HIV

Resultados

As características demográficas dos sujeitos infectados pelo HIV e de seus responsáveis são apresentadas na Tabela 3. Verificou-se que estes estão distribuídos de maneira equivalente em relação ao sexo e possuem em média 12,5 anos de idade (desvio-padrão: $dp = 2,7$ anos). A maioria dos sujeitos passa pela fase da adolescência e aproximadamente metade possui cor/raça branca. A maioria (66,7%) está sob tutela dos pais biológicos ou responsável consanguíneo, enquanto os adotados representam 19,6 % e o restante está sob cuidados institucionais. A metade dos responsáveis estudou até o ensino fundamental e possui uma renda de até dois salários mínimos (47,1%) que, em média, é dividido por 4,4 pessoas ($dp = 1,2$ pessoas).

Tabela 3. Característica demográfica e econômica de crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.

Característica	Nível	Infectados pelo HIV (n=51)	p ⁺
Sexo, n (%)	Masculino	26 (51,0)	0,890
	Feminino	25 (49,0)	
Idade, n (%)	< 10 anos	12 (23,5)	0,002
	> 10 anos	39 (76,5)	
Cor/Raça, n (%)	Branco	29 (56,9)	0,487
	Preto/pardo	22 (43,1)	
Tutela, n (%)	Família biológica	34 (66,7)	0,022
	Família adotiva	10 (19,6)	
	Instituição	7 (13,7)	
Escolaridade*, n (%)	Fundamental	22 (43,1)	0,760
	Médio/Superior	22 (43,1)	
Renda*, n (%)	Até 2 SM	24 (47,1)	0,351
	3 a 5 SM	13 (25,5)	
	6 a 10 SM	7 (13,7)	

*Características dos responsáveis (n=44). ⁺ Qui-quadrado para proporções.

A Tabela 4 apresenta as características relacionadas à infecção pelo HIV e tratamento antirretroviral. Em relação à evolução dos sintomas clínicos, verificou-se que em menores de 13 anos, 17 sujeitos (63%) estão nos estágios com sintomas leves, enquanto que cinco sujeitos (18,5%) apresentam condições que definem AIDS. No grupo de sujeitos com idade maior de 13 anos, considerando a classificação que mesclam as categorias clínicas e imunológicas, observou-se que 13 (54,2%) sujeitos estão no estágio que configura um quadro de AIDS. Nos estágios 1 e 2, no qual a definição preponderante é a condição imunológica, se observou 3/24 e 8/24, respectivamente, de sujeitos alocados nesse estágios.

Em geral, verifica-se que mais da metade dos sujeitos avaliados (60,8%) apresentam imunossupressão moderada. Foram observados 11 casos (21,6%) de imunossupressão severa no conjunto de crianças e adolescentes avaliados, enquanto, cerca de 20% demonstraram

ausência de imunossupressão. Alternativamente, pela condição imunológica atual, considerada pela medida de linfócitos TCD4⁺ mais próxima à avaliação e pelos pontos de corte específicos para idade propostos pelo CDC, em geral, observou-se ausência de imunossupressão atual em 32 sujeitos (62,7%) e nenhum caso de imunossupressão severa atual, ainda, em 19/51 sujeitos verificou-se imunossupressão moderada atual. Em ambas as possibilidades de categorização (pregressa e atual) se observaram similaridade na distribuição entre os sexos.

A carga viral HIV RNA esteve indetectável (<50 cópias/mL) em 29 sujeitos (56,9%), sendo 16 do sexo masculino e com proporção similar entre crianças e adolescentes. Somente dois sujeitos apresentaram carga viral elevada (>10.000 cópias/mL). De fato, a carga viral indetectável esteve associada à ausência de imunossupressão ($\chi^2=16,463$; $p<0,001$), dos sujeitos com carga viral indetectável, 78,1% não possuem imunossupressão. O regime antirretroviral mais comum foi a associação de dois NRTI e um PI (22 casos), porém, uma grande proporção de infectados pelo HIV (39,6%) utilizam o regime antirretroviral que combina dois NRTI e um NNRTI. Os sujeitos infectados pelo HIV utilizam a terapia antirretroviral em média a 8,68 (dp= 3,71) anos, com diferenças significantes entre crianças e adolescentes (7,11 anos dp= 1,61 vs 9,20 anos dp=4,07; U=114,500 e p=0,014), esperado por serem os adolescentes expostos a mais tempo à infecção.

As crianças e adolescentes infectados pelo HIV, em média, recebem tratamento no HIJG/SAE - Hospital Dia a 9,78 anos (dp= 3,58). Durante o período de janeiro/2007 a novembro/2010, os sujeitos realizaram 8,8 exames (dp=2,2), em média, para determinação da carga viral HIV RNA, linfócitos TCD4⁺ e TCD8⁺.

Tabela 4. Frequencia absoluta e relativa das categorias de evolução clínica, imunossupressão, carga viral e regime de antirretrovirais em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.

Características	Infectados pelo HIV (n=51)		
	Masculino	Feminino	Total n (%)
Evolução Clínica <13 anos (n=27, 13 masculino)*			
<i>N</i>	2	3	5 (18,5)
<i>A</i>	4	8	12 (44,5)
<i>B</i>	5	-	5 (18,5)
<i>C</i>	2	3	5(18,5)
Evolução Clínica e Imunossupressão > 13 anos (n=24, 13 masculino)**			
<i>1</i>	1	2	3 (12,5)
<i>2</i>	6	2	8 (33,3)
<i>3</i>	6	7	13 (54,2)
Imunossupressão (n=51, 26 masculino)***			
<i>1</i>	6	3	9 (17,6)
<i>2</i>	15	16	31 (60,8)
<i>3</i>	5	6	11 (21,6)
Terapia Antirretroviral (n=48, 25 masculino)[†]			
<i>2 NRTI + 1 NNRTI</i>	9	10	19 (39,5)
<i>2 NRTI + 1 PI</i>	11	11	22 (45,8)
<i>Outro Regime^{††}</i>	5	2	7 (14,6)
Carga Viral HIV RNA (n=51, 26 masculino),			
<i>Indetectável</i>	16	13	29 (56,9)
<i>50 – 10.000</i>	9	11	20 (39,2)
<i>>10.000</i>	1	1	2 (3,9)

n: frequência absoluta; %: frequência relativa; NRTI: inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo; NNRT: inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo; PI: inibidores de protease. * CDC (1994); ** CDC (2008); [†] Exceto três sujeitos que não realizam terapia antirretroviral; ^{††} 2NRTI (n=2), 3NRTI + 1NNRTI (n=1), 1NNRTI + 1PI (n=1), 1NRTI + 1NNRTI + 1PI (n=1), 2NRTI + 1NNRTI + 1PI (n=1) e 1NRTI + 2PI + Inibidor de integrase (n=1).

A Tabela 5 apresenta informações sobre a condição imunológica e virológica de exames recentes e daqueles realizados no período de janeiro/2007 a novembro/2010 (mediana, nadir e zênite). Podem-se verificar diferenças significantes nas medidas do linfócito TCD4⁺, sendo superiores nas crianças comparadas aos adolescentes em todos os parâmetros. A contagem dos linfócitos TCD8⁺ tende a ser superior em crianças comparadas aos adolescentes; entretanto, não foram observadas diferenças significantes. Não foram observadas diferenças na carga virais HIV RNA.

Com a análise bivariada foi possível verificar a significantes correlação inversa entre variáveis do linfócito TCD4⁺ e a carga viral HIV RNA atual, sendo observada na medida recente ($r = -0,525$; $p < 0,001$), mediana ($r = -0,459$; $p = 0,001$) e zênite ($r = -0,306$; $p = 0,029$). A correlação inversa também ocorreu entre a medida atual de linfócito TCD4⁺ e a mediana e nadir de carga viral HIV RNA ($r = -0,399$; $p = 0,004$ e $r = -0,404$; $p = 0,003$, respectivamente) e entre a mediana do linfócito TCD4⁺ e mediana de carga viral HIV RNA ($r = -0,503$; $p < 0,001$). Dessa forma, independente da época da medida (atual ou ao longo de quatro anos), a relação entre linfócitos TCD4⁺ e carga viral HIV RNA é inversa. A medida recente de linfócito TCD4⁺ esteve positivamente relacionada com a medida recente de linfócito TCD8⁺ ($r = 0,426$; $p = 0,002$), assim como o zênite de ambas as medidas ($r = 0,351$; $p = 0,012$). As variáveis de linfócitos TCD8⁺ e carga viral HIV RNA não atingiram correlações significantes, que oscilaram de $r = -0,03$ a $r = 0,15$ ($p > 0,05$).

Tabela 5. Parâmetros imunológicos e virológicos de crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.

Parâmetros da infecção*	Infectados pelo HIV			t/U	p
	Total (n=51)	Crianças (n= 12)	Adolescentes (n= 39)		
	Mediana (Interquartil, p25 – p75)				
Linfócitos TCD4 ⁺ , (células/ μ l)					
Medida Recente**	747 (536-965)	1045 (820-1250)	634 (527-907)	2,784	0,008
Mediana [§]	790 (632-960)	858 (757-1226)	739 (583-913)	2,261	0,028
Nadir ^{§§}	520 (389-695)	678 (524-940)	503 (375-642)	2,576	0,013
Zênite†	1078 (871-1388)	1339 (1151-1683)	981 (827-1320)	2,673	0,010
Linfócitos TCD8 ⁺ , (células/ μ l)					
Medida Recente	1081 (744-1363)	1210 (971-1570)	1000 (706-1325)	1,412	0,164
Mediana	1152 (890-1460)	1292 (989-1521)	1095 (855-1393)	0,788	0,435
Nadir	860 (578-1066)	861 (609-1162)	785 (578-992)	0,579	0,565
Zênite	1649 (1301-2491)	1765 (1339-3161)	1639 (1241-2472)	1,335	0,191
Carga Viral HIV RNA, (cópias/ml)					
Medida Recente	49 (49-898)	49 (49-468)	49 (49-1065)	226,5	0,863
Mediana	228 (49-2748)	170 (49-1950)	251 (49-2846)	228,0	0,901
Nadir	49 (49-49)	49 (49-49)	49 (49-53)	217,0	0,599
Zênite	6773 (328-19558)	2570 (412-10195)	8584 (239-21424)	210,0	0,602

*Normalizados por meio de transformação matemática (\log_{10}); Teste t-Student para amostras independentes para variáveis dos linfócitos TCD4⁺ e TCD8⁺; Teste U- Mann-Whitney, para variáveis da carga viral HIV RNA; **Último exame disponível em prontuário; §Mediana de exames realizados entre janeiro/2007 e novembro/2010; §§Medida mais baixa entre janeiro/2007 e novembro/2010; †Medida mais alta entre janeiro/2007 e novembro/2010.

A Tabela 6 apresenta dados do nível de atividade física e de aspectos selecionados de consumo alimentar. Do conjunto de sujeitos da pesquisa, 46 utilizaram o pedômetro de acordo com as orientações, sendo 22 e 24 do sexo feminino e masculino, respectivamente. Em termos gerais, ambos os sexos possuem semelhantes níveis de atividade física. Esse padrão de atividade física permanece nos dias de semana e do final de semana. As crianças possuem níveis similares aos adolescentes, inclusive nos finais de semana. Apenas 3/22 (12%) do sexo feminino e 6/24 (23,1%) do sexo masculino possuem níveis de atividade física adequados, considerando 12.000 e 15.000 passos por dia para o sexo feminino e masculino, respectivamente.

Não foram observadas diferenças significantes na ingestão de energia total, cálcio e proteínas, na comparação entre sexos e idades, sendo que dois sujeitos não responderam o questionário. Aparentemente, as estimativas da energia total e de proteína foram superestimadas pelo questionário de frequência alimentar. Essa superestimação parece ser sistemática, pois são observadas médias de energia total acima de 3000 calorias/dia e 100 g/dia para ingestão de proteína, em ambos os sexos e idades.

De acordo com a interpretação dos dados comparados às DRIs, observa-se que 47 sujeitos apresentaram ingestão de energia acima da necessidade energética estimada, mesmo quando ajustado pela presença de sintomas do HIV, apontando novamente para superestimativa dos dados. Em relação à ingestão de cálcio, verifica-se que cinco crianças e 25 adolescentes possuem uma ingestão inadequada, sendo a proporção similar entre os sexos. A ingestão de proteína foi adequada em 47 casos (95,9%), sendo dois casos de ingestão abaixo da recomendação. Um grande número de sujeitos atende as recomendações das DRIs, pois ingerem a concentração mínima de proteínas; entretanto, esse fato pode estar sendo conduzido pela aparente superestimativa. A superestimativa dos nutrientes em questão pode conduzir a subestimação das prevalências de inadequação da ingestão, especialmente, em relação ao cálcio.

Tabela 6. Nível de atividade física e aspectos selecionados de ingestão nutricional de crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.

Características Comportamentais	Infectados pelo HIV								
	Crianças	Adolescentes	T	p	Masculino	Feminino	t	p	Total
	Média (desvio-padrão)								
Atividade Física*, (passos/dia)									
Dias de Semana	12350,4 (4371,8)	11405,4 (6301,4)	1,328	0,194	12785,7 (6700,3)	10372,2 (4625,2)	-1,250	0,218	11631,4 (5866,4)
Final de Semana	11072,3 (6871,5)	9174,2 (6590,8)	1,140	0,260	11069,7 (7041,3)	8012,6 (5896,5)	-1,719	0,093	9638,8 (6642,2)
Geral	11482,1 (5349,4)	10276,3 (5586,8)	0,935	0,355	11797,8 (5922,4)	9192,4 (4750,2)	-1,638	0,109	10551,8 (5494,4)
Energia total**, (caloria/dia)	3601,3 (1186,7)	3516,7 (886,7)	0,258	0,798	3229,0 (789,5)	3242,6 (1108,7)	0,050	0,951	3535,7 (949,1)
Ingestão Cálcio**, (mg/dia)	1047,3 (363,9)	1060,5 (384,4)	-0,101	0,920	1113,3 (350,2)	999,4 (400,5)	-1,061	0,294	1057,5 (376,2)
Ingestão Proteína**, (g/dia)	117,7 (31,5)	107,6 (25,7)	1,089	0,289	111,5 (26,7)	108,2 (28,0)	-0,419	0,677	109,9 (27,1)

Análise de Covariância ajustada pela idade; *(n=46, sendo 24 sujeitos do sexo masculino); ** (n=49, sendo 26 sujeitos do sexo masculino).

Na Tabela 7, encontram-se as características físicas do crescimento, desenvolvimento e maturação esquelética em infectados pelo HIV. Pode-se observar diferenças significantes entre crianças e adolescentes nas variáveis de massa corporal, estatura e, conseqüentemente, no índice de massa corporal (IMC). Entretanto, não há diferença entre os sexos nestas variáveis.

A diferença entre idade óssea e idade cronológica permitiu verificar médias negativas em ambos os sexos e idades, sendo maior no sexo masculino e em crianças, embora não tenha alcançado o nível de significância. Foram observados cinco casos de atraso na maturação esquelética nos adolescentes (três sujeitos no sexo feminino), considerando o critério de ≤ 2 desvios-padrão para sexo e idade. Não houve atraso na maturação esquelética em crianças. A maturação esquelética precoce foi observada em cinco sujeitos, sendo três adolescentes e uma criança do sexo feminino, e um adolescente do sexo masculino.

Quando categorizado a partir dos pontos de corte para o sexo e idade, o IMC permite constatar que 45 sujeitos são eutróficos (88,2%), enquanto 4/51 (7,8%) possuem sobrepeso e 2/51 (3,9%) possuem baixo peso. Estratificado pelo sexo, observa-se que 24/26 sujeitos do sexo masculino têm IMC normal, assim como 21/25 casos no sexo feminino. Verificaram-se três casos de sobrepeso entre as avaliadas do sexo feminino e um do sexo masculino, assim como, um caso de baixo peso para cada sexo.

O escore-z do IMC foi inferior no sexo masculino comparado ao feminino, e embora os adolescentes não possuam diferenças significantes, ambos os grupos apresentam valores médios negativos que indicam menor IMC comparado a mediana de jovens saudáveis norte-americanos. O escore-z da estatura para idade, independente da estratificação, apresentou médias negativas. Nesse sentido, três sujeitos (dois do sexo masculino) apresentaram baixa estatura para a idade, definido pelo afastamento de pelo menos 2 desvios-padrão da mediana de referência.

Tabela 7. Características de crescimento, desenvolvimento físico e maturação esquelética de crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.

Características Físicas	Infectados pelo HIV								
	Crianças	Adolescentes	t	P	Masculino	Feminino	T	p	Total
	Média (desvio-padrão)								
Idade Cronológica, (anos)	8,75 (0,63)	13,71 (1,97)	-8,531	<0,001	12,61 (2,51)	12,48 (3,03)	-0,160	0,874	12,55 (2,75)
Idade Óssea**, (anos)	8,21 (1,56)	13,52 (2,75)	-6,341	<0,001	12,04 (3,12)	12,46 (3,69)	0,432	0,668	12,25 (3,39)
Diferença Idade Óssea – Cronológica**, (anos)	-0,54 (1,04)	-0,18 (1,25)	-0,888	0,379	-0,51 (1,11)	-0,03 (1,27)	1,441	0,156	-0,27 (1,20)
Massa Corporal, (kg)	26,53 (4,90)	44,02 (11,30)	-5,183	<0,001	40,19 (14,40)	39,61 (10,67)	-0,163	0,871	39,90 (12,59)
Estatutura, (cm)	127,40 (7,67)	153,25 (11,49)	-7,278	<0,001	149,38 (16,87)	144,86 (13,57)	-1,052	0,298	147,17 (15,36)
IMC, (kg.m ⁻²)	16,21 (1,44)	18,44 (2,48)	-2,963	0,005	17,37 (2,47)	18,49 (2,36)	1,649	0,106	17,91 (2,46)
IMC/Idade, (score-z)	0,00 (0,82)	-3,63 (0,89)	1,243	0,220	-0,53 (0,92)	-0,01 (0,77)	2,219	0,031	-0,27 (0,88)
Est/Idade, (score-z)	-0,62 (1,05)	-0,65 (0,88)	0,088	0,930	-0,60 (0,99)	-0,69 (0,84)	-0,337	0,738	-0,64 (0,91)

Teste t-Student para grupos independentes; ** (n=50, sendo 25 sujeitos do sexo masculino); IMC: Índice de massa corporal.

A Tabela 8 apresenta as frequências de sujeitos de acordo com o estágio de desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, assim como as médias de idade em cada estágio para crianças e adolescentes infectados e pares saudáveis (133). De acordo com a auto-avaliação dos pêlos pubianos, observa-se que 19 e 18 sujeitos do sexo masculino e feminino, respectivamente, estão no estágio púbere. Quando considerado a auto-avaliação dos genitais e mamas, verifica-se uma proporção maior de sujeitos no estágio púbere, sendo 22 e 19 sujeitos do sexo masculino e feminino, respectivamente. Aparentemente, as médias de idade em cada estágio são superiores no grupo infectado quando comparado aos jovens saudáveis (133). As Figuras 3 e 4 resumem essas informações.

Tabela 8. Frequência absoluta, média de idade e desvio-padrão nos estágios de maturação e sexual de crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.

Caracteres Secundários	Estágios de desenvolvimento*				
	I	II	III	IV	V
Pêlos pubianos					
Meninos, (<i>n</i>)	6	7	8	4	1
Feminino, (<i>n</i>)	7	3	4	11	-
Genitais e mamas**					
Masculino, (<i>n</i>)	3	10	8	4	1
Feminino, (<i>n</i>)	5	5	7	7	1
Presente estudo					
Pêlos pubianos (idade)	I	II	III	IV	V
Meninos, <i>média (dp)</i>	10,0 (2,2)	11,5 (1,1)	13,6 (1,7)	15,2 (0,5)	16,7 (0,0)
Feminino, <i>média (dp)</i>	9,0 (1,3)	10,3 (0,9)	12,7 (1,1)	15,1 (1,6)	-
Genitais e mamas**					
Masculino, <i>média (dp)</i>	8,5 (0,8)	11,4 (1,5)	14,1 (1,5)	14,8 (1,9)	14,6 (0,0)
Feminino, <i>média (dp)</i>	9,0 (1,5)	9,7 (1,0)	13,1 (1,6)	15,5 (1,1)	16,7 (0,0)
Estudo de Colli (1988)[†]					
Pêlos pubianos (idade)	I	II	III	IV	V
Meninos, <i>média (dp)</i>	-	11,4 (1,7)	13,0 (1,2)	13,8 (1,3)	16,0 (2,0)
Feminino, <i>média (dp)</i>	-	9,8 (1,5)	11,2 (1,4)	12,1 (1,3)	13,0 (1,8)
Genitais e mamas**					
Masculino, <i>média (dp)</i>	-	9,1 (2,0)	12,4 (1,4)	13,6 (1,3)	15,2 (1,7)
Feminino, <i>média (dp)</i>	-	9,7 (1,5)	10,9 (1,3)	12,1 (1,3)	13,5 (2,9)

* Estágios de desenvolvimento pubertário (I: Pré-púbere, II,III e IV: Púbere e V: Pós-púbere); ** Genitais e mamas: sexo masculino e feminino, respectivamente; *n*: frequência absoluta. [†] Colli AS. Crescimento e desenvolvimento pubertário em crianças e adolescentes brasileiros (133).

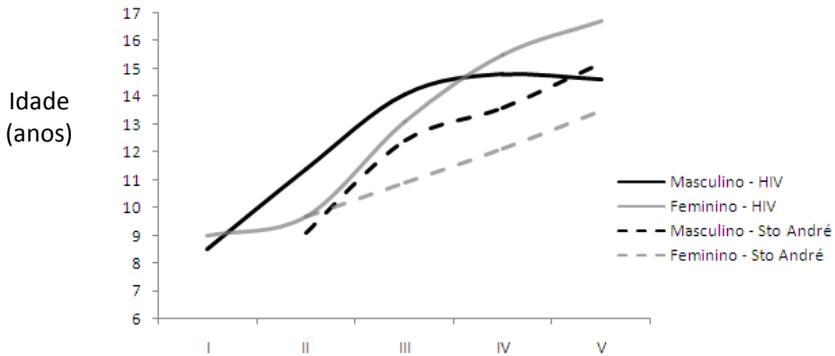


Figura 4. Desenvolvimento físico (genitais e mamas) de crianças e adolescentes infectados pelo HIV e pares saudáveis (133), Florianópolis, 2010, Brasil.

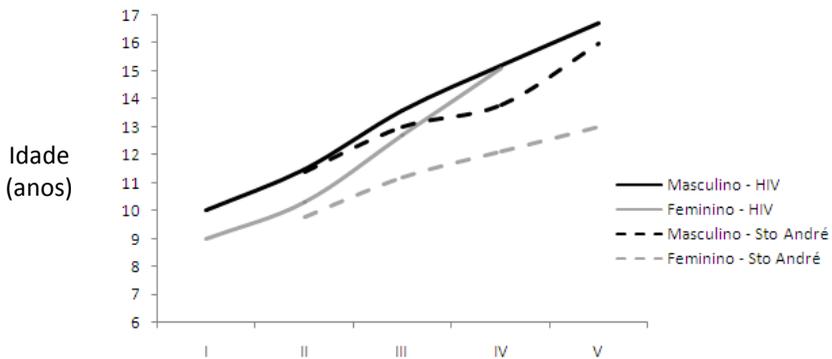


Figura 5. Desenvolvimento físico (pêlos pubianos) de crianças e adolescentes infectados pelo HIV e pares saudáveis (133), Florianópolis, 2010, Brasil.

Discussão

A amostra do presente estudo possui média de idade de 12,5 anos, onde 76,5% dos sujeitos são adolescentes, sugerindo que a população de crianças infectadas pelo HIV por meio da transmissão vertical está alcançando a adolescência. Esse fato é comum ao redor do mundo (3), especialmente no Brasil que foi um dos primeiros países a garantir acesso gratuito ao tratamento da infecção pelo HIV a partir de 1996. O estudo de Matida et al. (134) demonstrou o aumento da sobrevivência com uma amostra de representatividade nacional: cerca da metade de crianças infectadas faleciam após 20 meses do diagnóstico nos anos anteriores a 1998, enquanto 75% das crianças diagnosticadas em 1997-1998 continuaram vivas após quatro anos de seguimento.

Dos sujeitos estudados, cerca da metade são do sexo masculino, são negros ou pardos, estão sob cuidados legais de responsáveis, possuem responsáveis com até oito anos de escolaridade e têm uma renda média de até dois salários mínimos. Esse retrato sócio-demográfico do grupo é observado em estudos nacionais na população adulta, onde os casos de AIDS passaram dos estratos sociais de maior para os de menor escolaridade (135). Na análise de Parker & Camargo Júnior (136), a pobreza está inserida em um contexto multifatorial que facilita a transmissão do HIV e a sua concentração em áreas geográficas e populações, sendo o mesmo padrão observado em países de todos os continentes. A baixa condição financeira também foi relatada em estudo com crianças e adolescente órfão por AIDS (137).

O recente boletim epidemiológico relata maior proporção de casos de AIDS entre as pessoas que têm de 8 a 11 anos de estudo, no ano de 2009. Quanto ao tipo de exposição, o boletim apresenta que, nos jovens de 13 a 19 anos, a transmissão vertical representa aproximadamente 10% dos infectados. Observa-se no mesmo relatório, que houve uma proporção similar de casos de AIDS em sujeitos da cor/raça branca e preto/parda (5).

A terapia antirretroviral adotada em 85,4% dos sujeitos infectados é o esquema preferencial ou alternativo indicado pelo Ministério da Saúde/Programa Nacional de DST e AIDS (34). Não foram observados casos de imunossupressão severa atual, sendo que 32 sujeitos não possuem alguma imunossupressão atual. A carga viral indetectável foi encontrada em mais da metade dos sujeitos, sendo

que somente um sujeito apresentou valores acima de 10.000 cópias de HIV RNA. Essas características demonstram que, em geral, o sucesso terapêutico foi obtido nos infectados pelo HIV, pois é sustentada a supressão viral ao nível indetectável e está associada à restauração/preservação da competência imunológica (34).

Três sujeitos não recebem qualquer tipo de tratamento antirretroviral, entretanto, possuem bom controle virológico e preservação do sistema imune. A literatura aponta que existem sujeitos, naturais controladores do HIV, que têm uma alta proliferação e eficiente ação efetora dos linfócitos TCD8⁺, promovendo múltipla secreção de citocinas e quimiocinas a qualquer estímulo específico HIV (138). Os linfócitos TCD4⁺ também apresentam características quantitativas e qualitativas diferentes. A preservação dos linfócitos TCD4⁺ conduz a persistente atividade citotóxica dos linfócitos TCD8⁺. Há indícios também da influência dos níveis elevados das interleucinas 2 e 21, em controladores do HIV, que podem contribuir por meio da resistência à indução da apoptose do linfócito TCD4⁺ e potencialização do efeito citotóxico dos linfócitos TCD8⁺ (138).

Quando os linfócitos TCD4⁺ são comparados entre crianças e adolescentes, são observados valores significativamente elevados no primeiro grupo. Níveis elevados na contagem absoluta de linfócitos TCD4⁺ são esperados em lactantes, com gradual declínio até os 12 anos de idade. Esses resultados são esperados, uma vez que o desenvolvimento e maturação das células T acontecem no timo. Esse órgão tem o seu máximo desenvolvimento até a puberdade com sucessiva atrofia e decréscimo nas células corticais e medulares (139). Por esta variabilidade, a utilização do percentual de linfócito TCD4⁺ parece ser mais adequada para determinação do estado imunológico (68).

Níveis adequados de atividade física possuem um importante papel modulador na prevenção primária e secundária de morte prematura por doença cardiovascular, diabetes melitus, alguns tipos de câncer e osteoporose (140). Essas alterações metabólicas e morfológicas também estão relacionadas à infecção pelo HIV e ao uso prolongado da HAART (6). Dessa maneira, a atividade física tem sido cogitada como uma terapia coadjuvante no tratamento da infecção pelo HIV (141). Na presente investigação, 81% dos sujeitos não atingiram níveis adequados de atividade física, pela contagem de

passos/dia, utilizando ponto de corte estabelecido em sujeitos saudáveis. Em um estudo com crianças e adolescentes órfãs por AIDS, os autores encontraram uma prevalência de 42% de sedentarismo, definido como <300 minutos/semana de atividade física, porém somente 12 (5%) crianças tinham infecção comprovada e 53 (22%) não haviam sido testadas. Em crianças e adolescentes saudáveis, maiores níveis de atividade física são observados em crianças e naquelas do sexo masculino, contrastando com nossos achados (142).

A literatura sobre atividade física em crianças e adolescentes infectados pelo HIV é escassa, portanto, a comparação com outros estudos que medem atividade física é limitada. Utilizando o consumo de oxigênio como *proxy* de nível de atividade física, dois estudos verificaram valores reduzidos em crianças e adolescentes infectados pelo HIV (143, 144). Porém, essa comparação deve ser feita com cautela, pois a correlação entre ambos os métodos é fraca em crianças saudáveis ($r=0,22$) (145). Ainda existe a possibilidade de a toxicidade mitocondrial - além de outros quadros patológicos tais como anemia, disfunção cardíaca e pulmonar e limitação na extração muscular do oxigênio, prejudicar o potencial de geração de energia pela via aeróbia. Além dos efeitos positivos, do ponto de vista biológico, sabe-se do papel da atividade física como fator de integração social, que pode ser proporcionado independentemente da idade, considerando o estigma relacionado à infecção pelo HIV.

A nutrição adequada desempenha um papel fundamental para o crescimento e o desenvolvimento físico, assim como, sustenta o equilíbrio das alterações metabólicas e morfológicas relacionadas à infecção pelo HIV e aos efeitos de longo prazo do uso da *HAART*. No entanto, infectados pelo HIV podem demonstrar deficiências nutricionais por conta do declínio da ingestão de nutrientes, má absorção gastrointestinal, aumento dos requerimentos nutricionais ou catabolismo tecidual e fatores psicossociais (146).

A desnutrição protéico-energética tem um impacto negativo no sistema imune similar ao efeito do HIV, provocando um decréscimo nos linfócitos TCD4⁺. Dessa maneira, as crianças e adolescentes que apresentam ambas as condições teriam piores indicadores de saúde (147). No presente estudo, 47 sujeitos (95,9%) apresentaram ingestão adequada de energia total e proteína, diferente dos estudos de Ramalho (40), onde 55% apresentaram dieta inadequada e de Miller

(147), que aponta desnutrição em 30 a 50% de crianças norte-americanas infectadas. Essa elevada prevalência de ingestão adequada pode estar relacionada a uma superestimação dos macronutrientes por conta do tamanho das porções no questionário de frequência alimentar, ou ainda, por um super-relato no consumo dos alimentos. Apesar da boa concordância apresentada no estudo de validação do questionário utilizado (126), o grupo do presente estudo é mais novo e apresenta diversas características sócio-econômicas, além da infecção, que pode gerar essa superestimação.

No grupo avaliado, foram observados 30 sujeitos (61,2%) com ingestão inadequada de cálcio, que pode ser maior em virtude da suposição da superestimação dos valores nutricionais. Esse fato também foi observado em outros estudos com crianças infectadas pelo HIV: 20 a 50% de meninas infectadas em um estudo (26) e 50% de crianças em outro (29) tinham ingestão de cálcio abaixo das recomendações. Além da reduzida ingestão de cálcio, também se sugere que problemas na absorção gastrointestinal podem estar relacionados com prejuízos na saúde óssea em crianças com doenças crônicas (148).

O estado nutricional, baseado no IMC, revelou que 88,2% das crianças e adolescentes infectados estão dentro da faixa de normalidade esperado para a idade em brasileiros, sendo somente dois casos de baixo peso. Esses resultados corroboram com os achados de Werner (149) e Reis (39) que observaram o IMC adequado para idade em 84,2 e 86% das crianças e adolescentes infectados pelo HIV. Quando calculado o escore-z do IMC, observa-se médias negativas, especialmente nos adolescentes e no sexo masculino. Esses resultados são similares a outros estudos, que compararam crianças e adolescentes infectados com pares saudáveis (17) e com infectados que participam de uma intervenção nutricional (38).

Quando se observa o escore-z da estatura, foram observadas médias negativas, confirmando os resultados bem estabelecidos por estudos de crescimento e infecção pelo HIV (7, 150, 151). Três sujeitos (5,9%) foram identificados com baixa estatura para a idade (≤ 2 desvios-padrão), em contraste com os resultados de Ramalho, que encontrou uma proporção maior de sujeitos (25,5%).

A maturação esquelética é um excelente indicador para avaliar o desenvolvimento físico, pois as mudanças no tamanho e forma dos

ossos são uniformes e regulares no processo de crescimento. Nesse sentido, a determinação da idade óssea permitiu verificar cinco sujeitos com atraso na maturação esquelética, sendo todos adolescentes. Evidências sugerem uma disfunção no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, relacionada à infecção pelo HIV (152); dessa forma, o prejuízo no desenvolvimento do eixo poderia conduzir ao atraso na maturação, estando os adolescentes mais vulneráveis a estas alterações funcionais (153). Ainda considerando o efeito do HIV no desenvolvimento físico de adolescentes, pode-se supor, também, os possíveis prejuízos nos primeiros anos de vida, quando é um momento de rápido crescimento e desenvolvimento físico enquanto a *HAART* ainda não estava disponível, prejuízos que podem estar perdurando durante os anos subsequentes.

Apesar da pequena frequência de atrasos na maturação esquelética, quando se subtraiu a idade cronológica da óssea foi possível verificar médias negativas, mais acentuadas em crianças e no sexo masculino. Esses resultados corroboram com outros estudos em infectados pelo HIV, Gertner et al. (9) demonstram atrasos de aproximadamente sete meses na maturação esquelética em meninos com hemofilia. Stagi et al. (154) verificaram escores-z negativos na idade óssea de pré-púberes. A partir dos dados de Zamboni et al. (10), pode-se verificar discretas médias inferiores na idade óssea, porém significantes. No mesmo sentido, Rosso et al. (99) encontraram escores-z negativos da idade óssea, mais acentuados no sexo masculino.

No presente estudo, a maturação sexual também se apresentou atrasada nas crianças e adolescentes infectados pelo HIV em relação aos jovens saudáveis da pesquisa realizada na cidade de Sto. André (133), tanto nos indicadores de pêlos pubianos como nas mamas/genitais. Esses achados são consistentes com a literatura. Aparentemente nas meninas, a diferença de idade entre infectados e saudáveis aumenta com o avanço do desenvolvimento, corroborando com o estudo de Martino et al. (8). Esses investigadores também demonstraram que o sexo feminino sofre um impacto maior na presença infecção pelo HIV (8), enquanto outro estudo apontou para a imunossupressão como modulador do atraso na maturação sexual (87). Todavia, independente do método de avaliação da maturação, os estudos apontam para um atraso na maturação relacionado à infecção pelo HIV.

A comparação direta entre os dados do presente estudo e os dados da pesquisa realizada na cidade de Sto. André é limitada. A maturação sexual passa por um processo de tendência secular, ocorrendo mais precocemente ao longo dos anos. Dessa forma, pode-se esperar que a magnitude das diferenças da idade cronológica, em cada estágio pubertário, seja ainda maior. No entanto, não há disponibilidade de outros estudos, que representem o contexto nacional, para comparação destes dados.

Em suma, os infectados são pequenos e leves para a idade, assim como, demonstram atraso na maturação sexual e esquelética. Apesar dos parâmetros de crescimento e desenvolvimento apontarem para um efeito crônico e deletério da infecção pelo HIV, em geral, os sujeitos avaliados apresentam boa condição virológica e imunológica, à época da coleta. Foram encontrados poucos sujeitos com níveis de atividade física adequados, e, mais da metade tem ingestão de cálcio abaixo das recomendações.

2. Relação entre o conteúdo e densidade mineral óssea e os parâmetros da infecção pelo HIV

Resultados

Quarenta e oito sujeitos infectados pelo HIV realizaram a avaliação pela DXA e dispunham de dados de CMO e DMO total e regional, três sujeitos não compareceram a avaliação. A partir destes valores foram calculados escores-z específicos para sexo, cor/raça, idade e estatura. Todos tiveram o diâmetro ósseo do fêmur mensurado.

Foram observados valores inferiores em crianças quando comparadas aos adolescentes em todos os parâmetros analisados, independentes do sexo e tamanho/peso corporal. Ao comparar a massa óssea entre os sexos, foram verificadas diferenças significantes, sendo que o sexo masculino demonstrou valores superiores ao sexo feminino em todas as medidas da DMO, do CMO dos membros superiores independentes da idade e escore-z do IMC (Tabela 9). Os diâmetros ósseos também mostraram diferenças significativas em função da idade e do sexo.

Os escores-z CMO e DMO totais e subtotais foram negativos, em média, tanto para a idade, quanto para a estatura. A Figura 5 apresenta, independente do parâmetro z utilizado, escores negativos da massa óssea. O escore-z do conteúdo mineral ósseo subtotal ($z\text{-CMO}_{\text{subtotal}}$) e subtotal para a estatura ($z\text{-CMO}_{\text{subtotal/estatura}}$) não apresentaram diferenças entre sexos ou idades. Nos escores-z da densidade mineral óssea total para idade ($z\text{-DMO}_{\text{total}}$) e subtotal para idade ($z\text{-DMO}_{\text{subtotal}}$) foram observadas diferenças, sendo que o sexo feminino apresentou os valores inferiores de escore-z. No entanto, o sexo masculino demonstrou escore-z da densidade mineral óssea subtotal esperada para estatura ($z\text{-DMO}_{\text{subtotal/estatura}}$) inferior ao sexo feminino (Tabela 9).

O $z\text{-CMO}_{\text{subtotal}}$ permitiu verificar que quatro sujeitos (todos do sexo masculino) apresentaram escores inferiores a -2 dp, que os caracteriza com baixo conteúdo mineral ósseo para a idade. Quando a análise é realizada pelo $z\text{-DMO}_{\text{subtotal}}$, o número de sujeitos aumentou para oito casos de densidade mineral óssea reduzida para a idade (5 do sexo masculino), com base na mediana de sujeitos saudáveis da mesma idade, sexo e cor/raça. Não houve diferença nas proporções de sujeitos

com z-DMO abaixo de -2 dp entre os sexos ($\chi^2=0,148$; $p=0,700$) e idades ($\chi^2=0,006$; $p=0,936$).

Apesar dos escores-z entre -2 e -1 dp não atingirem o valor crítico para classificação de massa óssea reduzida para idade, foram observados neste intervalo 27 sujeitos (56,2%) com valores de z-CMO_{subtotal}, e 21 sujeitos (43,7%) de z-DMO_{subtotal}. A Figura 6 apresenta a distribuição dos indivíduos segundo as categoriais do escore-z, estratificada por sexo e idade.

Tabela 9. Parâmetros da massa óssea de crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.

Massa Óssea	Infectados pelo HIV								
	Crianças	Adolescentes	F	p	Masculino	Feminino	F	p	Total
	Média (desvio-padrão)								
CMO*, (g)									
Membros Superiores	97,7 (20,2)	183,4 (60,8)	33,075	<0,001	163,9 (67,6)	163,7 (64,1)	0,041	0,841	163,7 (65,1)
Membros Inferiores	290,3 (61,7)	556,5 (194,2)	31,047	<0,001	536,3 (249,1)	454,7 (145,9)	4,625	0,037	495,5 (206,1)
Subtotal [§]	605,7 (118,6)	1148,3 (366,7)	37,782	<0,001	1080,3 (462,1)	967,7 (324,1)	2,902	0,096	1024,0 (398,9)
Total	882,3 (142,7)	1512,5 (419,8)	32,563	<0,001	1429,2 (519,3)	1306,9 (392,0)	3,026	0,089	1368,0 (459,3)
Subtotal/Idade, (escore-z)	-0,87 (0,85)	-1,03 (0,78)	2,518	0,120	-1,05 (0,83)	-0,93 (0,76)	0,209	0,650	-0,99 (0,79)
Subtotal/Estatura, (escore-z)	-0,91 (1,09)	-0,44 (0,85)	0,442	0,510	-0,53 (1,08)	-0,51 (0,70)	0,590	0,447	-0,52 (0,91)
DMO, (g.cm⁻²)									
Membros Superiores	0,963 (0,11)	1,301 (0,15)	40,232	<0,001	1,260 (0,20)	1,187 (0,19)	7,520	0,009	1,223 (0,20)
Membros Inferiores	1,367 (0,17)	1,924 (0,30)	23,593	<0,001	1,875 (0,40)	1,717 (0,30)	9,002	0,004	1,796 (0,36)
Subtotal [§]	0,602 (0,07)	0,817 (0,11)	28,761	<0,001	0,791 (0,15)	0,744 (0,12)	7,096	0,011	0,768 (0,14)
Total	0,729 (0,06)	0,932 (0,11)	21,811	<0,001	0,905 (0,14)	0,867 (0,13)	4,200	0,046	0,886 (0,13)
Subtotal/Idade, (escore-z)	-1,33 (0,92)	-1,19 (0,83)	0,754	0,390	-1,05 (0,79)	-1,40 (0,88)	7,591	0,008	-1,22 (0,84)
Total/Idade, (escore-z)	-1,38 (1,27)	-1,01 (0,80)	0,049	0,825	-0,89 (0,93)	-1,30 (0,89)	6,438	0,015	-1,10 (0,92)
Subtotal/Estatura [§] , (escore-z)	-0,66 (1,24)	-0,56 (0,93)	0,021	0,886	-0,76 (1,15)	-0,38(0,70)	0,333	0,567	-0,58 (0,97)
Diâmetro do Fêmur, (mm)									
	76,80 (5,3)	87,81 (6,3)	14,820	<0,001	87,20 (8,5)	83,16 (6,3)	15,751	0,001	85,22 (7,7)

Análise de covariância entre crianças e adolescentes ajustada pelo sexo e IMC; Análise de Covariância entre sexos ajustada pela idade e escore-z do IMC;

*Normalizados por meio de transformação matemática (\log_{10}), exceção para o escore-z; [§]Subtotal = Total com exceção da cabeça. CMO: Conteúdo Mineral Ósseo;

DMO: Densidade Mineral Óssea; IMC: índice de massa corporal. Parâmetros obtidos pela DXA (n=48), antropometria (n=51).

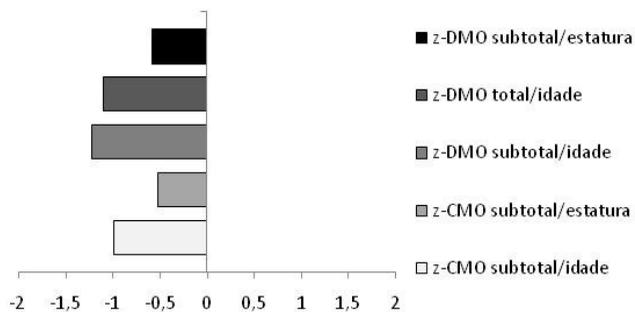


Figura 6. Escore-z médios do grupo em infectados pelo HIV, dos parâmetros da massa óssea específico para sexo, idade, cor/raça, Florianópolis, 2010, Brasil.

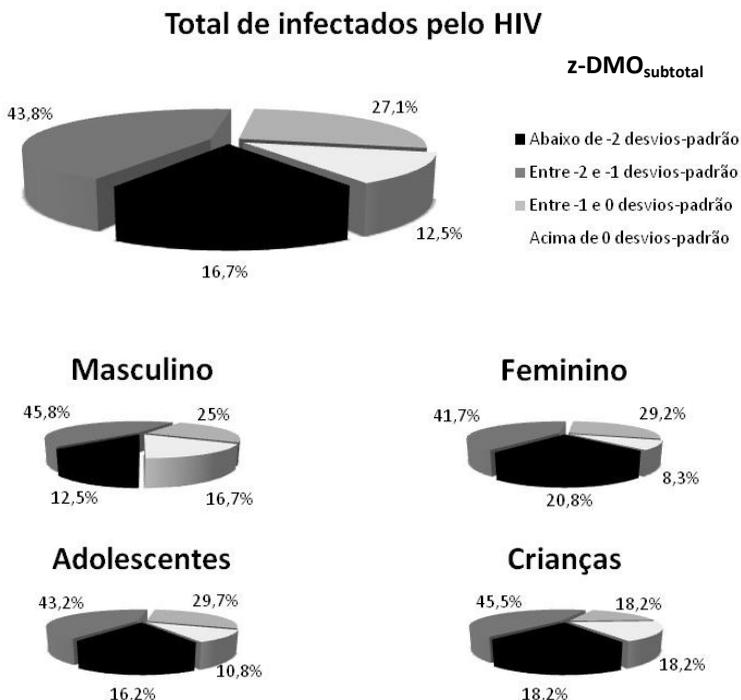


Figura 7. Categorias de z-DMO_{subtotal}, grupo inteiro e estratos por sexo e idade, Florianópolis, 2010, Brasil.

Na análise bivariada entre os parâmetros da massa óssea e as variáveis de controle, foram observadas correlações significantes entre $z\text{-CMO}_{\text{subtotal}}$ e $z\text{-DMO}_{\text{subtotal}}$ com as variáveis de idade óssea e variáveis antropométricas de massa corporal, estatura, IMC e diâmetro do fêmur ($r=0,93$ a $0,80$; $p<0,001$), a cor/raça branca esteve associada com a baixa reserva de CMO ($\chi^2=4,697$; $p<0,030$), considerando as reduções do escore- $z < -1$ dp. Não foram verificadas relações significantes entre a baixa reserva de CMO e DMO subtotal com o sexo, nível de atividade física, ingestão de cálcio e atraso na maturação esquelética.

Dos parâmetros da infecção pelo HIV, somente o uso de PI na HAART esteve associado ($\chi^2=4,945$; $p=0,035$) com a baixa reserva CMO_{subtotal} ($z\text{-CMO}_{\text{subtotal}} < -1$ dp) sendo que 69% daqueles que usavam PI também estavam com massa óssea reduzida. Contudo, não foi verificada esta relação com parâmetro do $z\text{-DMO}_{\text{subtotal}}$. A classificação dos estágios de evolução dos sintomas clínicos da infecção pelo HIV, a condição virológica atual e a classificação imunológica pregressa e atual não demonstraram associação com o $z\text{-DMO}_{\text{subtotal}}$ e $z\text{-CMO}_{\text{subtotal}}$ reduzido nas crianças e adolescentes da amostra ($p=0,484$ a $p=0,916$; $p=0,241$ e $p=0,517$; $p=0,502$ e $p=0,114$; $p=0,102$ e $p=0,253$, respectivamente).

Foram realizadas análises bivariadas entre os parâmetros laboratoriais recentes da infecção pelo HIV (linfócitos $TCD4^+$ e $TCD8^+$, carga viral HIV RNA) e as variáveis da massa óssea (CMO e DMO total, subtotal em valores absolutos e escores- z). O percentual de contagens de linfócito $TCD8^+$ demonstrou relação positiva e significativa com o $z\text{-CMO}_{\text{total}}$ e $z\text{-DMO}_{\text{total}}$ ($r=0,31$ e $r=0,31$; $p<0,05$; respectivamente). Foram observadas apenas relações inversas não significantes entre o linfócito $TCD4^+$ recente e DMO e CMO subtotal e total ($r=-0,25$ a $-0,21$; $p=0,067$ a $0,160$). A carga viral HIV RNA recente também demonstrou uma relação positiva não significativa com o $z\text{-CMO}_{\text{subtotal}}$ e $z\text{-DMO}_{\text{subtotal}}$ ($r=0,26$; $p=0,072$ e $r=0,25$; $p=0,090$, respectivamente).

No sentido de melhor explorar a relação dos parâmetros recentes da infecção pelo HIV (aumento na carga viral HIV RNA, redução nos linfócitos $TCD4^+$ e significativo aumento no percentual de linfócitos $TCD8^+$) com o aumento de massa óssea, o grupo foi estratificado pelo uso de PI na HAART, considerando seu possível efeito modulador sobre a carga viral HIV RNA. Entre os sujeitos que utilizam PI na HAART foi observado que as correlações aumentaram de

magnitude entre o $z\text{-CMO}_{\text{subtotal}}$ e $z\text{-DMO}_{\text{subtotal}}$ e a carga viral HIV RNA ($r=0,48$; $p=0,014$), percentual de linfócito TCD4⁺ ($r= -0,41$; $p=0,036$) e percentual de linfócito TCD8⁺ ($r=0,421$; $p=0,032$). Para o grupo que não utilizava PI na *HAART* não foram observadas correlações entre essas variáveis.

Sabendo que a atividade citotóxica do linfócito TCD8⁺ é também mediada pela resposta celular dos linfócitos TCD4⁺ ao aumento na carga viral HIV RNA, foi testada a relação parcial ente o percentual de linfócitos TCD8⁺ e escore-z do CMO e do DMO total, controlando pelos efeitos da carga viral HIV RNA atual. A correlação diminuiu ($r=0,11$; $p=0,452$), assim como a relação entre percentual de linfócito TCD4⁺ e $z\text{-CMO}_{\text{subtotal}}$ desapareceu ($r=-0,03$; $p=0,823$).

As análises de covariância foram usadas para verificar diferenças na massa óssea nos grupos estratificados por variáveis relacionadas à infecção pelo HIV. O grupo que faz uso de PI na *HAART* possui $z\text{-DMO}_{\text{total}}$ inferior ao grupo que não faz uso de PI, independente da massa corporal, diâmetro do fêmur, idade óssea, atividade física, ingestão de cálcio e tempo de *HAART* (Tabela 10). Não foram encontradas diferenças significantes nas seguintes análises dos parâmetros de infecção: estágio N e A vs B e C ($-1,20$ vs $-1,20$; $F=0,001$; $p=0,999$), estágio 1 e 2 vs 3 ($-0,73$ vs $-1,05$; $F=1,094$; $p=0,316$), carga viral indetectável vs carga viral >50 cópias/ml ($-1,16$ vs $-0,90$; $F=0,931$; $p=0,342$); ausência e imunossupressão moderada vs imunossupressão severa ($-1,03$ vs $-1,16$; $F=0,220$; $p=0,642$) e atual ausência de imunossupressão VS atual imunossupressão moderada ($-1,08$ vs $-1,02$; $F=0,620$; $p=0,804$).

Tabela 10. Análise de covariância do $z\text{-DMO}_{\text{total}}$ entre crianças e adolescentes que utilizam antirretroviral da classe de inibidores de protease no tratamento, Florianópolis, 2010, Brasil.

$z\text{-DMO}_{\text{total}}$	Infectados pelo HIV		F	p
	HAART sem PI (n=19)	HAART com PI (n=26)		
Média Bruta (EP)	-0,84 (0,19)	-1,23 (0,17)	2,717	0,106
Intervalo de Confiança	-1,23; -0,44	-1,61; -0,92		
Média Ajustada (EP)	-0,79 (0,17)	-1,28 (0,15)	4,469	0,042
Intervalo de Confiança	-1,13; -0,45	-1,59; -0,98		

Análise de covariância ajustada pela massa corporal, diâmetro do fêmur, idade óssea, atividade física, ingestão de cálcio e tempo de HAART. DMO: densidade mineral óssea; HAART: Terapia antirretroviral de alta atividade; PI; Inibidor de Protease; EP: Erro padrão.

Com base na análise dos dados que compreendem o período de quatro anos foi observada uma relação positiva entre o nadir de linfócitos TCD4^+ e o $z\text{-CMO}_{\text{subtotal/estatura}}$ ($r=0,33$; $p=0,029$). Para o $z\text{-DMO}_{\text{subtotal/estatura}}$, foi encontrada uma relação não significativa com o nadir de linfócito TCD4^+ ($r=0,25$; $p=0,103$). A mediana da carga viral HIV RNA demonstrou relação inversa não significativa com CMO subtotal e total ($r= -0,23$; $p= 0,108$ e $r= -0,21$; $p= 0,147$, respectivamente). Outra relação positiva, porém não significativa, foi observada entre a mediana do linfócito TCD8^+ com o $z\text{-DMO}_{\text{total}}$ ($r= 0,21$; $p=0,155$). Também observada uma relação inversa entre o diâmetro do fêmur e a mediana da carga viral HIV RNA ($r= -0,28$; $p= 0,050$).

A partir da análise bivariada entre variáveis da massa óssea e parâmetros da infecção pelo HIV foram elaborados modelos de regressão ajustados por variáveis de controle, para verificar a associação independente de fatores de confusão. As variáveis de controle foram inseridas nos modelos, baseadas nas análises estatísticas ou pelo suporte da literatura.

Na análise multivariada foi verificada a relação positiva entre o nadir de linfócitos TCD4^+ e o $z\text{-CMO}_{\text{subtotal/estatura}}$. Apesar da entrada das variáveis de controle alterar a força da relação entre as variáveis, ao ponto de perder significância ($p>0,05$), foi observada uma tendência de

relação até o quarto modelo de regressão (Tabela 11). A mediana de linfócitos TCD8⁺ apresentou relação positiva com o z-DMO_{total}, mesmo quando ajustada por variáveis de controle. Após a entrada do último bloco de variáveis de controle, a relação entre as variáveis extrapolou o limite de significância (Tabela 12). O modelo de regressão com melhor poder preditivo explicou 84,9% da variação no z-DMO_{subtotal}, e teve como preditores as variáveis: massa corporal, estatura, atividade física, tempo de *HAART* e uso de PI na *HAART* (Tabela 13).

Tabela 11. Modelos de regressão linear para predição das variações no $z\text{-CMO}_{\text{subtotal/estatura}}$ por meio do nadir do linfócito TCD4^+ , ajustado por variáveis de confusão, em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.

Variável Dependente $z\text{-CMO}_{\text{subtotal/estatura}}$	Infectados pelo HIV						
	Parâmetro da infecção			Modelo de regressão			
Variável Independente	β^*	R_{Parcial}^{**}	p^+	R	R^2_{Ajustado}	EPE	p^{++}
¹ Nadir linfócito TCD4^+	1,394	0,330	0,029	0,330	0,088	0,932	0,029
² Nadir linfócito TCD4^+ ; massa corporal; diâmetro do fêmur	1,263	0,295	0,058	0,363	0,067	0,943	0,125
³ Nadir linfócito TCD4^+ ; massa corporal; diâmetro do fêmur; renda; escolaridade	1,390	0,318	0,046	0,395	0,045	0,954	0,246
⁴ Nadir linfócito TCD4^+ ; massa corporal; diâmetro do fêmur; renda; escolaridade; atividade física; ingestão de cálcio	1,489	0,327	0,055	0,437	0,020	0,986	0,377
⁵ Nadir linfócito TCD4^+ ; massa corporal; diâmetro do fêmur; renda; escolaridade; atividade física; ingestão de cálcio; tempo de <i>HAART</i> ; uso de PI na <i>HAART</i>	1,235	0,260	0,158	0,449	0,046	1,026	0,608

Modelos de regressão linear simples¹ e ajustado²⁻⁵; Entrada das variáveis (método *Enter*): Bloco 1: massa corporal e diâmetro do fêmur; Bloco 2: renda e escolaridade dos responsáveis; Bloco 3: atividade física e ingestão de cálcio; Bloco 4: tempo de *HAART* e uso de PI na *HAART*. *Coeficiente Beta do nadir do linfócito TCD4^+ em cada modelo; **Coeficiente de correlação parcial entre o nadir do linfócito TCD4^+ e o $z\text{-CMO}_{\text{subtotal/estatura}}$ em cada modelo; +Significância do nadir do linfócito TCD4^+ em cada modelo; ++ Significância do modelo de regressão. $z\text{-CMO}_{\text{subtotal/estatura}}$: Escore-z do conteúdo mineral ósseo esperado para estatura; EPE: Erro padrão de estimativa; CMO: Conteúdo mineral ósseo; *HAART*: Terapia antirretroviral de alta atividade; PI: Inibidor de Protease.

Tabela 12. Modelos de regressão linear para predição das variações no z-DMO_{total} para a idade por meio da mediana do linfócito TCD8⁺, ajustado por variáveis de confusão, em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.

Variável Dependente	Infectados pelo HIV						
	Parâmetro da infecção			Modelo de regressão			
Variável Independente	β^*	R _{Parcial} **	p ⁺	R	R ² _{Ajustado}	EPE	p ⁺⁺
¹ Mediana linfócito TCD8 ⁺	1,186	0,209	0,155	0,209	0,023	0,913	0,155
² Mediana linfócito TCD8 ⁺ ; idade óssea; massa corporal; diâmetro do fêmur	1,560	0,338	0,025	0,675	0,404	0,720	<0,001
³ Mediana linfócito TCD8 ⁺ ; idade óssea; massa corporal; diâmetro do fêmur; renda; escolaridade	2,165	0,379	0,011	0,555	0,225	0,812	0,007
⁴ Mediana linfócito TCD8 ⁺ ; idade óssea; massa corporal; diâmetro do fêmur; renda; escolaridade; atividade física; ingestão de cálcio	1,876	0,315	0,051	0,581	0,212	0,829	0,023
⁵ Mediana linfócito TCD8 ⁺ ; idade óssea; massa corporal; diâmetro do fêmur; renda; escolaridade; atividade física; ingestão de cálcio; tempo de HAART; uso de PI na HAART	1,950	0,326	0,056	0,636	0,243	0,783	0,027

Modelos de regressão linear simples¹ e ajustado²⁻⁵; Entrada das variáveis (método *Enter*): Bloco 1: idade óssea, massa corporal e diâmetro do fêmur; Bloco 2: renda e escolaridade dos responsáveis; Bloco 3: atividade física e ingestão de cálcio; Bloco 4: tempo de HAART e uso de PI na HAART.

*Coeficiente Beta da mediana do linfócito TCD8⁺ em cada modelo; **Coeficiente de correlação parcial entre a mediana do linfócito TCD8⁺ e o z-DMO_{total} em cada modelo; ⁺ Significância da mediana do linfócito TCD8⁺ em cada modelo; ⁺⁺ Significância do modelo de regressão. z-DMO_{total}: Escore-z da densidade mineral óssea total para idade. EPE: Erro padrão de estimativa; DMO: Densidade mineral óssea; HAART: Terapia antirretroviral de alta atividade; PI: Inibidor de Protease.

Tabela 13. Modelo de regressão linear de melhor poder preditivo das variações no $z\text{-DMO}_{\text{subtotal}}$ em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.

Variável Dependente		Infectados pelo HIV				
$z\text{-DMO}_{\text{subtotal}}$		Modelo de regressão linear múltipla				
Variável Independente	β^*	R_{parcial}^{**}	EPE	R	R^2_{Ajustado}	p
			0,053	0,938	0,849	<0,001
Constante	-0,087					
Massa Corporal	0,007	0,532				
Estatura	0,003	0,304				
Atividade Física	0,018	0,165				
Tempo de HAART	0,004	0,251				
Uso de PI na HAART	-0,014	-0,128				

Modelos de regressão linear múltipla; Entrada das variáveis (método *Backward*, retirada de variáveis $p \leq 0,20$): Bloco 1: idade óssea, massa corporal, estatura e diâmetro do fêmur; Bloco 2: renda e escolaridade dos responsáveis; Bloco 3: atividade física e ingestão de cálcio; Bloco 4: tempo de HAART e uso de PI na HAART. *Coeficiente Beta; **Coeficiente de correlação parcial. DMO: Densidade mineral óssea; $z\text{-DMO}_{\text{subtotal}}$: Escore-z da densidade mineral óssea subtotal esperada para idade; EPE: Erro padrão de estimativa; HAART: Terapia antirretroviral de alta atividade; PI: Inibidor de Protease.

Discussão

Os estudos com foco na massa óssea em crianças e adolescentes se tornaram mais populares após o consenso de que o acréscimo de mineral ósseo durante a infância é um determinante de risco de osteoporose em idade avançada (42). O método mais comum empregado na determinação da massa óssea é a DXA; no entanto, o uso acrítico dessas medidas de massa óssea pode conduzir a correlações espúrias sobre seus determinantes (155, 156). A inabilidade em detectar alterações no tecido ao redor do osso durante o processo de crescimento, a projeção bi-dimensional que resulta na falsa noção de densidade (ausência do parâmetro de profundidade) e a detecção de artefatos resultantes de movimentos durante a avaliação podem resultar em erros significantes na medida da massa óssea pela DXA (155, 156). A *International Society for Clinical Densitometry (ISCD)* sugere considerar a avaliação da CMO e DMO subtotal, por ser um parâmetro de boa acurácia e reprodutibilidade, pelo fato da medida de corpo inteiro estar sujeita a mascarar alterações pela desproporcional massa óssea da cabeça e por esta região não ser responsiva a estímulos (157). A medida CMO é preferida comparada a DMO, pois está ausente de erros relacionados à projeção bi-dimensional (157). No entanto, a DMO promove uma padronização para diferenças no tamanho ósseo entre indivíduos e facilita a comparação do indivíduo com a população de referência (156).

Desta forma, ajustes para adequar a utilização dos parâmetros emitidos pela DXA são necessários. Os pesquisadores sugerem a correção pela área ou diâmetro ósseo, peso e estatura (32, 156, 157). A estatura é um parâmetro mais adequado do que a idade cronológica para interpretação da massa óssea em sujeitos com atraso no crescimento e maturação (157).

Em meio a estas possibilidades, no presente estudo, foram calculados escores-z específicos para idade, sexo e etnia para atender as conhecidas especificidades da CMO e DMO. Foram apresentados escores-z subtotal atendendo as sugestões da *ISCD*; entretanto, a medida total de DMO também foi apresentada para permitir a comparação com outros estudos. Como, em geral, foram observados atrasos na maturação sexual e esquelética, optou-se em apresentar

também os escores-z do CMO e DMO esperados para a estatura, por ser esta outra forma de ajustar pelo crescimento.

O comportamento das variáveis da massa óssea corroborou o descrito na literatura específica para crescimento físico: adolescentes possuem todos os parâmetros superiores as crianças, reflexo de um processo natural de acréscimo mineral ósseo (81). Foram verificadas diferenças entre os sexos, sendo que o masculino demonstrou valores superiores ao feminino nos parâmetros de DMO (81).

Os achados reproduzem vários outros estudos com infectados pelo HIV, que demonstraram valores inferiores de CMO e DMO de crianças e adolescente infectadas comparados aos de jovens saudáveis, evidenciados tanto na comparação de valores absolutos (27, 28, 30, 98) ou mesmo quando calculados escores-z, sendo que os escores-z médios variaram de -2,74 a 0,12 desvios-padrão (10, 26, 29). Há, em média, um afastamento abaixo -1 dp da mediana quando os sujeitos infectados são comparados aos jovens saudáveis do *NHANES*. Entretanto, a comparação direta dos escores-z calculados por meio de uma referência deve ser realizada com certa cautela. Recentemente, foi demonstrado que seis bases de dados de referência utilizadas para interpretação de massa óssea são altamente correlacionadas, porém diferem significativamente em seus valores. Esses apontamentos são de particular importância, uma vez demonstrada que a proporção de sujeitos daquele estudo com baixa massa óssea para idade variou significativamente de 15,4 a 27,9% (158).

O sexo feminino apresentou os menores escores-z DMO, significativamente inferior o sexo masculino, porém, quando comparada à estatura, verifica-se um padrão inverso, corroborando com estudo de Jacobson et al. (98) que encontrou uma redução mais intensa de DMO no sexo masculino. Nos escores-z esperados para estatura, as médias negativas são atenuadas e mais próximas da mediana dos sujeitos saudáveis do *NHANES*, fato que era esperado uma vez que, em crianças com doenças crônicas ou atraso no crescimento e desenvolvimento, a estatura é um melhor indicador como parâmetro biológico do que a idade cronológica (157).

Os dados também concordam com outros estudos que demonstraram a redução na qualidade e quantidade da massa óssea em infectados pelo HIV, verificada pelo método de ultrassom quantitativo (99, 154). Entretanto, dois estudos refutaram a hipótese

de que a massa óssea é reduzida na presença da infecção pelo HIV. No primeiro, houve divergências na concordância entre as medidas realizadas pela DXA e tomografia computadorizada atribuída à inabilidade da DXA em avaliar massa óssea em sujeitos com ossos pequenos (32), inabilidade também relatada em outros estudos (155, 156). O segundo estudo verificou, em um pequeno número de crianças virgens de tratamento antirretroviral e com infecção horizontal, valores de CMO similares aos pares saudáveis (31).

As possíveis explanações para essa divergência residem no bom estado de saúde, crescimento e maturação normal, provavelmente reflexo de um pequeno tempo de diagnóstico de infecção do HIV, e, portanto, seriam esperados efeitos deletérios pequenos ou nulos da doença. Outra possível explicação seria a ausência de antirretrovirais nesses infectados que podem prejudicar o acréscimo mineral nos ossos. Entretanto, no presente estudo, os sujeitos infectados que não utilizam antirretroviral também demonstraram escores-z abaixo da mediana dos indivíduos saudáveis do *NHANES* (dados não apresentados). Em nossas análises, verificou-se que as médias do escore-z CMO e DMO foram atenuadas quando interpretadas pelo tamanho corporal, dada pela estatura. No entanto, os escores permaneceram negativos demonstrando reduzida massa óssea na população infectada.

Esses achados são bastante preocupantes, uma vez que valores reduzidos de massa óssea tendem a continuar reduzidos. Um estudo recente demonstrou que após três anos de acompanhamento, 70% de crianças e adolescentes saudáveis com baixa massa óssea para a idade permaneceram com escore-z abaixo de -1 dp (159). Em uma coorte de adultos infectados, foi encontrada progressão de 27% dos indivíduos para osteopenia e osteoporose durante dois anos, sendo que a proporção aumentou expressivamente em um período de cinco anos (160). Deve ser dada atenção aos casos de massa óssea reduzida, pois na infância na infância e adolescência ocorrem o maior acréscimo mineral ósseo e interrupções no desenvolvimento natural desse processo podem determinar riscos de osteoporose precoce na vida adulta.

A infecção pelo HIV e a resposta do hospedeiro estão envolvidos nas alterações da massa óssea. No presente estudo foram observadas três análises que sustentam essa hipótese: 1) O nadir do linfócito TCD4⁺

apresentou correlação parcial positiva com o $z\text{-CMO}_{\text{subtotal/estatura}}$, 2) A mediana da carga viral HIV RNA demonstrou correlação parcial inversa com o diâmetro do fêmur e tendências com o CMO subtotal e total, e 3) A mediana de linfócitos TCD8^+ apresentou correlação parcial positiva com o $z\text{-DMO}_{\text{total}}$, mesmo com ajuste para as variáveis de confusão. Essas análises sugerem que quanto menor a proliferação do HIV, menor o efeito deletério cumulativo, concomitantemente, menor impacto nos níveis de linfócito TCD4^+ . Além disso, a resposta citotóxica elevada e possivelmente eficiente permite que o organismo tenha condições adequadas para o acréscimo mineral ósseo durante o desenvolvimento físico.

Os resultados em relação ao nadir do linfócito TCD4^+ corroboram outros estudos na população adulta, onde sujeitos com níveis baixos de nadir de linfócito TCD4^+ possuem risco de reduções superiores a 5% na massa óssea em infectados pelo HIV virgens de tratamento (161), e risco independente de osteopenia/osteoporose em mulheres infectadas pelo HIV (162). Poucas pesquisas utilizaram a medida do linfócito TCD4^+ de forma contínua em crianças e adolescentes. Os dados do presente estudo concordam com Zamboni et al. (10) que verificaram uma relação positiva entre DMO e linfócitos TCD4^+ . Entretanto, divergem dos achados de Arpadi et al. em estudo com pré-púberes (28), onde não foi observada relação entre essas variáveis. No presente estudo, a relação entre ao nadir do linfócito TCD4^+ e $z\text{-CMO}_{\text{subtotal/estatura}}$ foi evidente após controlar os efeitos de variáveis de confusão (biológicas, demográficas e comportamentais), assim como, o escore-z compara a indivíduos saudáveis específicos para sexo, cor/raça e estatura do *NHANES*. Esses ajustes tornam mais clara a relação entre as variáveis, fato que pode não ser observado em outros estudos.

Os dados indicam a relação inversa entre mediana de HIV RNA e diâmetro do fêmur, assim como foi verificada nos parâmetros de CMO total e subtotal. Estudos transversais demonstram que a presença do HIV promove redução na massa óssea. Esse fato foi apontado em homens com infecção aguda pelo HIV, quando foi verificado que o aumento da carga viral estava inversamente relacionado com escore-t do quadril (163). No mesmo sentido, a carga viral de HIV RNA elevada foi observada como um preditor independente de osteopenia/osteoporose (164). Em crianças, Arpadi et al. não

observaram correlações significantes entre carga viral HIV RNA e massa óssea e justificam o fato pela utilização de apenas uma medida atual da carga viral, não considerando um efeito cumulativo da infecção (28).

Existem algumas demonstrações de como o HIV pode afetar a massa óssea. Em modelo animal, ratos HIV-1 transgênicos apresentam massa óssea reduzida comparada aos controles. A remodelação óssea é induzida pela alta atividade do C-telopectídeo terminal de colágeno e pelo aumento do número de osteoclastos dada a alta atividade do ligante do receptor ativador de NFκB (165). As análises “in vitro” demonstram que proteínas específicas do HIV interferem na habilidade de células-tronco mesenquimais em se tornarem osteoblastos, além de reduzir secreção de moléculas regulatórias e atividade de fatores de transcrição dos osteoblastos (166). Em crianças, evidências sugerem que o HIV pode reforçar a produção de interleucina-6, que pelo fator autócrino/parácrino, pode estimular a formação e atividade de osteoclastos e reduzir a produção de IGF-1, este último relacionado à formação da massa óssea (10, 154).

Os linfócitos T citotóxicos, em geral CD8⁺, têm capacidades líticas e são críticos no reconhecimento e eliminação de células próprias alteradas (células infectadas por vírus e células tumorais), além da habilidade de reconhecer quase qualquer célula no corpo que apresente um antígeno-específico (48). De fato, é reconhecido o papel dos linfócitos citotóxicos no controle da replicação do HIV, com substancial impacto na progressão da doença, uma vez que a infecção está estabelecida (53). No presente estudo, foi observada relação positiva entre a mediana de linfócitos TCD8⁺ e o z-DMO_{total}. Pode-se sugerir que haja um efeito protetor sobre a massa óssea pelos níveis elevados de linfócitos TCD8⁺, além de considerar que a maioria dos sujeitos da amostra apresenta imunocompetência. Níveis elevados de linfócitos TCD8⁺ são encontrados na infecção pelo HIV e consistem num importante marcador prognóstico (167). No entanto, há evidências de elevada capacidade proliferativa de linfócitos TCD8⁺ em naturais controlares do HIV (168). Também é necessário considerar a possibilidade da presença do HIV promover uma estimulação excessiva no sistema imune, gerando células de memória aberrantes devido à cronicidade da apresentação do antígeno (38, 66).

O uso de PI na HAART sugeriu um impacto negativo na massa óssea em duas análises distintas, independente de fatores biológicos,

comportamentais e do tempo de *HAART*. Esse achado corrobora parcialmente com os resultados de Zuccotti et al. (97) que também evidenciaram reduções significantes no CMO da coluna lombar nos sujeitos que utilizam PI na *HAART*, porém naqueles que recebiam dose plena de RTV. No presente estudo, 25/26 sujeitos que utilizavam PI na *HAART* recebiam dose parcial de RTV adicionada ao Lopinavir (LPV/r), porém esse PI não demonstrou reduções significantes nas análises de Zuccotti et al. (97). Os sujeitos do presente estudo que recebiam PI também utilizam de d4T e TDF (3/26 e 5/ 26, respectivamente), que são citados na literatura como moduladores de reduções na massa óssea (95-97). Esses medicamentos estavam presentes somente na *HAART* com inclusão de PI, portanto, pode-se supor que as reduções encontradas no grupo que utiliza PI na *HAART* comparadas ao grupo NRTI+NNRTI, podem ter sido influenciadas pelos três antirretrovirais em questão (LPV/r, d4T e TDF), ao passo que, a análise para efeito individual não pode ser verificada.

O efeito deletério dos PI's diretamente sobre as células ósseas foi demonstrado em alguns estudos pela alteração na atividade de osteoblastos. A desregulação da expressão gênica que induz a atividade inflamatória local, provocando redução da atividade dos osteoblastos, foi associada à exposição ao RTV (169). O LPV/r foi relacionado à redução na expressão gênica e atividade da enzima fosfatase alcalina dos osteoblastos e diminuição do depósito de cálcio (170). No entanto, o uso de PI pode conduzir a reduções na massa óssea pelo aumento da atividade dos osteoclastos. Nesse sentido, um estudo atribuiu o efeito individual do RTV na remodelação óssea por aumento de 18% de excreção de cálcio (170).

Não foram encontradas diferenças na massa óssea em relação aos estágios de evolução clínica dos sintomas da infecção pelo HIV, confirmando os achados de outros estudos (26, 30, 99). Porém, os resultados discordam de Jacobson et al. que verificaram os estágio B e C associados a reduzida DMO, e de Stagi et al. (154) que demonstraram prejuízos na qualidade e metabolismo ósseos em crianças com manifestações clínicas severas. No presente estudo, houve a necessidade de dividir o grupo pelos sistemas de classificação da infecção pelo HIV adotados pelo CDC. Em crianças (<13 anos) a classificação imunológica e dos sintomas clínicos é mutuamente exclusiva (68), porém, em adolescentes (>13 anos) elas são

complementares, sendo preponderante a condição imunológica em todos os estágios (67). Apesar dos sistemas classificarem os infectados pelo HIV de maneira semelhante, é mais coerente analisar os dados estratificados por cada definição.

O grupo com imunossupressão severa comparado ao ausente de imunossupressão ou imunossupressão moderada, assim como, aqueles com atual imunossupressão moderada comparado ao atual ausente de imunossupressão não demonstraram diferenças significantes na massa óssea, corroborando com os resultados de Mora et al. (30). Sujeitos com carga viral HIV RNA indetectável não demonstraram diferenças na massa óssea comparado ao grupo com carga viral HIV RNA >50 cópias/ml. Existe a possibilidade de não se observar efeito algum na massa óssea quando se considera apenas a medida recente dos parâmetros imunológicos e virológicos. Esses parâmetros apresentam rápida alteração, pois, são extremamente suscetíveis a intervenção com antirretrovirais, assim como no processo inverso, à falha virológica, pode aumentar significativamente os níveis de HIV RNA. A *ISCD* sugere que o monitoramento de alterações na massa óssea seja realizado a cada seis meses para que sejam verificadas diferenças significantes. Portanto, somente estudos longitudinais, que considerem efeitos cumulativos da infecção durante o crescimento e desenvolvimento, poderão, de maneira eficiente, inferir causa-efeito sobre a relação da massa óssea e infecção pelo HIV.

O melhor modelo de regressão, que tem poder preditivo em explicar 85% da variação no $z\text{-DMO}_{\text{subtotal}}$, inclui como preditores a massa corporal, a estatura, a atividade física, o tempo de *HAART* e o uso de PI na *HAART*. Considerando que esses fatores são determinantes do $z\text{-DMO}_{\text{subtotal}}$, em média negativo, é possível definir estratégias nas intervenções para o aprimoramento da massa óssea baseando-se em diferentes estímulos mecânicos e fisiológicos.

Em síntese, foi verificada uma grande proporção de sujeitos com reduzida massa óssea para a idade, independente do indicador de massa óssea utilizado. Esta redução está associada ao uso de PI na *HAART*. As relações positivas entre nadir do linfócito TCD4^+ e $z\text{-DMO}_{\text{subtotal/estatura}}$ e entre o linfócito TCD8^+ e $z\text{-DMO}_{\text{total}}$ sugerem que a preservação do sistema imunológico associado à imunocompetência contra a infecção pelo HIV está relacionada a elevados níveis de massa óssea.

3. Relação entre a quantidade e distribuição da gordura corporal e os parâmetros da infecção pelo HIV

Resultados

A gordura corporal total e regional foi mensurada pela DXA em 48 sujeitos infectados pelo HIV. A partir do percentual gordura corporal total, foi calculado o escore-z específico para sexo, cor/raça, idade. Três sujeitos não possuem dados da mensuração da gordura pela DXA, porém, todos possuem medidas indiretas do acúmulo de gordura na região central.

Adolescentes possuem maior quantidade de gordura corporal total (GC_{total}) comparada as crianças (Tabela 14). O percentual gordura corporal total ($\%GC_{total}$) e o escore-z do percentual de gordura corporal total para idade ($z-\%GC$) não diferiu entre as idades. O sexo feminino tem maior GC_{total} e $\%GC_{total}$ quando comparado ao sexo masculino. O $z-\%GC$ permitiu verificar escores negativos, abaixo de -1 dp para o grupo, sendo que o sexo masculino possui valores inferiores comparado ao sexo feminino. Entre os infectados pelo HIV, 20,8% possuem $z-\%GC$ abaixo de -2 dp, enquanto, o sexo masculino possui uma maior proporção de sujeitos com $z-\%GC$ abaixo de -2 dp comparado ao sexo feminino ($\chi^2=2,291$; $p=0,130$), mas não há diferença nas proporções entre as idades ($\chi^2=0,148$; $p=0,700$). Se considerarmos aqueles que possuem $z-\%GC$ abaixo de -1 dp, para todo o grupo, o percentual sobre para 54,1%. A Figura 7 demonstra a prevalência de $z-\%GC$ por diferentes estratos.

Na distribuição da gordura corporal, adolescentes tem maior gordura corporal do tronco (GC_{tronco}) e perímetro da cintura quando comparado as crianças, enquanto, a razão de dobras cutâneas do tronco pelas extremidades (RTEDC) é similar entre os grupos. O sexo feminino demonstra valores de GC_{tronco} superiores ao sexo masculino, mas não de RTEDC e de perímetro da cintura.

Tabela 14. Parâmetros da gordura corporal de crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.

Massa Gorda	Infectados pelo HIV								
	Crianças	Adolescentes	F	p	Masculino	Feminino	F	p	Total
	Média (desvio-padrão)								
GC _{Total} [*] , (kg)	6,30 (1,78)	10,09 (5,52)	9,843	0,003	6,93 (3,26)	11,51 (5,74)	23,040	<0,001	9,23 (5,16)
GC _{Total} ^v , (%)	23,49 (4,89)	22,79 (9,41)	0,136	0,714	17,21 (5,46)	28,70 (7,11)	25,173	<0,001	22,95 (8,54)
GC _{tronco} [*] , (kg)	2,24 (0,78)	3,98 (2,33)	12,506	0,001	2,65 (1,34)	4,51 (2,51)	23,124	<0,001	3,58 (2,20)
z-%GC, (<i>escore-z</i>)	-1,04 (0,70)	-1,02 (1,60)	0,142	0,708	-1,54 (1,36)	-0,51 (1,03)	5,415	0,025	-1,03 (1,30)
RTEDC [*] , (s/u)	0,91 (0,26)	0,92 (0,27)	0,018	0,895	0,86 (0,27)	0,98 (0,25)	2,872	0,097	0,92 (0,27)
Perímetro da Cintura, (cm)	56,29 (4,35)	64,98 (6,04)	22,242	<0,001	63,24 (7,47)	62,63 (6,09)	0,219	0,642	62,94 (6,77)

Análise de covariância entre crianças e adolescentes ajustada pelo sexo; Análise de Covariância entre sexos ajustada pela idade óssea e estatura; *Normalizados por meio de transformação matemática (\log_{10}). GC_{total}: Gordura corporal; GC_{tronco}: Gordura do tronco; z-%GC: Escore-z do percentual de gordura corporal total para idade; RTEDC: Razão de dobras cutâneas do tronco por extremidades; s/u: sem unidade.

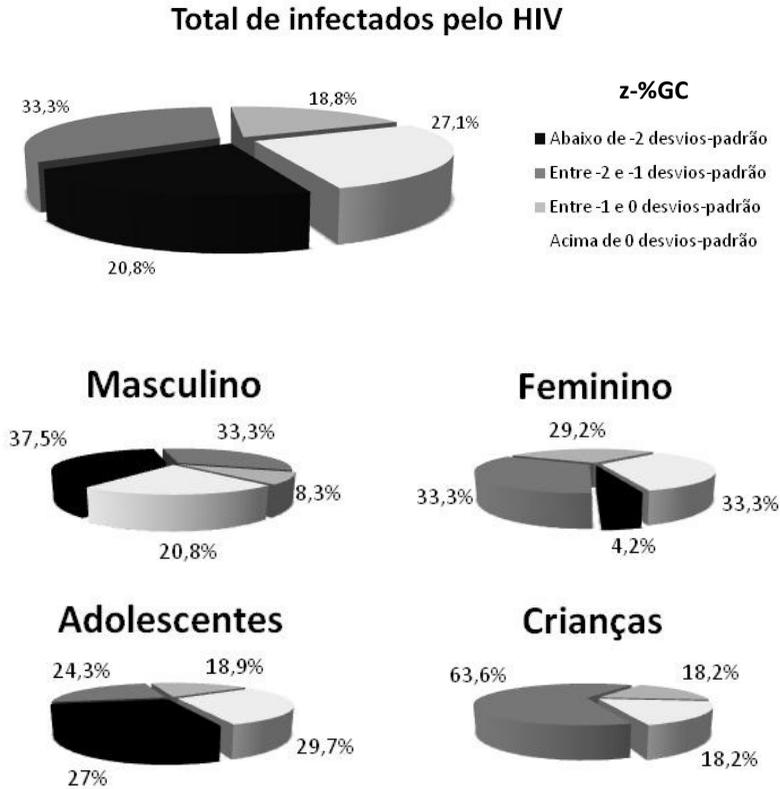


Figura 8. Categorias de z-%GC, grupo inteiro e estratos pelo sexo e idade, Florianópolis, 2010, Brasil.

Na análise bivariada foram encontradas relações significantes entre massa gorda e as variáveis de controle: A GC_{total} , GC_{tronco} e RTEDC com a idade óssea ($r=0,59$; $r=0,65$; $r=0,45$; $p<0,001$, respectivamente) e o IMC ($r=0,75$; $r=0,80$; $r=0,52$; $p<0,001$, respectivamente). Foi verificada uma relação inversa entre z-%GC, GC_{total} e GC_{tronco} com a atividade física ($r= -0,34$; $r= -0,45$; $r= -0,43$; $p<0,05$, respectivamente). O perímetro da cintura esteve associado somente a medida da GC_{tronco} ($r= 0,62$; $p<0,001$). Foram observadas correlações positivas entre z-%GC, GC_{total} , GC_{tronco} e a ingestão de energia total ($r=0,21$; $r=0,25$; $r=0,24$; $p<0,15$, respectivamente).

A relação entre a massa gorda e os parâmetros laboratoriais recentes da infecção pelo HIV é demonstrada pela relação inversa entre o z-%GC e a GC_{total} com o linfócito TCD4⁺ ($r = -0,29$ e $r = -0,29$; $p < 0,05$, respectivamente) e pela relação inversa entre o z-%GC, GC_{total} e GC_{tronco} com o linfócito TCD8⁺ ($r = -0,47$; $r = -0,41$ e $r = -0,36$; $p < 0,01$, respectivamente). Não foi observada relação significativa entre a massa gorda e carga viral HIV RNA (z-%GC, GC_{total}, GC_{tronco} e %GC- $r = 0,19$; $r = 0,17$; $r = 0,11$; ; $r = 0,15$; $p > 0,05$, respectivamente). A RTEDC não demonstrou nenhuma relação significativa com medidas atuais de linfócitos TCD4⁺, linfócitos TCD8⁺ e carga viral HIV RNA ($r = 0,04$; $r = -0,07$; $r = -0,01$; $p > 0,05$, respectivamente).

Considerando os dados que representam o período de quatro anos, o linfócito TCD8⁺ demonstrou relação inversa com o z-%GC, GC_{total}, %GC e GC_{tronco}, nos parâmetros de mediana ($r = -0,45$; $r = -0,42$; $r = -0,36$; $r = -0,38$; $p < 0,01$), nadir ($r = -0,40$; $r = -0,34$; $r = -0,31$; ; $r = -0,31$; $p < 0,05$) e zênite ($r = -0,40$; $r = -0,39$; $r = -0,38$; $r = -0,33$; $p < 0,05$). A mediana do linfócito TCD4⁺ apresentou uma relação inversa não significativa com o z-%GC e a GC_{total} ($r = -0,25$; $p = 0,085$ e $r = -0,25$; $p = 0,088$, respectivamente), assim como o zênite da mesma medida ($r = -0,25$; $p = 0,081$ e $r = -0,25$; $p = 0,086$, respectivamente). O zênite de carga viral HIV RNA apresentou uma relação inversa com a GC_{tronco} ($r = -0,30$; $p < 0,05$). Os parâmetros nadir e mediana da carga viral HIV RNA não apresentaram correlações significantes com o z-%GC, GC_{total}, %GC e GC_{tronco} ($r = 0,02$ a $r = 0,12$; e $r = -0,02$ a $r = -0,14$, respectivamente).

A análise de covariância permitiu verificar que sujeitos do estágio de evolução clínica B e C possuem um z-%GC inferiores aos sujeitos do estágio N e A (Tabela 15), independente da idade óssea, estatura, atividade física e ingestão de energia e tempo de HAART. O mesmo não foi observado na classificação para maiores de 13 anos, estágios 1 e 2 vs estágio 3 ($-0,75$ vs $-1,12$; $F = 0,152$; $p = 0,703$). Não se verificou diferenças significantes no z-%GC, após os ajustes pelas variáveis de controle (idade óssea, estatura, atividade física e ingestão de energia e tempo de HAART), nas análises da presença de PI na HAART vs ausência de PI na HAART ($-1,06$ vs $-1,07$; $F = 0,001$; $p = 0,977$), carga viral indetectável vs carga viral acima de 50 cópias/ml ($-1,21$ vs $-0,84$; $F = 0,715$; $p = 0,404$), ausência e imunossupressão moderada vs imunossupressão severa ($-1,03$ vs $-1,19$; $F = 0,124$; $p = 0,727$), e atual

ausência de imunossupressão vs atual imunossupressão moderada (-1,32 vs -0,61; $F= 3,087$; $p=0,088$).

Tabela 15. Análise de covariância do z-%GC para menores de 13 anos com diferentes estágios de evolução dos sintomas clínicos da infecção pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.

z-%GC	Infectedados pelo HIV		F	p
	Estágios N e A (n=12)	Estágios B e C (n=10)		
Média Bruta (EP)	-0,79 (0,30)	-1,46 (0,35)	2,049	0,166
Intervalo de Confiança	-1,42; -0,16	-2,20; -0,72		
Média Ajustada (EP)	-0,70 (0,26)	-1,73 (0,29)	6,047	0,027
Intervalo de Confiança	-1,27; -0,13	-2,36; -1,11		

Análise de covariância ajustada pela idade óssea, estatura, atividade física, ingestão de energia e tempo de *HAART*. z-%GC: Escore-z do percentual de gordura total para idade; *HAART*: Terapia antirretroviral de alta atividade; EP: Erro padrão

Em relação à RTEDC, não foram observadas diferenças significantes da presença de PI na *HAART* vs ausência de PI na *HAART* (0,860 vs 0,960; $F=1,251$; $p=0,272$), ausência e imunossupressão moderada vs imunossupressão severa (0,907 vs 0,880; $F=0,066$; $p=0,799$), atual ausência de imunossupressão vs atual imunossupressão moderada (0,932 vs 0,851; $F=0,842$; $p=0,366$), estágios 1 e 2 vs estágio 3 (0,982 vs 0,932; $F=0,054$; $p=0,822$), estágio B e C vs estágios N e A (0,827 vs 0,890; $F=0,334$; $p=0,572$), carga viral indetectável vs carga viral acima de 50 cópias/ml (0,883 vs 0,927; $F=0,214$; $p=0,647$), após os ajustes pelas variáveis de controle (idade óssea, estatura, atividade física e ingestão de energia e tempo de *HAART*).

A construção dos modelos de regressão permitiu verificar que a mediana do linfócito TCD8⁺ possui relação inversa com o z-%GC, a correlação parcial permaneceu significativa até a entrada do terceiro bloco de variáveis de controle (Tabela 16). O zênite da carga viral HIV RNA não demonstrou relação significativa após os ajustes pelas variáveis de controle. A mediana do linfócito TCD4⁺ apresentou relação inversa com o z-%GC (Tabela 17). O melhor modelo de regressão explicou 35,1% das variações no z-%GC, tendo como variáveis

preditoras a massa corporal, estatura, atividade física, ingestão de energia e o tempo de *HAART* (Tabela 18).

Tabela 16. Modelos de regressão linear para predição das variações no z-%GC por meio da mediana do linfócito TCD8⁺, ajustado por variáveis de confusão, em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.

Variável Dependente z-%GC	Infectados pelo HIV						
	Parâmetro da infecção			Modelo de regressão			
	β^*	R_{parcial}^{**}	p^+	R	R^2_{ajustado}	EPE	p^{++}
Variável Independente							
¹ Mediana linfócito TCD8 ⁺ ;	-3,629	-0,45	0,001	0,45	0,19	1,175	0,001
² Mediana linfócito TCD8 ⁺ ; idade óssea; estatura	-3,265	-0,42	0,004	0,48	0,18	1,160	0,009
³ Mediana linfócito TCD8 ⁺ ; idade óssea; estatura; renda escolaridade do responsável;	-2,576	-0,32	0,034	0,53	0,19	1,149	0,015
⁴ Mediana linfócito TCD8 ⁺ ; idade óssea; estatura; renda escolaridade do responsável; atividade física; ingestão de energia total	-2,397	-0,29	0,072	0,57	0,14	1,182	0,035
⁵ Mediana linfócito TCD8 ⁺ ; idade óssea; estatura; renda escolaridade do responsável; atividade física; ingestão de energia total; tempo de HAART; uso de PI na HAART	-1,496	-0,18	0,312	0,62	0,20	1,183	0,051

Modelos de regressão linear simples¹ e ajustado²⁻⁵; Entrada das variáveis (método *Enter*): Bloco 1: Idade óssea e estatura; Bloco 2: Renda e escolaridade dos responsáveis; Bloco 3: Atividade física e ingestão de energia total; Bloco 4: Tempo de HAART e uso de PI na HAART. *Coeficiente Beta da mediana do linfócito TCD8⁺ em cada modelo; **Coeficiente de correlação parcial entre a mediana do linfócito TCD8⁺ e o z-%GC em cada modelo; ⁺Significância da mediana do linfócito TCD8⁺ em cada modelo; ⁺⁺ Significância do modelo de regressão múltipla. z-%GC: Escore-z do percentual de gordura corporal total para idade; EPE: Erro padrão de estimativa. HAART: Terapia antirretroviral de alta atividade; PI: Inibidor de Protease.

Tabela 17. Modelos de regressão linear para predição das variações no z-%GC por meio da mediana do linfócito TCD4⁺, ajustado por variáveis de confusão, em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.

Variável Dependente z-%GC	Infectados pelo HIV						
	Parâmetro da infecção			Modelo de regressão			
	β^*	R_{Parcial}^{**}	p^+	R	R^2_{Ajustado}	EPE	p^{++}
Variável Independente							
¹ Mediana do linfócito TCD4 ⁺ ;	-1,875	-0,25	0,085	0,25	0,04	1,275	0,085
² Mediana do linfócito TCD4 ⁺ ; idade óssea; estatura;	-2,283	-0,32	0,034	0,40	0,10	1,211	0,052
³ Mediana do linfócito TCD4 ⁺ ; idade óssea; estatura; renda e escolaridade dos responsáveis;	-2,237	-0,33	0,033	0,53	0,20	1,148	0,015
⁴ Mediana do linfócito TCD4 ⁺ ; idade óssea; estatura; renda e escolaridade dos responsáveis; atividade física; ingestão de energia	-1,866	-0,27	0,107	0,56	0,18	1,192	0,045
⁵ Mediana do linfócito TCD4 ⁺ ; idade óssea; estatura; renda e escolaridade dos responsáveis; atividade física; ingestão de energia; tempo de HAART; uso de PI na HAART	-1,383	-0,19	0,283	0,62	0,21	1,180	0,049

Modelos de regressão linear simples¹ e ajustado²⁻⁵; Entrada das variáveis (método *Enter*): Bloco 1: Idade óssea e estatura; Bloco 2: Renda e escolaridade dos responsáveis; Bloco 3: Atividade física e ingestão de energia; Bloco 4: Tempo de HAART e uso de PI na HAART.

*Coeficiente Beta da mediana do linfócito TCD4⁺ em cada modelo; **Coeficiente de correlação parcial entre a mediana do linfócito TCD4⁺ e o z-%GC; ⁺Significância da mediana do linfócito TCD4⁺ em cada modelo; ⁺⁺ Significância do modelo de regressão múltipla. z-%GC: Escore-z do percentual de gordura corporal total para idade; EPE: Erro padrão de estimativa. HAART: Terapia antirretroviral de alta atividade; PI: Inibidor de Protease.

Tabela 18. Modelo de regressão linear de melhor poder preditivo das variações no z-%GC em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.

Variável Dependente		Infectados pelo HIV				
z-%GC		Modelo de regressão linear múltipla				
Variável Independente	β^*	R_{Parcial}^{**}	EPE	R	R^2_{Ajustado}	p
			1,068	0,656	0,351	0,001
Constante	15,626					
Massa corporal, (kg)	0,129	0,511				
Estatura, (cm)	-0,090	-0,470				
Atividade física, (passos/dia)	-0,932	-0,395				
Ingestão de energia, (calorias/dia)	0,00027	0,244				
Tempo de HAART, (anos)	-0,129	-0,390				

Modelos de regressão linear múltipla; Entrada das variáveis (método *Backward*, retirada de variáveis $p \leq 0,20$): Bloco 1: idade óssea, massa corporal, estatura e diâmetro do fêmur; Bloco 2: renda e escolaridade dos responsáveis; Bloco 3: atividade física e ingestão de energia total; Bloco 4: tempo de HAART e uso de PI na HAART. *Coeficiente Beta; **Coeficiente de correlação parcial. z-%GC: Escore-z do percentual de gordura corporal total para idade; EPE: Erro padrão de estimativa; HAART: Terapia antirretroviral de alta atividade.

Discussão

No presente estudo foi observado z-%GC médio abaixo de -1dp comparado a mediana de pares saudáveis do *NHANES* e 1/5 dos sujeitos com z-%GC inferior a -2 dp, sendo mais pronunciada no sexo masculino. Esses achados apontam para um perfil de baixa reserva de gordura corporal relacionada à infecção pelo HIV, consistente com os resultados de outras investigações transversais e longitudinal, observados tanto no período anterior a *HAART* (13) e como recentemente (14, 17).

Um estudo longitudinal que não observou diferenças na GC_{total} entre infectados e pares saudáveis (19), porém, foram relatadas reduções nas pernas e aumento nos braços e tronco, indicando o processo de redistribuição da gordura corporal. Além disso, apesar dos autores terem eliminado fatores de confusão ao realizarem análises estratificadas pela idade e etnia, não foram calculados escores-z baseados em uma referência adequada e representativa, que poderia ilustrar melhor as diferenças relacionadas à infecção. Esse fato pode, pelo menos parcialmente, justificar a ausência de reduzidos escores de gordura corporal em infectados no estudo em questão.

Como esperado, os adolescentes demonstraram níveis de GC_{total} superiores as crianças, bem como, as meninas tiveram GC_{total} superior aos meninos (81). O resultado chama a atenção sobre as meninas possuírem maior GC_{tronco} comparado aos meninos, pois é independente da estatura e idade óssea, ou seja, permanece após o controle do efeito alométrico ou do desenvolvimento físico. Esse fato diverge da literatura em saudáveis (79) e infectados pelo HIV (40), porém, foi observado em um estudo de seguimento por dois anos (19) além disso, o *European Paediatric Lipodystrophy Group* (21) relatou que o sexo feminino tem maiores chances de apresentar alguma redistribuição da gordura. O acúmulo de gordura na região central é frequentemente referenciado em infectados pelo HIV, em análises que empregam critério objetivo (16, 19) e clínico (21, 24), concomitante à redução da gordura corporal das extremidades (19).

Diversos estudos têm demonstrado associação da redistribuição da gordura corporal com o início da puberdade em crianças e adolescentes infectados (19, 21, 23, 40). Em análise complementar,

confirmou-se a relação significativa entre RTEDC e idade óssea somente no sexo masculino ($r=0,51$; $p<0,01$; feminino: $r=0,35$; $p=0,115$), o que sugere um acúmulo de gordura na região central com avanço da idade biológica nos meninos, consistente com a literatura para crianças saudáveis (79). As investigações sugerem que o início da puberdade, em infectados pelo HIV, pode desempenhar um processo progressivo e gradual nas alterações na gordura corporal, acompanhada por alterações metabólicas (21, 23, 171). Apesar do processo patogênico da redistribuição da gordura estar pouco esclarecido, tais alterações podem ser produto da infecção pelo HIV por si e pelo uso de antirretrovirais. Em sujeitos com infecção pelo HIV pela transmissão vertical, a idade também representa tanto o tempo de infecção pelo HIV quanto o uso de antirretrovirais. Porém, neste estudo não foi encontrada relação significativa entre o tempo de *HAART* e RTEDC ou GC_{tronco} ajustados pela idade óssea ($r= -0,10$ e $r= -0,09$; $p>0,05$; respectivamente).

Evidências sugerem que os mecanismos fisiológicos responsáveis pela redistribuição da gordura corporal são diferentes para o processo de lipoatrofia e lipohipertrofia (6). A redução de gordura nas extremidades tem sido relacionada ao uso de d4T e AZT (ambos NRTI's); esses medicamentos inibem a síntese de DNA mitocondrial levando a disfunção e apoptose nos adipócitos (172-174). Em análise complementar, verificou-se uma correlação não significativa de usuários de AZT demonstrarem médias ajustadas de DC_{tr} inferiores quando comparados aos sujeitos que não utilizavam o antirretroviral em questão (8,6 vs 10,2; $F= 2,617$; $p=0,115$). Considerando o $z\text{-}\%GC$, apesar das médias ajustadas apontarem para redução em usuários de AZT comparado aos que não utilizam (-1,21 e -0,66, respectivamente), não foi verificada diferença significativa. O pequeno número de sujeitos que utilizam d4T impossibilitou a execução das análises. Tem sido relatado que alguns PI's podem potencializar o efeito dos NRTI's no processo de lipoatrofia, além de fatores do hospedeiro do HIV tais como sexo masculino (6). Assim, o pronunciado afastamento de $z\text{-}\%GC$ da mediana nos meninos do presente estudo corrobora o achado na literatura. De fato, uma grande investigação transversal verificou redução significativa da gordura das extremidades em infectados comparados aos seus pares saudáveis, independente da inclusão de PI na *HAART* (17).

Foi observado que sujeitos com sintomas clínicos mais graves (estágios B e C) possuem z-%GC inferior comparado aos sujeitos assintomáticos e com sintomas leves (N e A). Esses dados podem ser justificados pela influência do próprio HIV no progresso da infecção, e conseqüentemente, na alteração da gordura corporal. Além do efeito colateral dos antirretrovirais, tem sido postulado que produtos gênicos do HIV promovem prejuízos à mitocôndria. A proteína viral gp120 pode induzir apoptose em diferentes tipos de células, assim como Tat e proteína viral R promovem destruição da mitocôndria pelo aumento da permeabilidade celular e indução à apoptose. A protease viral pode também induzir à morte celular pela liberação do citocromo-c. A alteração na produção de citocinas pró-inflamatórias, desencadeada pelo HIV, também pode afetar negativamente as funções mitocondriais pelas suas funções destrutivas. O aumento de TNF- α e interferon- γ pode causar apoptose, inibição da síntese de DNA, e liberação do citocromo-c.

Foi encontrada uma relação inversa entre a mediana de linfócitos TCD4⁺ e o z-%GC. Além de outra análise complementar demonstrar a tendência de relação inversa entre o nadir do linfócito TCD4⁺ e a DCTr ($r = -0,24$; $p = 0,090$) e positiva com o RTEDC ($r = 0,27$; $p = 0,062$) (175), esta última relação foi evidenciada em estudo recente (14). Foi observada também uma redução, não significativa, no z-%GC nos sujeitos que utilizam PI na HAART, naqueles que atualmente não possuem imunossupressão e que possuem níveis indetectáveis de HIV RNA. Dessa forma, é possível supor que os sujeitos que apresentam preservação/reestruturação imunológica, por conta da efetividade de antirretrovirais, e seus possíveis efeitos colaterais morfológicos, exibem um processo de redistribuição da gordura corporal e redução da gordura corporal total.

Além disso, a atividade citotóxica parece ter uma relação com baixos níveis de gordura corporal. A mediana do linfócito TCD8⁺ demonstrou relação inversa com o z-%GC, independente de fatores biológicos e sócio-demográficos. Pode-se sugerir que existe uma persistente atividade citotóxica protetora em sujeitos com menor z-%GC, pois, elevados níveis de linfócito TCD8⁺ não foram mediados pelo estímulo do HIV pela apresentação do antígeno (relação entre mediana de carga viral HIV RNA e mediana de linfócito TCD8⁺, $r = 0,06$; $p = 0,677$). O fato de mais da metade dos sujeitos possuir carga viral HIV RNA

indetectável e somente dois acima >10.000 cópias/ml reforçam esta idéia. Além disso, as medidas mais recentes de linfócito TCD8⁺ e CD4⁺ demonstram relação inversa com o z-%GC, sugerindo a imunocompetência, observada também em naturais controladores da infecção pelo HIV (168). Deve-se considerar a possibilidade de um aumento de células de memória aberrantes devido à cronicidade de apresentação do antígeno, pois, não foram avaliadas subpopulações dos linfócitos T.

O melhor modelo de regressão explicou 35% das variações no z-%GC a partir das variáveis de estatura, massa corporal, atividade física, ingestão de energia e tempo de *HAART*. Esses resultados são consistentes ao observar o sentido de relação de cada variável (Tabela 18), pois, comumente, o aumento na estatura promove redução na gordura corporal total por um efeito alométrico, assim como, elevados níveis de atividade física estão inversamente relacionados com a gordura pela oxidação da gordura como substrato energético. O tempo de *HAART* pode representar a redução na massa gorda por conta do efeito contínuo dos antirretrovirais sobre os adipócitos. Neste grupo, as alterações na ingestão de energia parecem estar relacionadas a ínfimas mudanças na massa gorda. A redistribuição e redução da gordura corporal continuam sendo alvo de diversas investigações, como o processo patogênico é complexo, é possível que outros mecanismos explanatórios permaneçam desconhecidos.

Em suma, pode-se verificar que os sujeitos infectados pelo HIV apresentam baixas reservas de gordura corporal, especialmente no sexo masculino. Sujeitos infectados com estágios mais graves de evolução clínica demonstram reduzido z-%GC. Aparentemente, o quadro de imunocompetência e preservação do sistema imunológico estão relacionados à baixa reserva de gordura corporal. Apenas tendências (resultados não significantes) indicam lipoatrofia nos usuários de AZT na *HAART*. Sujeitos com elevado nadir de linfócito TCD4⁺ também apresentam acúmulo de gordura na região do tronco. O sexo feminino demonstra um acúmulo de gordura na região do tronco, que não está associado ao desenvolvimento físico. Considerando o efeito modulador da dieta e atividade física nas modificações no estilo de vida, as intervenções interdisciplinares podem ter um papel importante para minimizar os efeitos do tratamento e infecção pelo HIV.

4. Relação entre a massa muscular esquelética e os parâmetros da infecção pelo HIV

Resultados

As informações sobre a massa muscular esquelética são representadas pela MIGO, escore-z da razão da massa livre de gordura pelo quadrado da estatura para a idade ($z\text{-MLG}/\text{estatura}^2$) e AMB (Tabela 19). Os adolescentes apresentaram valores superiores às crianças em todos os parâmetros de massa muscular esquelética, independente do sexo. O sexo masculino demonstrou valores superiores de MIGO comparado ao sexo feminino, independente da idade e estatura. Foi encontrado $z\text{-MLG}/\text{estatura}^2$ negativo em todas as estratificações, ou seja, menor massa muscular esquelética de infectados pelo HIV quando comparados aos jovens saudáveis do *NHANES*, da mesma idade, sexo e etnia. Os adolescentes possuem $z\text{-MLG}/\text{estatura}^2$ negativos inferiores, comparados as crianças. A Figura 8 detalha sobre as categorias de $z\text{-MLG}/\text{estatura}^2$ em diferentes estratos. São observados 12,5% de sujeitos com $z\text{-MLG}/\text{estatura}^2$ abaixo de -2 dp, apesar do sexo feminino e os adolescentes apresentarem proporções aparentemente superiores de casos com $z\text{-MLG}/\text{estatura}^2$ abaixo de -2 dp comparados ao sexo masculino e às crianças, respectivamente, não foram observadas diferenças significantes ($\chi^2=1,696$; $p=0,193$ e $\chi^2=0,824$; $p=0,364$, respectivamente). Não foram observadas diferenças entre sexos na medida indireta de reservas protéicas, mensurada pela AMB.

Tabela 19. Massa muscular esquelética de crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.

Massa Muscular Esquelética	Infectados pelo HIV								Total
	Crianças	Adolescentes	F	P	Masculino	Feminino	F	p	
	Média (desvio-padrão)								
MIGO _{total} [*] , (kg)	19,58 (3,50)	31,84 (9,19)	28,062	<0,001	32,31 (11,44)	25,76 (6,30)	21,387	<0,001	29,03 (9,72)
MIGO _{inferior} [*] , (kg)	5,96 (1,27)	10,58 (3,69)	28,614	<0,001	10,95 (4,54)	8,10 (2,24)	24,059	<0,001	9,52 (3,82)
MIGO _{apendicular} [*] , (kg)	7,85 (1,65)	13,80 (4,74)	28,324	<0,001	14,27 (5,84)	10,60 (2,90)	24,127	<0,001	12,44 (4,92)
z-MLG/estatura ² , (score-z)	-0,24 (0,57)	-0,98 (0,83)	7,595	0,008	-0,68 (0,69)	-0,94 (0,95)	1,500	0,227	-0,81 (0,83)
AMB [*] , (cm ²)	19,61 (3,38)	30,23 (8,46)	23,388	<0,001	27,76 (9,15)	27,70 (8,62)	1,055	0,310	27,73 (8,81)

Análise de covariância entre crianças e adolescentes ajustada pelo sexo; Análise de covariância entre os sexos ajustada pela idade e estatura; *Normalizados por meio de transformação matemática (\log_{10}). MIGO_{total}: Massa isenta de gordura e osso total; MIGO_{inferior}: Massa isenta de gordura e osso dos membros inferiores; MIGO_{apendicular}: Massa isenta de gordura e osso dos membros superiores; z-MLG/estatura²: Escore-z da razão da massa livre de gordura pelo quadrado da estatura para idade; AMB: Área muscular do braço.

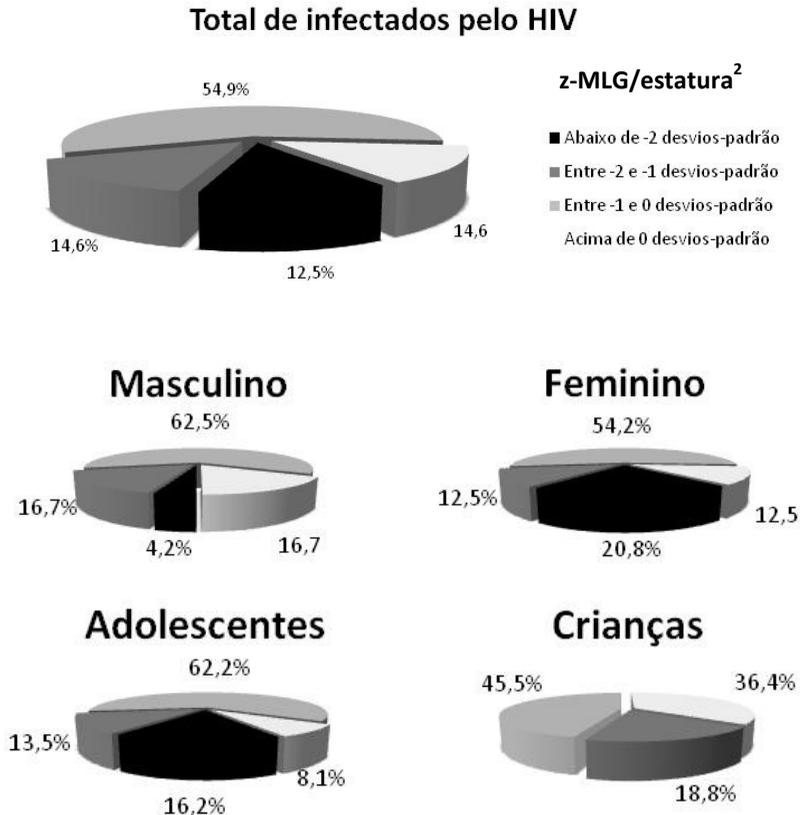


Figura 9. Categorias de z-MLG/estatura², grupo inteiro e estratos pelo sexo e idade, Florianópolis, 2010, Brasil.

A análise bivariada de correlação demonstrou que o MIGO_{total}, MIGO_{apendicular} e AMB possuem uma relação positiva com a idade óssea ($r=0,83$; $r=0,80$; $r=0,85$; $p<0,001$). Foi evidente também a relação positiva com variáveis antropométricas como massa corporal, estatura e IMC ($r=0,94$ a $r=0,67$; $p<0,05$). A atividade física foi positivamente relacionada ao z-MLG/estatura² ($r=0,29$; $p<0,05$). A ingestão de energia total demonstrou uma relação positiva, não significativa, com a AMB ($r=0,26$; $p=0,076$). Não foram observadas relações significantes entre a ingestão de proteína e massa muscular esquelética (MIGO_{total};

MIGO_{apendicular}; AMB e z-MLG/estatura² - $r=0,02$; $r=0,01$; $r=0,07$ $r=0,06$; $p>0,05$, respectivamente).

Entre os parâmetros laboratoriais recentes da infecção pelo HIV, foi verificada uma relação positiva entre a medida absoluta e percentual dos linfócitos TCD8⁺ e o z-MLG/estatura² ($r=0,36$ e $r=0,29$; $p<0,05$, respectivamente). Os linfócitos TCD4⁺ apresentaram uma relação positiva, não significativa, com o z-MLG/estatura² ($r=0,27$; $p=0,060$). Não foi verificada relação significativa entre a carga viral e massa muscular esquelética (MIGO_{total}; MIGO_{apendicular}; AMB e z-MLG/estatura² - $r=-0,05$; $r=-0,07$; $r=0,04$ $r=0,19$; $p>0,05$, respectivamente).

Foram observadas relações significantes entre os parâmetros laboratoriais da infecção pelo HIV que representam o período de quatro anos e a massa muscular esquelética. A mediana, nadir e zênite do linfócito TCD4⁺ apresentaram uma relação positiva com o z-MLG/estatura² ($r=0,29$; $r=0,40$; $r=0,31$, $p<0,05$, respectivamente). O zênite da carga viral HIV RNA demonstrou relação inversa com a AMB ($r=-0,30$; $p<0,05$). O nadir e zênite do linfócito TCD8⁺ apresentaram relação positiva com o z-MLG/estatura² ($r=0,30$; $r=0,29$, $p<0,05$, respectivamente).

Na análise multivariada, verificou-se que o nadir do linfócito TCD4⁺ tem uma relação positiva com o z-MLG/estatura² (Tabela 20), a correlação parcial permaneceu significativa após a entrada de todos os blocos de variáveis de controle. O zênite da carga viral não demonstrou relação significativa com a AMB, após a entrada das variáveis de controle, sendo que o coeficiente de correlação parcial perdeu a significância com a entrada do primeiro bloco. O melhor modelo de regressão linear múltipla explicou 15,2% da variação do z-MLG/estatura², tendo como variáveis preditoras a idade óssea, massa corporal e tempo de HAART (Tabela 21).

Não foram observadas diferenças significantes no z-MLG/estatura² entre os grupos estratificados por parâmetros da infecção pelo HIV nas análises de covariância. Após os ajustes pelas variáveis de idade óssea, atividade física, ingestão de proteína e tempo de HAART, as análises demonstraram que não existem diferenças significativas entre a presença de PI na HAART vs ausência de PI na HAART ($-0,87$ vs $-0,75$; $F=0,175$; $p=0,678$), carga viral indetectável vs carga viral >50 cópias/ml ($-0,95$ vs $-0,59$; $F=1,351$; $p=0,253$), ausência e

imunossupressão moderada vs imunossupressão severa (-0,73 vs -1,09; $F=1,245$; $p=0,272$), atual ausência de imunossupressão vs atual imunossupressão moderada (-0,77 vs -0,89; $F=0,172$; $p=0,680$), estágios de evolução dos sintomas clínicos, sendo estágio N e A vs B e C para crianças (-0,69 vs -0,64; $F= 0,014$; $p=0,907$), e estágio 1 e 2 vs 3 para adolescentes (-0,94 vs -1,00; $F= 0,013$; $p=0,910$). O mesmo padrão observado nas análises de covariância do z -MLG/estatura² foi encontrado nas análises da AMB, quando foram ajustadas pelo sexo, massa corporal, idade óssea, atividade física, ingestão de proteína e tempo de HAART.

Tabela 20. Modelos de regressão linear para predição das variações no z-MLG/estatura² por meio do nadir do linfócito TCD4⁺, ajustado por variáveis de confusão, em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.

Variável Dependente z- MLG/estatura ²	Infectados pelo HIV						
	Parâmetro da infecção			Modelo de regressão			
	β^*	R_{Parcial}^{**}	p^+	R	R^2_{Ajustado}	EPE	p^{++}
Variável Independente							
¹ Nadir linfócito TCD4 ⁺ ;	1,491	0,403	0,004	0,403	0,144	0,772	0,004
² Nadir linfócito TCD4 ⁺ ; idade óssea;	1,451	0,395	0,007	0,416	0,135	0,782	0,015
³ Nadir linfócito TCD4 ⁺ ; idade óssea; renda escolaridade dos responsáveis;	1,505	0,402	0,007	0,426	0,103	0,796	0,072
⁴ Nadir linfócito TCD4 ⁺ ; idade óssea; renda escolaridade dos responsáveis; atividade física; ingestão de proteína	1,722	0,450	0,004	0,498	0,126	0,803	0,085
⁵ Nadir linfócito TCD4 ⁺ ; idade óssea; renda escolaridade dos responsáveis; atividade física; ingestão de proteína; tempo de HAART; uso de PI na HAART	1,507	0,371	0,028	0,485	0,050	0,824	0,293

Modelos de regressão linear simples¹ e ajustado²⁻⁵; Entrada das variáveis (método Enter): Bloco 1: Idade óssea; Bloco 2: Renda e escolaridade dos responsáveis; Bloco 3: Atividade física e ingestão de proteína; Bloco 4: Tempo de HAART e uso de PI na HAART. *Coeficiente Beta do nadir do linfócito TCD4⁺ em cada modelo; **Coeficiente de correlação parcial entre o nadir do linfócito TCD4⁺ e o escore-z MLG/estatura² para idade em cada modelo; ⁺Significância do nadir do linfócito TCD4⁺ em cada modelo; ⁺⁺ Significância do modelo de regressão múltipla. z-MLG/estatura²: Escore-z da razão da massa livre de gordura pelo quadrado da estatura esperada para idade; EPE: Erro padrão de estimativa. HAART: Terapia antirretroviral de alta atividade; PI: Inibidor de Protease.

Tabela 21. Modelo de regressão linear de melhor poder preditivo das variações no z-MLG/estatura² para idade em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, Florianópolis, 2010, Brasil.

Variável Dependente		Infectados pelo HIV				
z-MLG/estatura ²		Modelo de regressão linear múltipla				
Variável Independente	β^*	$R^2_{\text{Parcial}}^{**}$	EPE	R	R^2_{Ajustado}	p
			0,776	0,467	0,157	0,024
Constante	-0,305					
Idade Óssea, (anos)	-0,260	-0,462				
Massa corporal, (kg)	0,057	0,416				
Tempo de HAART, (anos)	0,049	0,206				

Modelos de regressão linear múltipla; Entrada das variáveis (método *Backward*, retirada de variáveis $p \leq 0,20$): Bloco 1: idade óssea, massa corporal e diâmetro do fêmur Bloco 2: renda e escolaridade dos responsáveis; Bloco 3: atividade física e ingestão de proteína; Bloco 4: tempo de HAART e uso de PI na HAART. *Coeficiente Beta; **Coeficiente de correlação parcial. z-MLG/estatura²: Score-z da razão da massa livre de gordura pelo quadrado da estatura esperada para idade; EPE: Erro padrão de estimativa; HAART: Terapia antirretroviral de alta atividade.

Discussão

No presente estudo, adolescentes demonstraram massa muscular superior às crianças, assim como, o sexo masculino apresentou níveis superiores de massa muscular ao feminino, como esperado em um processo normal de desenvolvimento físico e dimorfismo sexual, respectivamente (74, 75). Foram verificados valores negativos de $z\text{-MLG/estatura}^2$ em todos os estratos, sendo mais pronunciado em adolescentes comparados às crianças. O sexo feminino exibe cerca de 20% de meninas com $z\text{-MLG/estatura}^2$ inferior a -2 dp, mas não há diferenças significantes na comparação de proporção entre os sexos. No período da puberdade são esperados maiores aumentos da massa muscular; dessa maneira, a infecção pelo HIV pode ter um impacto maior durante esse processo biológico.

O achado de baixa reserva muscular encontrado em crianças e adolescentes infectados pelo HIV confirma o resultado de investigações anteriores, no período anterior a *HAART* (11-13), e recentemente (14, 38), por diferentes técnicas de avaliação. Porém, diverge de um grande estudo transversal (17) que não verificou diferenças no escore-z entre infectados pelo HIV e pares saudáveis, mesmo quando estratificado pelo uso de PI na *HAART*. Alguns estudos demonstram que o uso de PI na *HAART* promove aprimoramento da massa muscular (15, 16), fato que não foi observado na estratificação por uso de PI na *HAART* em nossas análises ajustadas. Porém, o elevado tempo de *HAART* foi evidenciado como preditor de aumento no $z\text{-MLG/estatura}^2$ por poder significar o maior controle do HIV e menor interferência dos agravos da infecção no componente muscular.

O aumento no nadir dos linfócitos TCD4^+ é um preditor do aumento no $z\text{-MLG/estatura}^2$, independente de fatores biológicos, comportamentais e do tratamento. Esse achado confirma os resultados de Chantry et al.(14), que verificaram que o aumento da MLG está diretamente associado ao aprimoramento do percentual de linfócito TCD4^+ , evidenciando aumento de 0,57 no escore-z da MLG para cada 10% de aumento no linfócito TCD4^+ . No mesmo sentido, porém em adultos, McDermott et al. (176) observaram que o aumento nos linfócitos TCD4^+ prediz o aumento na massa muscular das extremidades (aumento de 0,6% para cada 100 células/mm³).

Embora poucos estudos busquem a relação entre massa muscular e indicadores da infecção pelo HIV, nossos achados apontam para mesma direção de estudos longitudinais prospectivos. A relação encontrada neste e em outros estudos pode ser reflexo da melhora na condição de saúde, nutrição e mobilidade, como sugerido por McDermott et al. (176). Em nossas análises esses fatores são isolados pelo controle das variáveis de ingestão proteína e nível de atividade física, sugerindo que fatores intrínsecos podem estar desempenhando um papel importante na relação da preservação do sistema imunológico e massa muscular esquelética.

Apesar de perder significância no modelo multivariado, o zênite da carga viral HIV RNA apresentou relação inversa com a AMB. Esse fato sugere um efeito deletério da elevada concentração de HIV no hospedeiro, tendo maior impacto nas reservas protéicas. Esse resultado confirma outra investigação do período pré-*HAART*, que demonstrou relação inversa entre carga viral HIV RNA e MLG em crianças (33). Pode-se sugerir que oscilações da carga viral HIV RNA, por conta de falha virológica ou adesão ao tratamento, possam provocar alterações no mesmo sentido.

Considerando que o contínuo aumento da carga viral HIV RNA conduz ao acometimento de doenças oportunistas, que promovem a progressão da infecção associada ao decréscimo da MLG, e que se não forem tratadas levam a óbito, nossos dados corroboram outros estudos em adultos e em crianças (12, 36, 43, 86). Fontana et al.(12) demonstraram que *escore-z* inferior a -2 dp de peso ou MLG para a idade está associado ao maior risco relativo de morte em crianças, além da observação que o *z-MLG* diminui com o aumento da gravidade da infecção. Outro estudo demonstrou associação com a progressão da infecção pelo HIV, em crianças com até cinco anos, quando o *escore-z* do peso para a idade era inferior a -2 dp (36).

Algumas evidências sugerem mecanismos fisiológicos para a redução da massa muscular associada à infecção pelo HIV. Em geral, parece ocorrer a interrupção do processo anabólico por meio de alterações no IGF-1 induzida por elevação das citocinas relacionadas ao HIV. De Martino et al.(177) verificaram que crianças infectadas pelo HIV, com sintomas graves de evolução, possuem baixos níveis de *insulin like growth factor* (IGF-1) e elevados níveis de interleucina-6 (IL-6). Essa relação inversa aumenta de magnitude nos casos de severo

comprometimento da velocidade de estatura, e sugere que a superprodução de IL-6 pode estar mediando os prejuízos no crescimento físico. Baseados nesta relação, Chantry et al. (178) buscaram a associação com a massa muscular, e verificaram que crianças infectadas pelo HIV com reduzida concentração de IGF-1 possuem grandes déficits de estatura e AMB comparadas a crianças expostas mas não infectadas pelo HIV. Durante o seguimento de um ano, metade destas crianças com reduzido IGF-1, normalizou as suas concentrações, com significativo aumento de linfócitos TCD4⁺ e AMB. Esse fato indica que o controle da infecção pelo HIV restabelece o processo de crescimento e desenvolvimento aos níveis normais, o que é sustentado por outros estudos (15, 150), porém, alcançar a estatura normal parece demorar duas vezes mais que o peso normal (179).

O papel mediador do IGF-1 na redução da massa muscular foi demonstrado no modelo animal (180). Ratos HIV-trangênicos apresentaram reduções na massa muscular e na concentração de IGF-1, assim como, elevada proteólise muscular. Os autores enfatizam que a baixa concentração IGF-1 é um mecanismo fisiológico plausível para redução na massa muscular. No entanto, as proteínas virais do HIV podem promover alterações na transcrição gênica do IGF-1 por vias independentes. No estudo em questão não foram verificadas alterações nas concentrações de citocinas pró-inflamatórias e na taxa de síntese protéica, que poderiam interferir negativamente no processo. Apesar dos grupos serem pareados pelo consumo de energia, foi observado que ratos HIV-trangênicos consumiam menos nas primeiras semanas de vida, assim como, tinham um gasto energético mais elevado que controles, o que interfere negativamente na massa muscular esquelética, pois pode ser utilizada como reserva energética. As alterações na ingestão e gasto energético podem explicar uma pequena parcela das alterações na massa muscular.

O melhor modelo de regressão explicou apenas 16% das variações no $z\text{-MLG/estatura}^2$, a partir de variáveis relacionadas. Apesar do pequeno poder preditivo, deve-se considerar a relação positiva entre tempo de HAART e massa muscular, que indica preservação das reservas protéicas. É possível que parte da variabilidade do $z\text{-MLG/estatura}^2$ possa ser explicada por alterações no gasto energético e nos mediadores anabólicos de crescimento da

massa muscular, no entanto, estes não foram avaliados no presente estudo.

Em resumo, foi encontrado aproximadamente 12% de sujeitos infectados pelo HIV com reduzida massa muscular. A relação positiva entre o nadir do linfócito TCD4⁺ e o z-MLG/estatura² indica que a manutenção das reservas protéicas está associada à preservação do sistema imunológico.

CAPÍTULO V

SUMÁRIO E CONCLUSÕES

Este estudo transversal, que utilizou também dados retrospectivos, teve como objetivo avaliar a relação entre os componentes da composição corporal e os parâmetros da infecção pelo HIV, considerando fatores biológicos, sócio-demográficos e comportamentais. A pesquisa foi realizada no período de junho a novembro de 2011, no HIJG e na Clínica Imagem. Ao todo foram avaliadas 51 crianças e adolescentes infectados pelo HIV que recebem tratamento no HIJG, porém os dados não estão completos para todas as variáveis. A antropometria e DXA foram utilizados para investigar a composição corporal, assim como, os prontuários médicos forneceram dados da infecção e tratamento do HIV do período de quatro anos. A maturação esquelética e sexual foi utilizada para avaliar o desenvolvimento físico, sensores de movimento para avaliar a atividade física e questionário de frequência alimentar para estimar a ingestão de nutrientes selecionados.

As crianças e adolescentes infectados pelo HIV, em geral, possuem déficit em estatura e massa corporal, além de possuírem atrasos na maturação sexual e esquelética. Os níveis de atividade física adequados assim como a ingestão adequada de cálcio são encontrados em poucos sujeitos. Em geral, cerca da metade dos avaliados apresentam boa condição imunológica e supressão viral. Em relação à composição corporal, crianças e adolescentes infectadas pelo HIV possuem escore-z médios inferiores de massa óssea, massa gorda e massa muscular à mediana de jovens saudáveis. Ao considerar escores-z inferiores a -2 dp são observadas prevalências de 16,7%; 20,8% e 12,5% de déficits de massa óssea, massa gorda e massa muscular, respectivamente. Os prejuízos na massa óssea parecem ter um impacto maior no sexo feminino, porém, ao ajustar pela estatura, essa diferença desaparece. O sexo masculino possui maior prejuízo nas reservas de gordura corporal total, enquanto, o sexo feminino exibe um aumento da concentração de gordura no tronco, aparentemente anormal ao processo de desenvolvimento. Na massa muscular, os adolescentes exibem reduções mais pronunciadas.

As relações encontradas entre os componentes da composição corporal e os parâmetros da infecção pelo HIV sugerem que a preservação das funções imunológicas, provavelmente relacionada ao efeito de antirretrovirais na supressão virológica assim como elevada atividade citotóxica, está associada à preservação da massa óssea e muscular, e redução da massa gorda, independente de fatores biológicos, sócio-demográficos e comportamentais.

Desta forma, concluímos que:

- Em geral, as crianças e adolescentes infectados pelo HIV apresentaram boa condição imunológica e virológica atual. Os parâmetros de crescimento e desenvolvimento físico indicam baixo peso e estatura para a idade, bem como, atrasos na maturação sexual e esquelética, respectivamente. Ainda se constatou elevada prevalência de níveis inadequados de atividade física e ingestão de cálcio.
- As variáveis da massa óssea $z\text{-CMO}_{\text{subtotal}/\text{estatura}}$ e $z\text{-DMO}_{\text{total}}$ estão positivamente relacionados, respectivamente com o nadir do linfócito TCD4^+ e com a mediana do linfócito TCD8^+ , independente de fatores biológicos, sócio-demográficos e comportamentais. Sujeitos que utilizam PI na *HAART* possuem médias inferiores de $z\text{-DMO}_{\text{total}}$, independente da massa corpora, idade óssea, diâmetro do fêmur, atividade física, ingestão de cálcio e tempo de *HAART*.
- A variável da massa gorda $z\text{-\%GC}$ está inversamente relacionada à mediana do linfócito TCD8^+ e à mediana do linfócito TCD4^+ , independente de fatores biológicos e sócio-demográficos. Sujeitos classificados nos estágios mais graves da infecção pelo HIV (B e C) possuem médias inferiores de $z\text{-\%GC}$, independente da idade óssea, estatura, atividade física, ingestão de energia e tempo de *HAART*.
- A variável da massa muscular $z\text{-MLG}/\text{estatura}^2$ está positivamente relacionado com o nadir do linfócito TCD4^+ , independente de fatores biológicos, sócio-demográficos e comportamentais.

Recomenda-se que futuros estudos investiguem os mecanismos fisiológicos das associações encontradas. O aprofundamento realizado com mensurações hormonais ou outros marcadores do metabolismo, assim como, a caracterização da função/proliferação de linfócitos, tornará mais clara a relação entre o componente morfológico e o sistema imune. Crianças e adolescentes demonstram alterações morfológicas relacionadas ao processo normal de crescimento e desenvolvimento físico, portanto, investigações com delineamento longitudinal são mais adequadas para detectar alterações negativas relacionadas à infecção pelo HIV. Este delineamento também permite verificar causa-efeito entre as variáveis em questão, assim como, monitorar os aspectos comportamentais intervenientes. O recrutamento de amostras maiores possibilitará melhores estratificações e maior poder nas análises estatísticas. Por fim, são necessários estudos de intervenção que busquem minimizar os efeitos deletérios do tratamento e da infecção pelo HIV na composição corporal durante o crescimento e desenvolvimento, a fim de promover uma maior qualidade de vida para crianças e adolescentes que vivem com o HIV.

REFERÊNCIAS

1. de Martino M, Tovo PA, Balducci M, Galli L, Gabiano C, Rezza G, et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. JAMA. 2000 Jul 12;284(2):190-7.
2. Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, Brady M, Johnson GM, Seage GR, 3rd, et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. N Engl J Med. 2001 Nov 22;345(21):1522-8.
3. UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2008.
4. Brito A, Sousa J, Luna C, Dourado I. Tendência da transmissão vertical de Aids após terapia anti-retroviral no Brasil. Rev Saude Publica. 2006;40(Supl):18 - 22.
5. Brasil/Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde/Programa Nacional de DST e Aids. Boletim Epidemiológico - AIDS/DST. Ano VII Nº1 - 27ª a 52ª semanas epidemiológicas - julho a dezembro de 2009 e Ano VII Nº1 - 01ª a 26ª semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2010. Brasília2010.
6. McComsey GA, Leonard E. Metabolic complications of HIV therapy in children. AIDS. 2004;18(13):1753-68.
7. Newell ML, Borja MC, Peckham C. Height, weight, and growth in children born to mothers with HIV-1 infection in Europe. Pediatrics. 2003 Jan;111(1):e52-60.
8. de Martino M, Tovo PA, Galli L, Gabiano C, Chiarelli F, Zappa M, et al. Puberty in perinatal HIV-1 infection: a multicentre longitudinal study of 212 children. AIDS. 2001 Aug 17;15(12):1527-34.

9. Gertner JM, Kaufman FR, Donfield SM, Sleeper LA, Shapiro AD, Howard C, et al. Delayed somatic growth and pubertal development in human immunodeficiency virus-infected hemophiliac boys: Hemophilia Growth and Development Study. *J Pediatr*. 1994;124(6):896-902.
10. Zamboni G, Antoniazzi F, Bertoldo F, Lauriola S, Antozzi L, Tatò L. Altered bone metabolism in children infected with human immunodeficiency virus. *Acta Paediatrica*. 2003;92(1):12-6.
11. Miller TL, Evans SJ, Orav EJ, Morris V, McIntosh K, Winter HS. Growth and body composition in children infected with the human immunodeficiency virus-1. *Am J Clin Nutr*. 1993;57(4):588-92.
12. Fontana M, Zuin G, Plebani A, Bastoni K, Visconti G, Principi N. Body composition in HIV-infected children: relations with disease progression and survival. *Am J Clin Nutr*. 1999 Jun;69(6):1282-6.
13. Arpadi SM, Horlick MNB, Wang J, Cuff P, Bamji M, Kotler DP. Body composition in prepubertal children with human immunodeficiency virus type I infection. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152(7):688-93.
14. Chantry CJ, Cervia JS, Hughes MD, Alvero C, Hodge J, Borum P, et al. Predictors of growth and body composition in HIV-infected children beginning or changing antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2010 Oct 1;11(9):573-83.
15. Miller TL, Mawn BE, Orav EJ, Wilk D, Weinberg GA, Nicchitta J, et al. The effect of protease inhibitor therapy on growth and body composition in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatrics*. 2001;107(5).
16. Vigano A, Mora S, Testolin C, Beccio S, Schneider L, Bricalli D, et al. Increased lipodystrophy is associated with increased exposure to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32(5):482-9.
17. Aldrovandi GM, Lindsey JC, Jacobson DL, Zadzilka A, Sheeran E, Moye J, et al. Morphologic and metabolic abnormalities in vertically HIV-infected children and youth. *AIDS*. 2009;23(6):661-72.

18. Arpadi SM, Cuff PA, Horlick M, Wang J, Kotler DP. Lipodystrophy in HIV-infected children is associated with high viral load and low CD4+lymphocyte count and CD4+lymphocyte percentage at baseline and use of protease inhibitors and stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27(1):30-4.
19. Arpadi SM, Bethel J, Horlick M, Sarr M, Bamji M, Abrams EJ, et al. Longitudinal changes in regional fat content in HIV-infected children and adolescents. *AIDS*. 2009;23(12):1501-9.
20. Alves C, Oliveira AC, Brites C. Lipodystrophic syndrome in children and adolescents infected with the human immunodeficiency virus. *Braz J Infect Dis*. 2008;12(4):342-8.
21. European Paediatric Lipodystrophy Group. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS*. 2004;18(10):1443-51.
22. Hartman K, Verweel G, de Groot R, Hartwig NG. Detection of lipodystrophy in human immunodeficiency virus-1-infected children treated with highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 May;25(5):427-31.
23. Jaquet D, Levine M, Ortega-Rodriguez E, Faye A, Polak M, Vilmer E, et al. Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected children. *AIDS*. 2000;14(14):2123-8.
24. Amaya RA, Kozinetz CA, McMeans A, Schwarzwald H, Kline MW. Lipodystrophy syndrome in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(5):405-10.
25. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000 Mar 10;14(4):F63-7.
26. O'Brien KO, Razavi M, Henderson RA, Caballero B, Ellis KJ. Bone mineral content in girls perinatally infected with HIV. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(4):821-6.

27. Mora S, Sala N, Bricalli D, Zuin G, Chiumello G, Vigano A. Bone mineral loss through increased bone turnover in HIV-infected children treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001 Sep;15(14):1823-9.
28. Arpadi SM, Horlick M, Thornton J, Cuff PA, Wang J, Kotler DP. Bone mineral content is lower in prepubertal HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29(5):450-4.
29. Jacobson DL, Spiegelman D, Duggan C, Weinberg GA, Bechard L, Furuta L, et al. Predictors of bone mineral density in human immunodeficiency virus-1 infected children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(3):339-46.
30. Mora S, Zamproni I, Beccio S, Bianchi R, Giacomet V, Vigano A. Longitudinal changes of bone mineral density and metabolism in antiretroviral-treated human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jan;89(1):24-8.
31. Mora S, Zamproni I, Giacomet V, Cafarelli L, Figini C, Vigano A. Analysis of bone mineral content in horizontally HIV-infected children naive to antiretroviral treatment. *Calcif Tissue Int*. 2005 May;76(5):336-40.
32. Pitukcheewanont P, Safani D, Church J, Gilsanz V. Bone measures in HIV-1 infected children and adolescents: disparity between quantitative computed tomography and dual-energy X-ray absorptiometry measurements. *Osteoporos Int*. 2005;16(11):1393-6.
33. Arpadi SM, Cuff PA, Kotler DP, Wang J, Bamji M, Lange M, et al. Growth velocity, fat-free mass and energy intake are inversely related to viral load in HIV-infected children. *J Nutr*. 2000 Oct;130(10):2498-502.
34. Brasil/Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde/Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para Terapia Antirretroviral em Crianças e Adolescentes Infectados pelo HIV: manual de bolso/ Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. In: Ministério da Saúde, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

35. Silveira VLd, Drachler MdL, Leite JCdC, Pinheiro CAT. Characteristics of HIV antiretroviral regimen and treatment adherence. *Braz J Infect Dis.* 2003;7:194-201.
36. Carvalho IcR, Pinto JA, Cardoso CAA, Candiani TMS, Kakehasi FM. Avaliação dos parâmetros hematológicos, virológicos e antropométricos como marcadores de progressão em crianças infectadas pelo HIV-1. *J Pediatr (Rio J).* 2009;85:149-56.
37. Sarni ROS, Souza FIS, Battistini TRB, Pitta TS, Fernandes AP, Tardini PC, et al. Lipodistrofia em crianças e adolescentes com síndrome da imunodeficiência adquirida e sua relação com a terapia antirretroviral empregada. *J Pediatr (Rio J).* 2009;85(4):329-34.
38. Moreno YMF. Proliferação celular e citocinas BCG específicos em crianças com AIDS: Efeito de suplementos nutricionais [Doutorado]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2007.
39. Reis LC. Perfil nutricional de crianças e adolescentes portadores de HIV em acompanhamento ambulatorial [Mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2008.
40. Ramalho LCB. Composição Corporal e Estado Nutricional em Crianças e Adolescentes Infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana em Terapia Antirretroviral Potente [Mestrado]. Campinas, SP: Universidade Estadual de Campinas; 2010.
41. Palcheti CZ. Composição coporal e lipodistrofia em crianças e adolescentes pré-púberes invetados pelo HIV. [Mestrado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2010.
42. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001;285(6):785-95.
43. Kotler DP, Tierney AR, Wang J, Pierson RN, Jr. Magnitude of body-cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr.* 1989 Sep;50(3):444-7.

44. Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev.* 2000 Apr;80(2):649-80.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR* 58 (No. RR-4). 2009. p. 1-207.
46. Brasil/Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde/Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Antirretroviral em Gestantes: manual de bolso/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. In: Ministério da Saúde, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
47. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. Visão geral do sistema imune. In: Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA, editors. *Imunologia de Kuby*. Porto Alegre, RS: Artmed; 2008. p. 25-46.
48. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. Respostas citotóxicas mediadas por células. In: Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA, editors. *Imunologia de Kuby*. Porto Alegre, RS: Artmed; 2008. p. 380-99.
49. Brasil. Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças. In: Ministério da Saúde, editor. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids; 2003.
50. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. AIDS e Outras Imunodeficiências. In: Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA, editors. *Imunologia de Kuby*. Porto Alegre: Artmed; 2008. p. 525-56.
51. Morse CG, Maldarelli F. Acquired Immunodeficiency Syndrome. In: Strober W, Gottesman SRS, editors. *Immunology: Clinical Cases Studies and Disease Pathophysiology*. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2009. p. 111-24.
52. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983 May 20;220(4599):868-71.

53. Rubbert A, Behrens G, Ostrowski M. Pathogenesis of HIV-1 Infection. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS, editors. HIV Medicine. Paris: Flying Publisher; 2007. p. 59-86.
54. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Biology of HIV. 2009 [12 de novembro]; Available from: <http://www3.niaid.nih.gov/topics/HIVAIDS/Understanding/Biology/>.
55. Saag MS, Holodniy M, Kuritzkes DR, O'Brien WA, Coombs R, Poscher ME, et al. HIV viral load markers in clinical practice. Nat Med. 1996 Jun;2(6):625-9.
56. Spira R, Lepage P, Msellati P, Van De Perre P, Leroy V, Simonon A, et al. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: a five-year prospective study in Rwanda. Mother-to-Child HIV-1 Transmission Study Group. Pediatrics. 1999 Nov;104(5):e56.
57. Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, Lew JF, Mofenson L, Almy S, et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. Women and Infants Transmission Study Group. N Engl J Med. 1997 May 8;336(19):1337-42.
58. Rubini N. Alterações imunológicas em crianças com infecção pelo HIV. J Pediatr (Rio J). 1999;75(3):147-8.
59. Romanelli RMC, Pinto JA, Melo LJ, Vasconcelos MA, Pereira RdM. Efetividade da terapia anti-retroviral dupla e tríple em crianças infectadas pelo HIV. J Pediatr (Rio J). 2006;82:260-5.
60. Paediatric European Network for Treatment of AIDS. A randomized double-blind trial of the addition of lamivudine or matching placebo to current nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor therapy in HIV-infected children: the PENTA-4 trial. AIDS. 1998 Oct 1;12(14):F151-60.
61. Englund JA, Baker CJ, Raskino C, McKinney RE, Petrie B, Fowler MG, et al. Zidovudine, didanosine, or both as the initial treatment for symptomatic HIV-infected children. AIDS Clinical Trials Group (ACTG) Study 152 Team. N Engl J Med. 1997 Jun 12;336(24):1704-12.

62. World Health Organization. Antiretroviral Therapy of HIV Infection in Infants and Children: Towards Universal Access. Geneva: World Health Organization (WHO); 2006.
63. WHO. Antiretroviral Therapy of HIV Infection in Infants and Children: Towards Universal Access. Geneva: World Health Organization; 2006.
64. McCloskey TW, Haridas V, Pontrelli L, Pahwa S. Response to superantigen stimulation in peripheral blood mononuclear cells from children perinatally infected with human immunodeficiency virus and receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004 Sep;11(5):957-62.
65. Resino S, Sanchez-Ramon S, Bellon JM, Correa R, Abad ML, Munoz-Fernandez MA. Immunological recovery after 3 years' antiretroviral therapy in HIV-1-infected children. *AIDS*. 2002 Feb 15;16(3):483-6.
66. Resino S, Galan I, Perez A, Leon JA, Seoane E, Gurbindo D, et al. HIV-infected children with moderate/severe immune-suppression: changes in the immune system after highly active antiretroviral therapy. *Clin Exp Immunol*. 2004 Sep;137(3):570-7.
67. Centers for Disease Control and Prevention. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years — United States. *MMWR* 57 (No. RR-10). 2008. p. 1 - 9.
68. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children Less Than 13 Years of Age. *MMWR* 43 (No. RR-12). 1994. p. 1 - 7.
69. Brasil. Estatísticas Vitais [Online]. DATASUS, Ministério da Saúde; 2009 [11 de Novembro]; Available from: <http://w3.datasus.gov.br/datasus/index.php?area=0204>.
70. Okie S. Fighting HIV – Lessons from Brazil [Perspective]. *N Engl J Med*. 2006;354(19):1977 - 81.

71. UNICEF. Cenários desiguais.: UNICEF; 2006 [12 de Novembro]; Available from: http://www.unicef.org/brazil/pt/Pags_052_063_Aids.pdf.
72. Forbes GB. Body composition: overview. *J Nutr.* 1999;129(1S Suppl):270S-2S.
73. Wang Z, Shen W, Whithers RT, Heymsfield SB. Multicomponent molecular-level models of body composition analysis. In: Heymsfield SB, Lohman TG, Wang Z, Going SB, editors. *Human Body Composition*. 2ª ed ed. Champaign: Human Kinetics; 2005. p. 163-76.
74. Wells JC, Williams JE, Chomtho S, Darch T, Grijalva-Eternod C, Kennedy K, et al. Pediatric reference data for lean tissue properties: density and hydration from age 5 to 20 y. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(3):610-8.
75. Malina RM, Bouchard C. Modelos e métodos para o estudo da composição corporal. In: Malina RM, Bouchard C, editors. *Atividade Física do Jovem ao Atleta: Do Crescimento a Maturação*. São Paulo: Editora Roca; 2002. p. 83-95.
76. Wang ZM, Pierson RN, Jr., Heymsfield SB. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr.* 1992 Jul;56(1):19-28.
77. Ellis KJ, Abrams SA, Wong WW. Body composition of a young, multiethnic female population. *Am J Clin Nutr.* 1997 Mar;65(3):724-31.
78. Ellis KJ. Body composition of a young, multiethnic, male population. *Am J Clin Nutr.* 1997 Dec;66(6):1323-31.
79. Malina RM, Bouchard C. Alterações em tecidos adiposos durante o crescimento. In: Malina RM, Bouchard C, editors. *Atividade Física do Jovem ao Atleta: Do Crescimento a Maturação*. São Paulo: Editora Roca; 2002. p. 127-43.
80. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(11):2540-5.

81. Malina RM. Variation in body composition associated with sex and ethnicity. In: Heymsfield SB, Lohman TG, Wang Z, Going SB, editors. *Human Body Composition*. 2nd ed. Champaign: Human Kinetics; 2005. p. 271-98.
82. Loud KJ, Gordon CM. Adolescent bone health. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006 Oct;160(10):1026-32.
83. Ott M, Lembcke B, Fischer H, Jager R, Polat H, Geier H, et al. Early changes of body composition in human immunodeficiency virus-infected patients: tetrapolar body impedance analysis indicates significant malnutrition. *Am J Clin Nutr*. 1993 Jan;57(1):15-9.
84. Kotler DP, Wang J, Pierson RN. Body composition studies in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr*. 1985 Dec;42(6):1255-65.
85. Macallan DC. Wasting in HIV infection and AIDS. *J Nutr*. 1999 Jan;129(1S Suppl):238S-42S.
86. Suttman U, Ockenga J, Selberg O, Hoogestraat L, Deicher H, Muller MJ. Incidence and prognostic value of malnutrition and wasting in human immunodeficiency virus-infected outpatients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995 Mar 1;8(3):239-46.
87. Buchacz K, Rogol AD, Lindsey JC, Wilson CM, Hughes MD, Seage III GR, et al. Delayed onset of pubertal development in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33(1):56-65.
88. Chen D, Misra A, Garg A. Clinical review 153: Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Nov;87(11):4845-56.
89. Carr A. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet*. 2003;361(9359):726-35.
90. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*. 1998 May 7;12(7):F51-8.

91. Hardin DS, Ellis KJ, Rice J, Doyle ME. Protease inhibitor therapy improves protein catabolism in prepubertal children with HIV infection. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004 Mar;17(3):321-5.
92. Borderi M, Gibellini D, Vescini F, De Crignis E, Cimatti L, Biagetti C, et al. Metabolic bone disease in HIV infection. *AIDS.* 2009 Jul 17;23(11):1297-310.
93. Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, Ghosn J, Rozenberg S, Murphy RL, et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. *AIDS.* 2009 Apr 27;23(7):817-24.
94. Giacomet V, Mora S, Martelli L, Merlo M, Sciannamblo M, Vignano A. A 12-month treatment with tenofovir does not impair bone mineral accrual in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Dec 1;40(4):448-50.
95. Gafni RI, Hazra R, Reynolds JC, Maldarelli F, Tullio AN, DeCarlo E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy: impact on bone mineral density in HIV-infected children. *Pediatrics.* 2006 Sep;118(3):e711-8.
96. Purdy JB, Gafni RI, Reynolds JC, Zeichner S, Hazra R. Decreased bone mineral density with off-label use of tenofovir in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr.* 2008 Apr;152(4):582-4.
97. Zuccotti G, Vignano A, Gabiano C, Giacomet V, Mignone F, Stucchi S, et al. Antiretroviral therapy and bone mineral measurements in HIV-infected youths. *Bone.* 2010 Jun;46(6):1633-8.
98. Jacobson DL, Lindsey JC, Gordon CM, Moye J, Hardin DS, Mulligan K, et al. Total body and spinal bone mineral density across Tanner stage in perinatally HIV-infected and uninfected children and youth in PACTG 1045. *AIDS.* 2010 Mar 13;24(5):687-96.
99. Rosso R, Vignolo M, Parodi A, Di Biagio A, Sormani MP, Bassetti M, et al. Bone quality in perinatally HIV-infected children: role of age, sex,

growth, HIV infection, and antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2005 Nov;21(11):927-32.

100. Mora S, Vigano A, Cafarelli L, Pattarino G, Giacomet V, Gabiano C, et al. Applicability of quantitative ultrasonography of the radius and tibia in HIV-infected children and adolescents. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Aug 15;51(5):588-92.

101. Giuliano IdCB. Perfil de risco cardiovascular de crianças e adolescentes com Vírus da Imunodeficiência Humana / Síndrome da Imunodeficiência Adquirida: Estudo PERI [Doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2007.

102. Thomas J, Nelson J. Pesquisa Descritiva. In: Thomas J, Nelson J, editors. *Métodos de Pesquisa em Atividade Física*. Porto Alegre: Artmed; 2009. p. 280-302.

103. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. CDC growth charts: United States. 2000(314).

104. Gordon CC, Chumlea WC, Roche AF. Stature, recumbent length, and weight. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Abridged ed ed. Champaign: Human Kinetics; 1991. p. 3 - 8.

105. Helba M, Binkovitz LA. Pediatric body composition analysis with dual-energy X-ray absorptiometry. *Pediatr Radiol*. 2009 Jul;39(7):647-56.

106. Njeh CF, Samat SB, Nightingale A, McNeil EA, Boivin CM. Radiation dose and in vitro precision in paediatric bone mineral density measurement using dual X-ray absorptiometry. *Br J Radiol*. 1997 Jul;70(835):719-27.

107. Blake GM, Naeem M, Boutros M. Comparison of effective dose to children and adults from dual X-ray absorptiometry examinations. *Bone*. 2006 Jun;38(6):935-42.

108. Svendsen OL, Haarbo J, Hassager C, Christiansen C. Accuracy of measurements of body composition by dual-energy x-ray absorptiometry in vivo. *Am J Clin Nutr*. 1993 May;57(5):605-8.

109. Leonard CM, Roza MA, Barr RD, Webber CE. Reproducibility of DXA measurements of bone mineral density and body composition in children. *Pediatr Radiol*. 2009 Feb;39(2):148-54.
110. Ellis KJ, Shypailo RJ, Pratt JA, Pond WG. Accuracy of dual-energy x-ray absorptiometry for body-composition measurements in children. *Am J Clin Nutr*. 1994 Nov;60(5):660-5.
111. Poortmans JR, Boisseau N, Moraine JJ, Moreno-Reyes R, Goldman S. Estimation of total-body skeletal muscle mass in children and adolescents. *Med Sci Sports Exerc*. 2005 Feb;37(2):316-22.
112. Kim J, Shen W, Gallagher D, Jones A, Jr., Wang Z, Wang J, et al. Total-body skeletal muscle mass: estimation by dual-energy X-ray absorptiometry in children and adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2006 Nov;84(5):1014-20.
113. Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One*. 2009;4(9):e7038.
114. Pan H, Cole TJ. LMSgrowth, a Microsoft Excel add-in to access growth references based on the LMS method. 2010; Version 2.69.:[Available from: <http://www.healthforallchildren.co.uk/>].
115. Malina RM. Anthropometry. In: Maud PJ, Foster C, editors. *Physiological Assessment of Human Fitness*. Champaign: Human Kinetics; 1995. p. 205-19.
116. Harrison GG, Buskirk ER, Carter JEL, Johnston FE, Lohman TG, Pollock ML, et al. Skinfold thicknesses and measurement technique. In: Lohman TG, Roche AF, R M, editors. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Abridged ed ed. Champaign: Human Kinetics; 1991. p. 55-70.
117. Callaway CW, Chumlea WC, Bouchard C, Himes JH, Lohman TG, Martin AD, et al. Circunferences. In: Lohman TG, Roche AF, R M, editors. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Abridged ed ed. Champaign: Human Kinetics; 1991. p. 39 - 54.

118. Wilmore JH, Frisancho RA, Gordon CC, Himes JH, Matin AD, Martorell R, et al. Body breadth equipment and measurement techniques. In: Lohman TG, Roche AF, R M, editors. Anthropometric Standardization Reference Manual. Abridged ed ed. Champaign: Human Kinetics; 1991. p. 27-38.
119. Pederson D, Gore C. Erros de Medição em Antropometria. In: Norton K, Olds T, editors. Antropométrica. Porto Alegre: Artmed; 2005. p. 91-104.
120. Silva RCR. Coronary heart disease risk factors and health-related fitness of adolescents in Niterói, Rio de Janeiro, Brazil [Doctorate]. Michigan: Michigan State University; 1998.
121. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist: Stanford Univ Pr; 1959.
122. Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd ed ed: Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.
123. Matsudo SMM, Matsudo VKR. Validade da auto-avaliação na determinação da maturação sexual. R Bras Ci e Mov. 1991;5(2):18.
124. Tudor-Locke C, Williams JE, Reis JP, Pluto D. Utility of pedometers for assessing physical activity: convergent validity. Sports Med. 2002;32(12):795-808.
125. Tudor-Locke C, Pangrazi RP, Corbin CB, Rutherford WJ, Vincent SD, Raustorp A, et al. BMI-referenced standards for recommended pedometer-determined steps/day in children. Prev Med. 2004 Jun;38(6):857-64.
126. Slater B, Philippi ST, Fisberg RM, Latorre MR. Validation of a semi-quantitative adolescent food frequency questionnaire applied at a public school in Sao Paulo, Brazil. Eur J Clin Nutr. 2003 May;57(5):629-35.
127. Willett W. Food Frequency Methods In: Willett W, editor. Nutritional Epidemiology. New York: Oxford University Press; 1998. p. 74-100.

128. Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Benzecry EH, Gomes MCS, Costa VM. Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras. Rio de Janeiro: Editora Atheneu; 2005.
129. U.S. Department of Agriculture - Agricultural Research Service. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 14.: Nutrient Data Laboratory Home Page; 2010 [cited 2010 12 de dezembro]; Available from: <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>.
130. NEPA – Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação UNICAMP. Tabela brasileira de composição de alimentos / NEPA-UNICAMP - Versão II. Campinas: NEPA-UNICAMP; 2006.
131. WHO Technical Consultation on Nutrient Requirements for People Living with HIV/AIDS. Nutrient requirements for people living with HIV/AIDS: report of a technical consultation, World Health Organization. Geneva, Switzerland 2003.
132. Health Canada - Health Products and Food Branch. Dietary Reference Intakes. 2005 [cited 2010 08 de dezembro]; Available from: <http://www.publications.gc.ca/site/eng/278308/publication.html>.
133. Colli AS. Crescimento e desenvolvimento pubertário em crianças e adolescentes brasileiros, VI - Maturação sexual. São Paulo, SP: Editora Brasileira de Ciências.; 1988.
134. Matida LH, Marcopito LF, Succi RCdM, Marques HHdS, Della Negra M, Grangeiro A, et al. Improving survival among Brazilian children with perinatally-acquired AIDS. *Braz J Infect Dis*. 2004;8:419-23.
135. Fonseca MG, Bastos FI, Derrico M, Andrade CLTd, Travassos C, Szwarcwald CL. AIDS e grau de escolaridade no Brasil: evolução temporal de 1986 a 1996. *Cad Saude Publica*. 2000;16:S77-S87.
136. Parker R, Camargo Jr KRd. Pobreza e HIV/AIDS: aspectos antropológicos e sociológicos. *Cad Saude Publica*. 2000;16:S89-S102.
137. Barros CRS, Zucchi EM, Franca Junior I. Nível de atividade física de crianças e adolescentes órfãos por aids. *Rev Bras Epidemiol*. 2010;13(3):446-56.

138. Chakrabarti LA, Simon V. Immune mechanisms of HIV control. *Curr Opin Immunol.* 2010 Aug;22(4):488-96.
139. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. Células e órgãos do sistema imune. In: Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA, editors. *Imunologia de Kuby.* Porto Alegre, RS2008. p. 47-75.
140. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ.* 2006 Mar 14;174(6):801-9.
141. Hand GA, Lysterly GW, Jagers JR, Dudgeon WD. Impact of Aerobic and Resistance Exercise on the Health of HIV-Infected Persons. *Am J Lifestyle Med.* 2009 Nov 1;3(6):489-99.
142. Riddoch CJ, Bo Andersen L, Wedderkopp N, Harro M, Klasson-Heggebo L, Sardinha LB, et al. Physical activity levels and patterns of 9- and 15-yr-old European children. *Med Sci Sports Exerc.* 2004 Jan;36(1):86-92.
143. Miller TL, Somarriba G, Kinnamon DD, Weinberg GA, Friedman LB, Scott GB. The effect of a structured exercise program on nutrition and fitness outcomes in human immunodeficiency virus-infected children. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2010 Mar;26(3):313-9.
144. Cade WT, Peralta L, Keyser RE. Aerobic capacity in late adolescents infected with HIV and controls. *Pediatr Rehabil.* 2002 Jul-Sep;5(3):161-9.
145. Tudor-Locke C, Williams JE, Reis JP, Pluto D. Utility of pedometers for assessing physical activity: construct validity. *Sports Med.* 2004;34(5):281-91.
146. Miller TL. Nutritional aspects of HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2003;17(SUPPL. 1):130-40.
147. Miller TL. Nutrition in paediatric human immunodeficiency virus infection. *Proc Nutr Soc.* 2000;59(1):155-62.
148. Abrams SA, O'Brien KO. Calcium and bone mineral metabolism in children with chronic illnesses. *Annu Rev Nutr.* 2004;24:13-32.

149. Werner MLF. Alterações metabólicas e de distribuição de gordura corporal em crianças e adolescentes infectados pelo HIV/AIDS em uso de drogas antiretrovirais de alta potência [Mestrado]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz - Instituto Fernandes Figueira; 2005.
150. Verweel G, van Rossum AM, Hartwig NG, Wolfs TF, Scherpbier HJ, de Groot R. Treatment with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children is associated with a sustained effect on growth. *Pediatrics*. 2002 Feb;109(2):E25.
151. Kabue MM, Kekitiinwa A, Maganda A, Risser JM, Chan W, Kline MW. Growth in HIV-infected children receiving antiretroviral therapy at a pediatric infectious diseases clinic in Uganda. *AIDS Patient Care STDS*. 2008 Mar;22(3):245-51.
152. Laudat A, Blum L, Guechot J, Picard O, Cabane J, Imbert JC, et al. Changes in systemic gonadal and adrenal steroids in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected men: relationship with the CD4 cell counts. *Eur J Endocrinol*. 1995 Oct;133(4):418-24.
153. Moscicki AB, Ellenberg JH, Murphy DA, Jiahong X. Associations among body composition, androgen levels, and human immunodeficiency virus status in adolescents. *J Adolesc Health*. 2006 Aug;39(2):164-73.
154. Stagi S, Bindi G, Galluzzi F, Galli L, Salti R, de Martino M. Changed bone status in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) perinatally infected children is related to low serum free IGF-1. *Clinical Endocrinology*. 2004 Dec;61(6):692-9.
155. Gilsanz V. Bone density in children: a review of the available techniques and indications. *Eur J Radiol*. 1998 Jan;26(2):177-82.
156. Prentice A, Parsons TJ, Cole TJ. Uncritical use of bone mineral density in absorptiometry may lead to size-related artifacts in the identification of bone mineral determinants. *Am J Clin Nutr*. 1994 Dec;60(6):837-42.
157. Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, Crabtree N, El-Hajj Fuleihan G, Kutilek S, et al. Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and

reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* 2008 Jan-Mar;11(1):43-58.

158. Kocks J, Ward K, Mughal Z, Moncayo R, Adams J, Hogler W. Z-score comparability of bone mineral density reference databases for children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):4652-9.

159. Kalkwarf HJ, Gilsanz V, Lappe JM, Oberfield S, Shepherd JA, Hangartner TN, et al. Tracking of bone mass and density during childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Apr;95(4):1690-8.

160. Bonjoch A, Figueras M, Estany C, Perez-Alvarez N, Rosales J, del Rio L, et al. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS.* 2010 Nov 27;24(18):2827-33.

161. Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Aug 15;51(5):554-61.

162. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, Barthe N, Lawson-Ayayi S, Mehsen N, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS.* 2008 Jan 30;22(3):395-402.

163. Grijzen ML, Vrouwenraets SM, Steingrover R, Lips P, Reiss P, Wit FW, et al. High prevalence of reduced bone mineral density in primary HIV-1-infected men. *AIDS.* 2010 Sep 10;24(14):2233-8.

164. Fausto A, Bongiovanni M, Cicconi P, Menicagli L, Ligabo EV, Melzi S, et al. Potential predictive factors of osteoporosis in HIV-positive subjects. *Bone.* 2006 Jun;38(6):893-7.

165. Vikulina T, Fan X, Yamaguchi M, Roser-Page S, Zayzafoon M, Guidot DM, et al. Alterations in the immuno-skeletal interface drive bone destruction in HIV-1 transgenic rats. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010 Aug 3;107(31):13848-53.

166. Cotter EJ, Malizia AP, Chew N, Powderly WG, Doran PP. HIV proteins regulate bone marker secretion and transcription factor activity in cultured

human osteoblasts with consequent potential implications for osteoblast function and development. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007 Dec;23(12):1521-30.

167. Liu Z, Cumberland WG, Hultin LE, Prince HE, Detels R, Giorgi JV. Elevated CD38 antigen expression on CD8+ T cells is a stronger marker for the risk of chronic HIV disease progression to AIDS and death in the Multicenter AIDS Cohort Study than CD4+ cell count, soluble immune activation markers, or combinations of HLA-DR and CD38 expression. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997 Oct 1;16(2):83-92.

168. Migueles SA, Laborico AC, Shupert WL, Sabbaghian MS, Rabin R, Hallahan CW, et al. HIV-specific CD8+ T cell proliferation is coupled to perforin expression and is maintained in nonprogressors. *Nat Immunol*. 2002 Nov;3(11):1061-8.

169. Malizia AP, Vioreanu MH, Doran PP, Powderly WG. HIV1 protease inhibitors selectively induce inflammatory chemokine expression in primary human osteoblasts. *Antiviral Res*. 2007 Apr;74(1):72-6.

170. Jain RG, Lenhard JM. Select HIV protease inhibitors alter bone and fat metabolism ex vivo. *J Biol Chem*. 2002 May 31;277(22):19247-50.

171. Beregszaszi M, Dollfus C, Levine M, Faye A, Deghmoun S, Bellal N, et al. Longitudinal evaluation and risk factors of lipodystrophy and associated metabolic changes in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Oct 1;40(2):161-8.

172. Bogner JR, Vielhauer V, Beckmann RA, Michl G, Wille L, Salzberger B, et al. Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001 Jul 1;27(3):237-44.

173. Cherry CL, Nolan D, James IR, McKinnon EJ, Mallal SA, Gahan ME, et al. Tissue-specific associations between mitochondrial DNA levels and current treatment status in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Aug 1;42(4):435-40.

174. Pinti M, Salomoni P, Cossarizza A. Anti-HIV drugs and the mitochondria. *Biochim Biophys Acta*. 2006 May-Jun;1757(5-6):700-7.

175. Leung VL, Glesby MJ. Pathogenesis and treatment of HIV lipohypertrophy. *Curr Opin Infect Dis*. 2011 Feb;24(1):43-9.
176. McDermott AY, Terrin N, Wanke C, Skinner S, Tchetgen E, Shevitz AH. CD4+ cell count, viral load, and highly active antiretroviral therapy use are independent predictors of body composition alterations in HIV-infected adults: a longitudinal study. *Clin Infect Dis*. 2005 Dec 1;41(11):1662-70.
177. de Martino M, Galli L, Chiarelli F, Verrotti A, Rossi ME, Bindi G, et al. Interleukin-6 release by cultured peripheral blood mononuclear cells inversely correlates with height velocity, bone age, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor binding protein-3 serum levels in children with perinatal HIV-1 infection. *Clin Immunol*. 2000 Mar;94(3):212-8.
178. Chantry CJ, Hughes MD, Alvero C, Cervia JS, Hodge J, Borum P, et al. Insulin-like growth factor-1 and lean body mass in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Aug 1;48(4):437-43.
179. Nachman SA, Lindsey JC, Moye J, Stanley KE, Johnson GM, Krogstad PA, et al. Growth of human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(4):352-7.
180. Pruznak AM, Hong-Brown L, Lantry R, She P, Frost RA, Vary TC, et al. Skeletal and cardiac myopathy in HIV-1 transgenic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008 Oct;295(4):E964-73.

ANEXOS

Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



Hospital Infantil Joana de Gusmão
Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER 077/2009

NOME DO PROJETO: Indicadores da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana associados às alterações da composição corporal em crianças e adolescentes.	
PESQUISADOR: Luiz Rodrigo Augustemak de Lima	
ORIENTADOR: Rosane Carla Rosendo da Silva	
CO-ORIENTADORA: Isabela de Carlos Back Giuliano	
INSTITUIÇÃO RESPONSÁVEL: HIJG	
DATA DO PARECER: 01/12/2009	REGISTRO NO CEP: 075/2009
GRUPO E ÁREA TEMÁTICA: Grupo III – 4.09	

DOCUMENTOS SOLICITADOS	SITUAÇÃO
1.FOLHA DE ROSTO	OK
2.PROJETO DE PESQUISA	OK
3.CURRÍCULO DO PESQUISADOR	OK
4.CARTA DE ENCAMINHAMENTO AO CEP	OK
5.TERMO DE COMPROMISSO ÉTICO	OK
6.CONCORDÂNCIA DO SERVIÇO	OK
7.DECLARAÇÃO ASSINADA PELA DIREÇÃO DO HIJG	OK
9. FÓRMULÁRIO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICO FINANCEIRA	OK
10. DECLARAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO E RELATÓRIO FINAL	OK

OBJETIVOS

Geral: avaliar alterações na composição corporal relacionadas a parâmetros da evolução da infecção vertical pelo vírus da imunodeficiência humana, em crianças e adolescentes do município

CEP- HIJG - Rua Rui Barbosa, 152
Bairro Agronômica, Florianópolis, Santa Catarina
Fone: (48) 32519092

Registro aprovado no CONEP, conforme Carta Circular nº 168 CONEP/CNS/MS de 07 de março de 2005.

e-mail: cephijg@saude.sc.gov.br

Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

Específicos:

- Verificar alterações no conteúdo e densidade mineral óssea relacionada a parâmetros da evolução da infecção vertical pelo vírus da imunodeficiência humana em crianças e adolescentes;
- Verificar alterações na distribuição da gordura corporal relacionada a parâmetros da evolução da infecção vertical pelo vírus da imunodeficiência humana em crianças;
- Verificar alterações na massa muscular esquelética relacionada a parâmetros da evolução da infecção vertical pelo vírus da imunodeficiência humana em crianças e adolescentes.
- Verificar as associações entre as alterações nos compartimentos da composição corporal em crianças e adolescentes, com infecção vertical pelo vírus da imunodeficiência humana.

SUMÁRIO DO PROJETO

Estudo transversal, descritivo, correlacional, com crianças e adolescentes atendidos no ambulatório de infectologia do HIJG, com idade entre sete e dezessete anos. Serão excluídos os pacientes com patologias que alterem a composição corporal (paralisias, câncer, hipertireoidismo, hipotireoidismo, insuficiência renal e hepática), ou que façam uso contínuo de medicamentos diuréticos. Serão coletados os seguintes dados: sexo, nível econômico, escolaridade dos pais / guardiães, estado nutricional, densidade mineral óssea e conteúdo mineral ósseo, gordura corporal (os três últimos itens por meio da densitometria), massa muscular esquelética, massa magra isenta de osso, massa livre de gordura (bioimpedância), classificação dos sintomas clínicos da evolução do HIV, classificação da imunossupressão da infecção pelo HIV, carga viral, linfócito T CD4, medicamentos em uso, maturação esquelética, maturação sexual, nível de atividade física, dia típico de ingestão de nutrientes.

JUSTIFICATIVA

A avaliação corporal numa população com características específicas, permitirá o desenvolvimento de conhecimento, planejando futuras intervenções multidisciplinares.

CEP- HIJG - Rua Rui Barbosa, 152
Bairro Agronômica, Florianópolis, Santa Catarina
Fone: (48) 32519092

Registro aprovado no CONEP, conforme Carta Circular nº 168 CONEP/CNS/MS de 07 de março de 2005.
e-mail: cephiijg@saude.sc.gov.br

Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

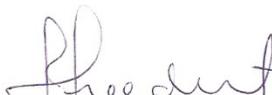
METODOLOGIA
1.DELINEAMENTO – transversal, descritivo
2.CÁLCULO E TAMANHO DA AMOSTRA – 100 crianças entre 7 e 17 anos.
3.PARTICIPANTES DE GRUPOS ESPECIAIS – crianças e adolescentes
4. RECRUTAMENTO – voluntário, de crianças e adolescentes atendidos no HIJG
5.CRITÉRIOS DE INCLUSÃO / EXCLUSÃO – bem delineados e descritos no projeto de pesquisa
6.PONDERAÇÃO ENTRE RISCOS – BENEFÍCIOS – sim
7.USO DE PLACEBO OU WASH-OUT - não
8.MONITORAMENTO E SEGURANÇA DOS DADOS – sim
11.AVALIAÇÃO DOS DADOS – estatística descritiva e de correlação
12.PRIVACIDADE E CONFIDENCIALIDADE – Adequadas
13.PREOCUPAÇÃO COM OS ASPECTOS ÉTICOS - sim
14.CRONOGRAMA – adequado
15. PROTOCOLO DE PESQUISA - OK
16.ORÇAMENTO – OK

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (TCLE) - Adequado

PARECER FINAL

APROVADO

- Informamos que o presente parecer foi analisado e aprovado em reunião deste comitê, na data de 01/12/2009.
- Conforme Resolução 196/92, capítulo III.2.h, o pesquisador deve apresentar ao CEP relatórios periódicos sobre o andamento da pesquisa e relatório final. No [site: www.saude.sc.gov.br/hijg/CEP.htm](http://www.saude.sc.gov.br/hijg/CEP.htm), está disponibilizado modelo. Seu primeiro relatório está previsto para JUNHO DE 2010, ou para quando do encerramento da mesma.


JUCÉLIA MARIA GUEDERT

Jucélia Maria Guedert
Coordenadora do CEP-HIJG

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisas - HIJG.

CEP- HIJG - Rua Rui Barbosa, 152
Bairro Agrônômica, Florianópolis, Santa Catarina
Fone: (48) 32519092

Registro aprovado no CONEP, conforme Carta Circular nº 168 CONEP/CNS/MS de 07 de março de 2005.
e-mail: cephijg@saude.sc.gov.br

Anexo 2. Avaliação da composição corporal pelo método da DXA

IMAGEM MULHER - CLINICA IMAGEM

R. Menino Deus 63
Florianopolis, SC 88020-160

Telephone: (48)3229-7777 E-Mail: imagem@clinicaimagem.com.br - www.clinicaimagem.com.br Fax: (48)3223-5719

Name: [REDACTED] Sex: Female Height: 148.2 cm
Patient ID: 483487 Ethnicity: Pediatric Weight: 46.2 kg
DOB: 11 August 1995 Age: 15

Referring Physician: PESQUISA HIJG



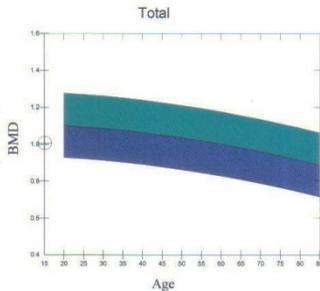
Scan Information:

Scan Date: 22 September 2010 ID: A09221004
Scan Type: a Whole Body
Analysis: 22 September 2010 09:49 Version 12.4:5
Auto Whole Body
Operator: FRAN
Model: Discovery Wi (S/N 81593)

DXA Results Summary:

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T-Score	PR (%)	Z-Score	AM (%)
L Arm	153.41	100.94	0.658				
R Arm	134.48	95.35	0.709				
L Ribs	126.99	75.90	0.598				
R Ribs	119.89	71.21	0.594				
T Spine	120.68	95.02	0.787				
L Spine	39.83	43.10	1.082				
Pelvis	171.95	161.12	0.937				
L Leg	257.53	253.16	0.983				
R Leg	242.15	246.85	1.019				
Subtotal	1366.90	1142.66	0.836				
Head	213.75	448.96	2.100				
Total	1580.66	1591.61	1.007		91		

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.040, BCF = 1.015



Reference curve and scores matched to White Female

Source: Hologic

Physician's Comment:

Anexo 2. Avaliação da composição corporal pelo método da DXA

IMAGEM MULHER - CLINICA IMAGEM

R. Menino Deus 63
Florianopolis, SC 88020-160

Telephone: (48)3229-7777 E-Mail: imagem@clinicaimagem.com.br - www.clinicaimagem.com.br Fax: (48)3223-5719

Name: FRAN, FREDERICO FERREIRA DA SILVA	Sex: Female	Height: 148.2 cm
Patient ID: 483487	Ethnicity: Pediatric	Weight: 46.2 kg
DOB: 11 August 1995		Age: 15

Scan Information:

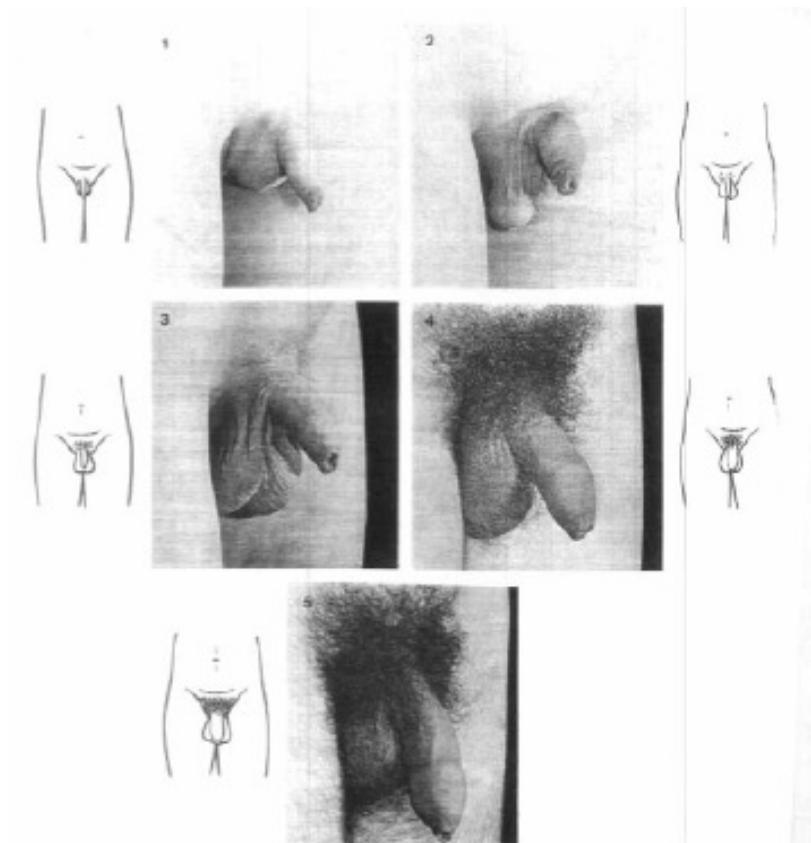
Scan Date: 22 September 2010 ID: A09221004
Scan Type: a Whole Body
Analysis: 22 September 2010 09:49 Version 12.4
Auto Whole Body
Operator: FRAN
Model: Discovery Wi (S/N 81593)

DXA Results Summary:

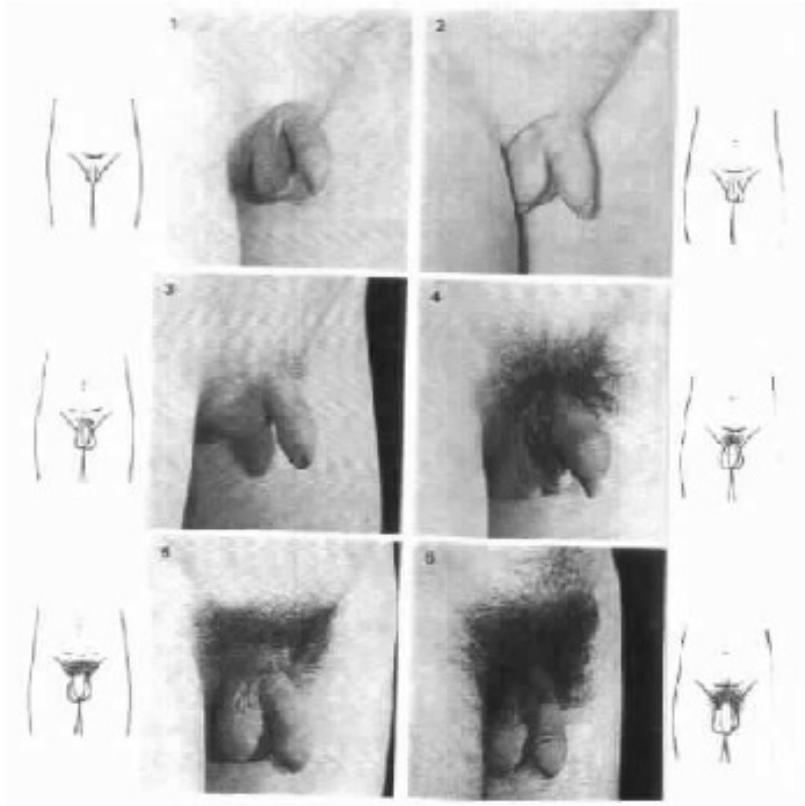
Region	BMC (g)	Fat (g)	Lean (g)	Lean+BMC (g)	Total Mass (g)	% Fat
L Arm	100.94	489.5	1695.5	1796.4	2286.0	21.4
R Arm	95.35	817.6	1470.0	1565.3	2382.9	34.3
Trunk	446.35	4945.2	15127.5	15573.9	20519.1	24.1
L Leg	253.16	2569.1	5424.8	5677.9	8247.0	31.2
R Leg	246.85	2809.9	5293.0	5539.9	8349.8	33.7
Subtotal	1142.66	11631.3	29010.8	30153.5	41784.7	27.8
Head	448.96	683.3	2624.8	3073.8	3757.1	18.2
Total	1591.61	12314.6	31635.6	33227.3	45541.8	27.0

TBAR3616

Anexo 3. Estágios de desenvolvimento pubertário
Desenvolvimento genital (meninos)



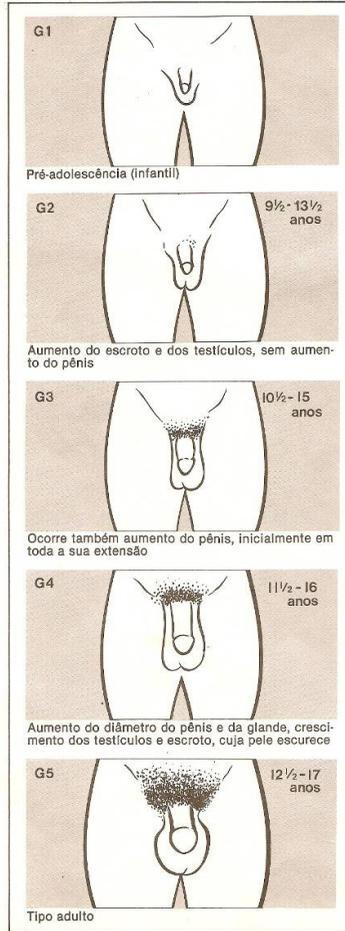
Anexo 3. Estágios de desenvolvimento pubertário
Desenvolvimento dos pêlos púbicos (meninos)



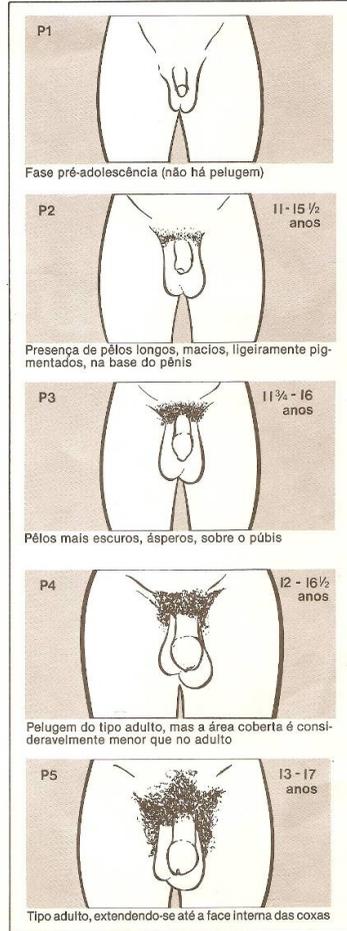
Anexo 3. Estágios de desenvolvimento pubertário
Figuras para auto-avaliação dos estágios de desenvolvimento genital
e dos pêlos púbicos

Desenvolvimento Puberal Masculino
Crítérios de Tanner

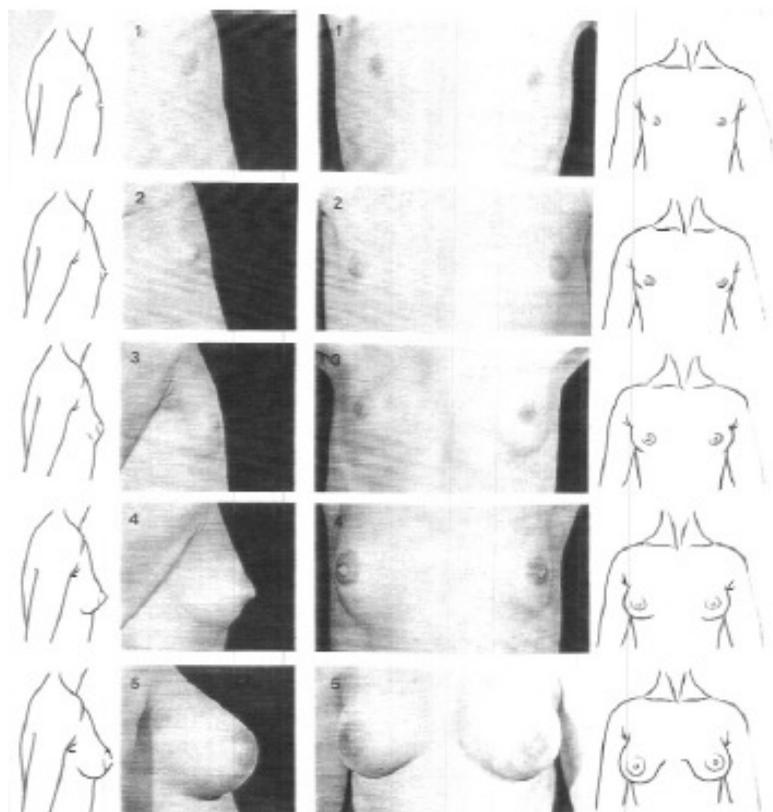
Genitália



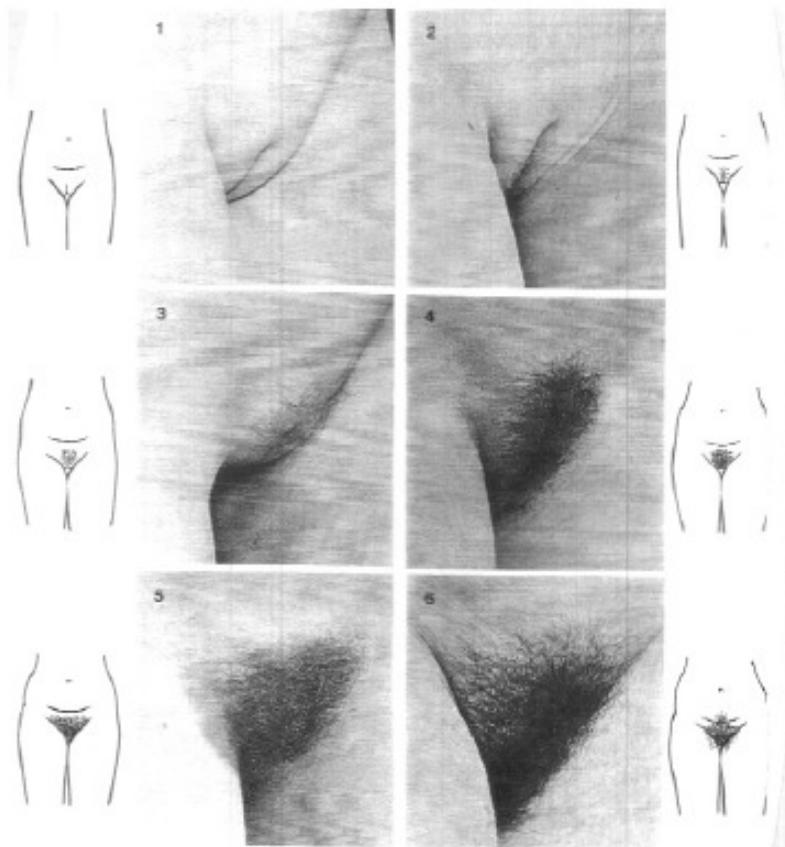
Pêlos pubianos



Anexo 3. Estágios de desenvolvimento pubertário
Desenvolvimento das mamas (meninas)



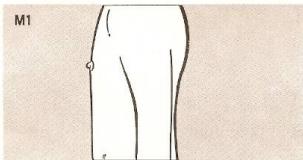
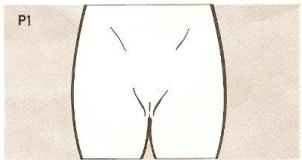
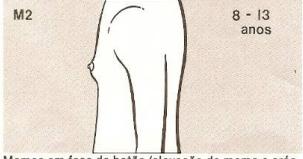
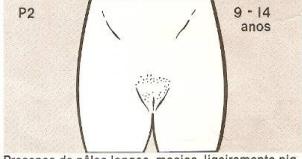
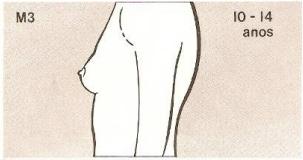
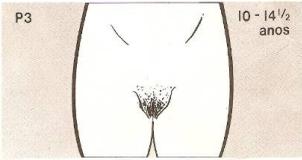
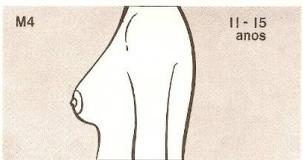
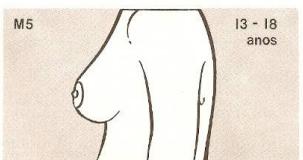
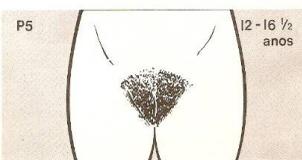
Anexo 3. Estágios de desenvolvimento pubertário
Desenvolvimento dos pêlos púbicos (meninas)



Anexo 3. Estágios de desenvolvimento pubertário
Figuras para auto-avaliação dos estágios de desenvolvimento das
mamas e dos pêlos púbicos

Desenvolvimento Puberal Feminino

Critérios de Tanner

Mamas	Pêlos pubianos
<p>M1</p>  <p>Fase pré-adolescência (elevação das papilas)</p>	<p>P1</p>  <p>Fase pré-adolescência (não há pelagem)</p>
<p>M2 8 - 13 anos</p>  <p>Mamas em fase de botão (elevação da mama e aréola como pequeno montículo)</p>	<p>P2 9 - 14 anos</p>  <p>Presença de pêlos longos, macios, ligeiramente pigmentados, ao longo dos grandes lábios</p>
<p>M3 10 - 14 anos</p>  <p>Maior aumento da mama, sem separação dos contornos</p>	<p>P3 10 - 14 1/2 anos</p>  <p>Pêlos mais escuros, ásperos, sobre o púbis</p>
<p>M4 11 - 15 anos</p>  <p>Projeção da aréola e das papilas para formar montículo secundário por cima da mama</p>	<p>P4 11 - 15 anos</p>  <p>Pelagem do tipo adulto, mas a área coberta é consideravelmente menor que no adulto</p>
<p>M5 13 - 18 anos</p>  <p>Fase adulta, com saliência somente das papilas</p>	<p>P5 12 - 16 1/2 anos</p>  <p>Pelagem tipo adulto, cobrindo todo o púbis e a virilha</p>

↑ 11a 5m

M
E
N
A
R
C
A

↓ 15a 6m

Anexo 4. Questionário de Frequência Alimentar

QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR SIMPLIFICADO PARA ADOLESCENTES (QFASA)

Nome: _____ Nº: _____
 Respondido por: () Responsável () Criança/ adolescente

Assinale com X a quantidade de alimento consumida habitualmente nos últimos 6 meses.

Alimento	Quantidade	FREQUÊNCIA DE CONSUMO						
		Nunca	- 1 X Mês	1 a 3 Mês	1 X Sem	2 a 4 Sem	1 X Dia	2 ou+ Dia
1. Batatinha tipo chips ou salgadinho	1 ½ pacote médio chips/ 1¼ pacote							
2. Guloseimas (balas, chicletes, paçoca, chocolate, brigadeiro, pudim...)	9 balas/ 1½ tablete pequeno/ 3 brigadeiros/ ½ fatia pequena							
3. Sorvete de frutas	1½ picolé							
4. Açúcar	2 colheres de sopa rasas							
5. Bolo simples/ bolo industrializado	2 fatias médias							
6. Achatolado em Pó	2 a 3 colheres de sopa rasas							
7. Geléia/ glucose de milho/ doces em calda / doces caseiros/ doces em pasta ou em barra	2 colheres de sobremesa cheias/ 1 fatia média							
8. Sorvete de massa	3 bolas média							
9. Hot dog simples - pão, salsicha, molho de tomate e batata palha (ou vinagrete e ketchup ou mostarda ou maionese em substituição a 10g de batata palha)	1 unidade							
10. Salgados fritos (incluindo massa de pastel e torta de maçã frita)	1 pastel/ 2 coxinhas/ 2 quibes/ 4 bolinhas de queijo/ 1½ unidade de torta de maçã							
11. Salgados assados (enrolado de presunto e queijo, pão de queijo, pão de batata)	1 unidade grande/ 2 pães de queijo médios							
12. Pizza	2 fatias médias							
13. Tortas salgadas com recheio (frango/ carne seca, presunto e queijo)	2½ pedaços							
14. Salada de legumes com maionese	2 colheres de sopa cheias							
15. Esfiha de frango / frango com catupiry/ carne/ mussarela	1 unidade							
16. Sanduíches tipo fast food (Cheeseburger salad bacon/ X - Salada/ Cheeseburger/ cheese/frango/ X-Egg/)	1 unidade							
17. Iogurte de frutas	1½ pote							
18. Queijos gordurosos	2 fatias							
19. Leite Integral	1½ copo de requeijão/ 1½ caneca/ 2 xícaras de chá							
20. Requeijão tradicional	1 colher de sopa cheia							
21. Margarina	4 pontas de faca/ 1 colher de sopa rasa							
22. Maionese/ patê de frango/ patê de atum	1 colher de sobremesa cheia							
23. Azeite/ óleo	1 colher de sobremesa							
24. Arroz	1 prato fundo cheio/ 4 a 5 colheres de servir cheias							
25. Macarrão ao sugo/ alho e óleo/ miojo	1 prato fundo raso/ 2½ pegadores/ 1 unidade							
26. Batata cozida	1 unidade pequena/ 2 a 3 colheres de sopa cheia							
27. Milho	3 colheres de sopa cheias							
28. Batata frita/ mandioca frita/ polenta frita	5 colheres de sopa cheias/ 2 escumadeiras médias cheias							
29. Lasanha de presunto e queijo/ ravioli/ capeleti/ canelone de presunto de queijo)	2 escumadeiras médias cheias/ 4 escumadeiras médias cheias de ravioli/ 1 prato raso de capeleti/ 5 unidades de canelone							

Anexo 4. Questionário de Frequência Alimentar

Alimento	Quantidade	FREQÜÊNCIA DE CONSUMO						
		Nunca	1 X Mês	1 a 3 Mês	1 X Sem	2 a 4 sem	1 X dia	2 ou+ Dia
30. Risoto de frango (arroz, frango, molho de tomate e ervilha) ou peixe	2½ escumadeiras médias cheias							
31. Macarrão a bolonhesa/ macarrão com frango e molho	1 prato fundo/ 2½ pegadores							
32. Biscoitos sem recheio	9 unidades							
33. Pães	1½ unidade/ 3 fatias							
34. Biscoitos com recheio	8 unidades/ 16 tipo wafer							
35. Tomate	4 a 5 fatias médias							
36. Abóbora cozida/ Cenoura crua/ Cenoura cozida	3 colheres de sopa rasas/ 4 colheres de sopa cheias (crua)							
37. Alface	3 folhas grandes							
38. Beterraba crua e cozida	2 colheres de sopa cheias/ 3 colheres de sopa (crua)							
39. Chuchu	4 colheres de sopa cheias							
40. Brócolis	1 prato de sobremesa cheio/ 4 ramos grandes							
41. Maçã	1 unidade média							
42. Manga, mamão	2 unidades pequenas/ 1 fatia pequena							
43. Laranja, tangerina	1 unidade grande							
44. Morango, abacaxi	10 unidades médias/ 1 fatia grande							
45. Banana	2 unidades médias							
46. Feijão	3 conchas médias rasas							
47. Carne de porco/ bovina frita	1 bife pequeno/ 2 fatias (assado)							
48. Embutidos (presunto, mortadela, salame)	3 fatias/ 8 fatias salame							
49. Frango/ peixe frito	1 filé médio							
50. Frango/ peixe grelhado ou assado ou cozido	1 filé pequeno/ 2 pedaços médios/ 2 coxas/ 1 sobrecoxa grande							
51. Carne de porco/ bovina grelhada ou assada ou cozida	1½ bife pequeno/ 5 colheres de sopa/ 4 cubos/ 1 fatia grande							
52. Ovo frito/ omelete/ mexido	1½ unidade/ 1 omelete pequeno/ 5 colheres de sopa rasas							
53. Linguiça frita/ salsicha	2 unidades							
54. Refrigerante tradicional	2 copos de requeijão							
55. Refrescos naturais com açúcar (limonada, laranjada, suco de maracujá)	½ copo de requeijão							
56. Sucos artificiais com açúcar (pré-adoçado)	2 copos de requeijão							
57. Suco industrializado com açúcar (caixinha)	1 copo americano							
58. Sucos naturais puros sem adição açúcar (incluindo com adoçante)	2 copos de requeijão							

- Você costuma adicionar sal à comida já preparada para comer?
() Sim () Não () Não sei

- Você costuma comer a gordura visível da carne e/ou a pele do frango?
() Sim () Não () Não sei

• Quem prepara a sua comida? _____

- Você faz uso de algum suplemento de cálcio?
() Sim () Não () Não sei
Se sim, qual? _____

APÊNDICES

Apêndice 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo: "Indicadores da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana associados às alterações na composição corporal em crianças e adolescentes"

Senhores Pais:

Por Favor, leiam atentamente as instruções abaixo antes de decidir com seu (sua) filho (a) se ele (a) deseja participar do estudo e se o Senhor (a) concorda com que ele (a) participe do presente estudo. Se possível, discuta esse assunto com seu (sua) filho (a) para que seja uma decisão em conjunto.

Eu, _____ confirmo que Luiz Rodrigo Augustemak de Lima discutiui comigo este estudo. Eu compreendi que:

1. O presente estudo é parte do trabalho de dissertação de mestrado, do pesquisador Luiz Rodrigo Augustemak de Lima
2. O objetivo deste estudo é avaliar as alterações na composição corporal em crianças e adolescentes que ocorrem pela infecção do vírus da imunodeficiência humana (HIV).
3. Minha participação e do meu filho colaborando neste trabalho é muito importante porque permitirá conhecer a composição do corpo da criança e adolescente com HIV, para fundamentar intervenções de várias áreas da saúde (medicina, nutrição, educação física, psicologia) que pode melhorar a qualidade de vida e prevenir de outras complicações associadas ao uso contínuo dos medicamentos e a infecção pelo HIV. A participação do meu filho na pesquisa implica em eu responder a algumas perguntas sobre a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e o pesquisador irá examinar e anotar os dados que interessam para a pesquisa, utilizar dados do prontuário. Fui esclarecido de que os riscos e desconfortos relacionados à pesquisa são os seguintes: Avaliação física que consiste em medidas corporais como peso, estatura, circunferência do braço e dobras cutâneas (para medir gordura corporal), essa pode causar leve desconforto no momento da avaliação da camada de pele e gordura. Outras avaliações como radiografia e desitometria expõe o avaliado a uma mínima quantidade de radiação.
4. O Hospital Infantil Joana de Gusmão também está interessado no presente estudo e já deu a permissão por escrito para que esta pesquisa seja realizada. Porém minha participação e de meu filho (a), ou não, no estudo não implicará em nenhum benefício ou restrição de qualquer ordem para meu (sua) filho (a) ou para mim.
5. Eu também sou livre para não participar desta pesquisa se não quiser. Isto não implicará em quaisquer prejuízos pessoais ou no atendimento de meu filho (a). Além disto, estou ciente de que em qualquer momento, ou por qualquer motivo, eu ou minha família podemos desistir de participar da pesquisa.
6. Estou ciente de que o meu nome e o do meu filho não serão divulgados e que somente as pessoas diretamente relacionadas à pesquisa terão acesso aos dados e que todas as informações serão mantidas em segredo e somente serão utilizados para este estudo.
7. Se eu tiver alguma dúvida a respeito da pesquisa, eu posso entrar em contato com Luiz Rodrigo Augustemak de Lima pelo telefone (48) 8848-1088 ou (48) 3271-8562.

8. Eu concordo em participar deste estudo.

Nome e assinatura de participante maior de 14 anos:

Nome e assinatura do responsável legal pela criança:

Entrevistador:

Data:

Em caso de dúvidas relacionadas aos procedimentos éticos da pesquisa, favor entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, do Hospital Infantil Joana de Gusmão, pelo telefone (48) 32519092.

Apêndice 2. Ficha de Anotações (Coleta de dados)



PROTOCOLO DE PESQUISA

Protocolo nº		Data da Avaliação:			
Dados Sócio Demográficos					
Nº prontuário	Nome da Criança:	Sexo:	Data de nascimento:		
Endereço da criança:		Telefones da criança/adolescente: 2 ou +			
Nome completo da mãe:	Idade: ___anos	Escolaridade:			
Nome completo do pai:	Idade: ___anos	Escolaridade:			
Renda Mensal (Chefe da Casa): ½ a 2 SM ☐; 5 a 10 SM ☐; 10 a 15 SM ☐; 15 a 20 SM ☐; > 20 SM ☐				Nº de pessoas na casa:	
Antropometria					
Peso: ____ Kg	Estatura: ____ cm	DC Tríceps: ____ mm ____ mm ____ mm	DC Subescapular: ____ mm ____ mm ____ mm	DC Abdominal: ____ mm ____ mm ____ mm	DC Panturrilha: ____ mm ____ mm ____ mm
Razão DC tronco/extrem _____	Diametro do Fêmur ____ mm ____ mm	Perímetro da Cintura ____ cm ____ cm ____ cm	Perímetro Braço ____ cm ____ cm ____ cm	Área Muscular do Braço: ____ mm ²	
Maturação Esquelética					
Idade Óssea _____ anos					
Maturação Sexual					
Estágio de Desenvolvimento			Característica Sexual		
()			Genital		
()			Pelos Pubianos		
()			Mamas		
Absortometria Radiológica de Dupla Energia					
Região	Gordura	Massa Magra Isenta de Osso	Densidade Mineral Óssea	Conteúdo Mineral Ósseo	
Membros Superiores					
Membros Inferiores					
Tronco					
Total					
Pedometria					
Dia 1: _____ passos		Dia 2: _____ passos		Dia 3: _____ passos	

Apêndice 3. Recomendações para o uso de sensores de movimento

Recomendações para o uso dos sensores de movimento – Pedômetros e Acelerômetros

Você está recebendo dois sensores de movimento: um chamado pedômetro e outro de acelerômetro. Este sensor será responsável por armazenar informações das suas atividades diárias durante um período de 4 (quatro) dias. Sendo assim, é essencial que você realize suas atividades normalmente enquanto estiver usando o pedômetro e acelerômetro.

Você deverá usar o pedômetro e acelerômetro todos os dias, pois qualquer esquecimento comprometerá a utilização de seus dados na nossa pesquisa. Se necessário, utilize lembretes (bilhetes em lugares estratégicos da casa, lembretes no seu celular, etc.) e peça ainda que outras pessoas em sua casa lembrem-no de usar o pedômetro.

Também é necessário que você siga corretamente as seguintes instruções de uso:

1 – Você deverá iniciar a utilização do pedômetro e acelerômetro sempre pela manhã após sua higiene matinal.

2 – É necessário que o pedômetro e acelerômetro esteja seguramente afixado no lado direito da sua cintura, acima da crista ilíaca. Para isso, pedimos que, se possível, você evite o uso de roupas largas na cintura ou que sejam feitas de tecido muito leve, durante o período da coleta das informações. Observe a ilustração a seguir quanto ao posicionamento correto do pedômetro e acelerômetro:



3 - Você não deverá usar o pedômetro e o acelerômetro em atividades aquáticas ou durante o banho. Quando você precisar realizar alguma destas tarefas, deverá retirá-lo e ao término, afixá-lo novamente na sua cintura conforme as instruções acima.

4 – O verso desta folha contém duas tabelas (tabela 1 e 2). A tabela 1 é composta por códigos numerados de 1 a 9, e ao lado de cada código estão as características das

Apêndice 3. Recomendações para o uso de sensores de movimento

diferentes atividades que você realiza diariamente. A [tabela 2](#) apresenta todos os dias da semana, com cada dia dividido em 24 horas (00 a 23) e cada hora em 2 períodos de 30 minutos, sendo o primeiro período de 0 a 30 minutos da hora e o segundo de 30 a 60 minutos da hora. Você deverá utilizar os códigos da [tabela 1](#) para preencher os campos da [tabela 2](#), informando o(s) código(s) da(s) atividade(s) que você realizou durante o período de 30 minutos. Por exemplo: se você passou os 30 minutos jogando futebol, você preencherá o campo com o número 8. Quando você realizar dois ou mais tipos diferentes de atividades no mesmo período de 30 minutos, deverá utilizar os dois ou mais códigos das atividades realizadas. No final de cada dia você deverá anotar o número total fornecido pelo pedômetro na última linha de cada dia e pressionar o botão *reset* para zerar o contador. Procure responder com o máximo de sinceridade.



Você deverá pressionar este botão para zerar o contador.

Não há necessidade de zerar o acelerômetro.

5 - Se você tiver qualquer dúvida na utilização do pedômetro e acelerômetro, por favor, entre em contato conosco através dos telefones: 8848 [redacted] (Luiz) ou 9929 [redacted] (Andréia) ou 8862 [redacted] (Luciana)

Obs.: poderão ser feitas ligações a cobrar. Neste caso disque 9090 antes do número do telefone.

