

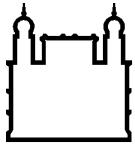
MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Mestrado em Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular

PREVALÊNCIA DO SINDROMA LIPODISTRÓFICO E SUA ASSOCIAÇÃO
COM O RISCO CARDIOVASCULAR EM INDIVÍDUOS PORTADORES DE
HIV/SIDA, EM TERAPIA ANTIRETROVIRAL COM INIBIDORES DA
PROTEASE NA ÁREA DE MAVALANE

TATIANA MARIA CABRAL FERNANDO

Rio de Janeiro
Novembro de 2017



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular

Tatiana Maria Cabral Fernando

PREVALÊNCIA DO SINDROMA LIPODISTRÓFICO E SUA ASSOCIAÇÃO
COM O RISCO CARDIOVASCULAR EM INDIVÍDUOS PORTADORES DE
HIV/SIDA, EM TERAPIA ANTIRETROVIRAL COM INIBIDORES DA
PROTEASE NA ÁREA DE MAVALANE

Tese ou dissertação apresentada ao Instituto
Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para
obtenção do título de Mestre em Biologia Celular

Orientador (es): Prof. Dr. Nilesh Bhatt
Prof. Dr. Wilson Savino

RIO DE JANEIRO

Novembro de 2017

FICHA CATALOGRÁFICA

, Tatiana Fernando.

PREVALÊNCIA DO SINDROMA LIPODISTRÓFICO E SUA ASSOCIAÇÃO COM O RISCO CARDIOVASCULAR EM INIVÍDUOS PORTADORES DE HIV/SIDA, EM TERAPIA ANTIRETROVIRAL COM INIBIDORES DA PROTEASE NA ÁREA DE MAVALANE / Tatiana Fernando . - Maputo, 2017.

79 f.; il.

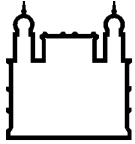
Dissertação (Mestrado) - Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, 2017.

Orientador: Wilson Savino.

Co-orientador: Nilesch Bhatt .

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. HIV. 2. Inibidores de Protease . 3. Síndrome Lipodistrófica . 4. Doença Cardiovascular . I. Título.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular

AUTOR: TATIANA MARIA CABRAL FERNANDO

**PREVALÊNCIA DO SINDROMA LIPODISTRÓFICO E SUA ASSOCIAÇÃO
COM O RISCO CARDIOVASCULAR EM INIVÍDUOS PORTADORES DE
HIV/SIDA, EM TERAPIA ANTIRETROVIRAL COM INIBIDORES DA
PROTEASE NA ÁREA DE MAVALANE**

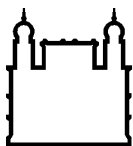
**ORIENTADOR (ES): Prof. Dr. Nilesh Bhatt
Prof. Dr. Wilson Savino**

Aprovada em: 14/Julho/2017

EXAMINADORES:

Prof. Dra. Paula Vaz – Presidente – Fundação Ariel Glaser
Prof. Dr. Manoel Barral Neto – Vogal – Instituto Oswaldo Cruz
Prof. Dr. Nelson Tembe – Vogal – Centro de Investigação em Saúde da Manhiça

Maputo, 14 de Julho de 2017




Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Cópia da Ata entregue pela SEAC assinada:

 Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Oswaldo Cruz

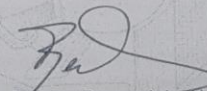
DECLARAÇÃO

Declaramos, para fins curriculares, que **Tatiana Maria Cabral Fernando**, sob orientação do Dr. Nilesh Bhatt e Dr. Wilson Savino, foi aprovada em 14/07/2017, em sua defesa de dissertação de mestrado intitulada: **“Prevalência do Síndrome Lipodistrófico e sua Associação com Risco Cardiovascular em Indivíduos Portadores de HIV/SIDA, em Terapia Antiretroviral com Inibidores de Protease na Área de Mavalane.”**, área de concentração: Farmacologia e Imunologia. A banca examinadora foi constituída pelos Professores: Dr^a. Paula Vaz - INS/Moçambique (presidente), Dr. Manoel Barral Neto - VPEIC/FIOCRUZ e Dr. Nelson Tembe - Moçambique e como suplentes: Dr. Eduardo Samo Gudo - INS/Moçambique e Dr. Wilson Savino - IOC/FIOCRUZ.

A Pós-graduação *Stricto sensu* em Biologia Celular e Molecular (Mestrado e Doutorado) está credenciada pela CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, de acordo com Portaria n° 694, de 13 de junho de 1995, tendo validade no Brasil para todos os efeitos legais, e alcançando conceito 7 (sete) na última avaliação trienal da CAPES.

Informamos ainda que, de acordo com as normas do Programa de Pós-graduação, a **liberação do Diploma e do Histórico Escolar** está condicionada à entrega da versão definitiva da **dissertação/tese em capa espiral (1 cópia)**, juntamente com o termo de autorização de divulgação da dissertação/tese *on line* e o **CD-rom** com a dissertação completa em PDF.

Maputo, 14 de Julho de 2017



Renato Porrozzini de Almeida
Coordenador do Programa de Cooperação Internacional
Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ
Matricula Siape n° 1280831

Av. Brasil, 4365 Manguinhos Rio de Janeiro RJ Brasil CEP: 21040-360
Contatos: (21) 2562-1201 / 2562-1299 E-mail: atendimento@ioc.fiocruz.br Site: www.fiocruz.br/iocensino

Dedico este trabalho a minha mãe (Lizete Costa) *"in memoria"*, aos meus tios (Missira Razaque e Ismael Gani), amigos (Rosa Macamo, Anastácia Mucavel e Leya Quinze) e ao meu namorado (Yasser Remutula) pelo suporte, compreensão e paciência integral.

AGRADECIMENTOS

Agradecer a Deus por me ter fortalecido durante o mestrado.

Gostaria de manifestar os meus profundos agradecimentos aos meus orientadores, Dr. Nilesh Bhatt e Dr. Wilson Savino pela compreensão, transmissão do saber, força incansável na orientação para elaboração deste trabalho.

Agradeço aos participantes do estudo pela colaboração e consentimento em participar do estudo, cedendo parte do seu precioso tempo para a geração de dados importantes para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes vivendo com HIV/SIDA.

De igual modo agradeço ao INS e ao Instituto Oswaldo Cruz e a coordenação pela iniciativa e oportunidade de realização do mestrado em Ciências de Saúde. Agradeço igualmente a coordenação e a turma de mestrado de Ciências de Saúde pelo apoio.

Agradeço a todos os profissionais do INS, em especial os meus colegas do Laboratório de Virologia Molecular, Imunologia Celular, Centro de Investigação em Saúde da Polana Caniço e ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Central de Maputo.

Agradeço ao Prof António Prista da Faculdade de Educação Física da Universidade Pedagógica pelo apoio na componente de medição de pregas cutâneas. Agradeço igualmente ao Projecto BICMINS pelo financiamento do projecto e ao Reflate TB2 pelo financiamento para a participação em congresso internacional.

Agradecimentos especiais vão para Augusta Nhampossa, Teotónia e Hernane Gemusse pelo apoio durante o recrutamento de participantes nos Hospitais Gerais de Mavalane e Polana Caniço.

José Manjate e Nílzio Cavele, sem a vossa ajuda não teria sido possível a introdução e interpretação de dados desta pesquisa em tempo *record*.

Agradecer a toda equipa da farmácia e das consultas dos Hospitais Gerais da Polana Caniço e Mavalane, sem vocês teria sido impossível desenhar estratégias de recrutamento eficazes dia após dia.

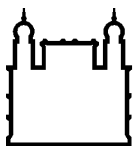
Agradeço ainda a todos participantes dos Hospitais Gerais da Polana Caniço e Mavalane pela vossa participação voluntária neste estudo.

Meus agradecimentos vão também para os meus tios, amigos, pais e irmãos.

Quero agradecer a todos os que directa ou indirectamente contribuíram para a realização deste trabalho.

“O começo da sabedoria é encontrado na dúvida; duvidando começamos a questionar e procurando podemos achar a verdade”!!

Pierre Abelard.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

PREVALÊNCIA DO SÍNDROMA LIPODISTRÓFICO E SUA ASSOCIAÇÃO COM O RISCO CARDIOVASCULAR EM INDIVÍDUOS PORTADORES DE HIV/SIDA, EM TERAPIA ANTIRETROVIRAL COM INIBIDORES DA PROTEASE NA ÁREA DE MAVALANE

RESUMO

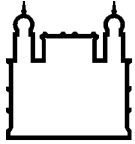
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR

Tatiana Fernando

RESUMO

Introdução: O uso do tratamento antiretroviral (TARV) com Inibidores de Protease (IP) tem aumentado a sobrevivência e a qualidade de vida dos indivíduos com HIV/SIDA. No entanto, o TARV com IP está associado à distribuição anormal de gordura corporal designado de Síndrome Lipodistrófica (SL) associado ao HIV. Neste estudo, primeiro do género, a ser realizado em Moçambique, descrevemos a prevalência do SL em pacientes seropositivos em TARV com regime contendo IP e sua associação com o risco de doença cardiovascular. **Metodologia:** Foi realizado um estudo transversal, onde foram recrutados 137 participantes HIV infectados, com idade superior ou igual a 18 anos, em TARV com IP no mínimo a 12 meses. O presente estudo foi realizado nos Hospitais Gerais da Polana Caniço e Mavalane, Cidade de Maputo, Moçambique. Os participantes do estudo foram submetidos a avaliação clínica e antropométrica. Adicionalmente foram realizadas análises laboratoriais para a quantificação do índice glicémico e perfil lipídico. Foi igualmente quantificado o valor absoluto e percentual de células T CD4+ e carga viral de HIV-1. **Resultados:** A prevalência de SL foi de 55.5%. As alterações mais comuns encontradas ao exame clínico foram: no sexo feminino, a prevalência de lipoatrofia e lipodistrofia mista foi de 48.7% e 30.8%, respectivamente. No sexo masculino, a lipoatrofia e lipodistrofia mista foi de 64.5% e 29%, respectivamente. A prevalência de Síndrome Metabólica (SM) foi de 68.0%. Destes, 4.1% dos participantes apresentaram hiperglicémia elevada, 14.6% apresentaram hipertrigliceridémia, 71.8% das mulheres apresentaram circunferência da cintura (CC) ≥ 80 cm, 38% dos homens apresentaram CC ≥ 90 cm, 38.9% das mulheres apresentaram HDL-colesterol abaixo de 50mg/dl e os 54.9% dos homens apresentaram HDL-colesterol abaixo de 40mg/dl. Em relação ao risco de doença cardiovascular, 97.1% dos participantes apresentaram baixo risco de doença cardiovascular, 2,1% apresentaram um risco moderado e 0,7% apresentaram um risco elevado. Nos participantes com baixo risco, 83,2% dos participantes apresentaram um risco menor de 1%. **Conclusão:** No nosso estudo a prevalência do SL encontrada foi de 55.5%. Observamos um risco médio a elevado para o desenvolvimento da doença cardiovascular em 2.8% dos indivíduos portadores de HIV/SIDA em terapia antiretroviral com IP.

Palavras-chaves: HIV, Inibidores de Protease, Síndrome Lipodistrófica e Doença Cardiovascular.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

PREVALENCE OF LYPODISTROPHY SYNDROME IN HIV-POSITIVE PATIENTS ON ANTIRETROVIRAL THERAPY WITH PROTESASE INHIBITORS AND ITS ASSOCIATION WITH THE RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE.

ABSTRACT

MASTER DISSERTATION IN CELLULAR AND MOLECULAR BIOLOGY

Tatiana Fernando

ABSTRACT

Introduction: The use of antiretroviral treatment (ART) with protease inhibitors (PI) has increased the survival and quality of life of individuals with HIV / AIDS. However, ART with PI is associated with the abnormal distribution of body fat designated as Lipodystrophy Syndrome (LS) associated with HIV. This study is the first of its kind to be carried out in Mozambique, and it was intended to describe the prevalence of LS in HIV-positive patients on ART with PI and its association with the risk of cardiovascular disease. **Methodology:** This was a cross-sectional study where 137 participants aged 18 or over who were on HAART with a regimen containing PI for at least 12 months were recruited. The study was carried out at the General Hospitals of Polana Caniço and Mavalane, in the Maputo City, Mozambique. The study participants were submitted to clinical and anthropometric evaluation. In addition, laboratory analyzes were performed to quantify the glycemic index and lipid profile. The absolute and percentage values of CD4 + T cells and HIV-1 viral load were also quantified. **Results:** The prevalence of LS was 56.5%. The most common alterations to the clinical examination were: In the female sex, the prevalence of lipoatrophy and mixed lipodystrophy was 48.7% and 30.8%, respectively. In males, lipoatrophy and mixed lipodystrophy were 64.5% and 29%, respectively. The prevalence of Metabolic Syndrome (MS) was 68.0%. Of these, 4.1% of the participants had elevated hyperglycaemia, 14.6% had hypertriglyceridemia, 71.8% had waist circumference (WC) ≥ 80 cm, 38% had WC ≥ 90 cm, 38.9% had HDL cholesterol below 50mg/dl and 54.9% of men had HDL-cholesterol below 40mg/dl. In 97.1% of study participants, there was a low risk of cardiovascular disease using the Framingham Scale, a moderate risk (2.1%), and a high risk (0.7%) of cardiovascular disease. In 83.2% of the participants with low risk they had a risk less than 1%. **Conclusion:** In our study, the prevalence of LS was 55.5%. A high and medium risk for the development of cardiovascular disease was observed in 2.8% of HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy with Protease Inhibitors.

KEYWORDS: HIV, PROTEASE INHIBITORS, LIPODYSTROPHY SYNDROME AND CARDIOVASCULAR DISEASE.

ÍNDICE

RESUMO	IX
ABSTRACT	XI
1 INTRODUÇÃO	17
1.1 Classificação, morfologia e organização genómica do HIV	18
1.2 Epidemiologia do HIV	20
1.3 Variabilidade genética do HIV	22
1.4 Ciclo replicativo do HIV	23
1.5 Transmissão e patogénese do HIV	24
1.6 Tratamento do HIV/SIDA	25
1.6.1 Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INTRs)	26
1.6.2 Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INNTRs).....	26
1.6.3 Inibidores de Entrada.....	27
1.6.4 Inibidores de Integrase In	27
1.6.5 Inibidores da Protease	27
1.7 Síndrome Lipodistrófico	30
1.8 Resistência Insulínica e Síndrome Lipodistrófico	31
1.9 Lipotoxicidade: da Resistência Insulínica, Dislipidemia a Redistribuição de Gordura	33
1.10 Síndrome Metabólico	34
1.11 Justificativa	36
2 OBJETIVOS	37
2.1 Objetivo Geral	37
2.2 Objetivos Específicos	37
3 MATERIAL E MÉTODOS	38
3.1 Local do Estudo	38
3.2 População Amostral	38
3.3 Considerações Éticas	38

3.4	Tamanho Amostral	38
3.5	Crêterios de inclusão	39
3.6	Crêterios de exclusão	39
3.7	Procedimentos.....	39
4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	43
5	RESULTADOS	45
5.1	Características dos participantes do estudo	45
5.2	Altera�es da distribui�o de gordura corporal e SL	47
5.3	Síndrome Metabólica e factores de Risco cardiovascular	52
6	DISCUSSÃO	56
6.1	Prevalência de Lipodistrofia.....	56
6.2	Medi�es Antropométricas e Lipodistrofia.....	58
6.3	Síndrome Metabólica e Risco Cardiovascular	61
7	PERSPECTIVAS	63
8	CONCLUSÕES	63
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
10	ANEXOS	70

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1.1. MORFOLOGIA DO HIV.	18
FIGURA 1.2. ORGANIZAÇÃO GENÓMICA DO HIV.	19
FIGURA 1.3. EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL DO HIV	20
FIGURA 1.4. PREVALÊNCIA DO HIV EM MOÇAMBIQUE.	21
FIGURA 1.5. CICLO REPLICATIVO DO HIV.	24
FIGURA 1.6. HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO POR HIV.	25
FIGURA 1.7. CICLO REPLICATIVO E ARVS.	28
FIGURA 1.8. INIBIÇÃO DE ABSORÇÃO DA GLICOSE	31
FIGURA 1.9. EFEITO PRECOCE DOS IP NO METABOLISMO INTERMEDIÁRIO.	32
FIGURA 5.1: GRAU DE SEVERIDADE DE LIPOATROFIA NOS PARTICIPANTES FEMININOS	49
FIGURA 5.2: GRAU DE SEVERIDADE DE LIPOATROFIA NOS PARTICIPANTES MASCULINOS	50

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRAIS APROVADOS PELO FDA..	29
TABELA 5.1: CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO	46
TABELA 5.2: CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PARTICIPANTES COM LIPODISTROFIA	48
TABELA 5.3: CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DOS INDIVÍDUOS COM LIPODISTROFIA POR SEXO	51
TABELA 5.4: FACTORES DE RISCO DE LIPODISTROFIA	51
5.3 Síndrome Metabólico e factores de risco cardiovascular	52
TABELA 5.5: CARACTERÍSTICA DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO SEGUNDO OS FACTORES DE RISCO PARA SM.	52
TABELA 5.6: CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES COM SM	53
TABELA 5.7: FACTORES DE RISCO DE SINDROMA METABÓLICO	54
TABELA 5.8: RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR DE <i>FRAMINGHAM</i>.	55

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<i>CISPOC</i>	Centro de Investigação e Treino em Saúde da Polana Caniço
<i>CC</i>	Circunferência da Cintura
<i>CI</i>	Consentimento Informado
<i>DM</i>	Diabete Mellitus
<i>EGIR</i>	<i>European Group for the Study of Insulin Resistance</i>
<i>HIV</i>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<i>HIV-1</i>	Serotipo 1 do Vírus da Imunodeficiência Humana
<i>HIV-2</i>	Serotipo 2 do Vírus da Imunodeficiência Humana
<i>IMC</i>	Índice de Massa Corporal
<i>INS</i>	Instituto Nacional de Saúde
<i>INNTR</i>	<i>Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa</i>
<i>INTR</i>	<i>Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa</i>
<i>IDF</i>	<i>International Diabetes Federation</i>
<i>IP</i>	Inibidores da Protease
<i>HCM</i>	Hospital Central de Maputo
<i>HDL</i>	<i>High Density Lipoproteins</i>
<i>HGPC</i>	Hospital Geral da Polana Caniço
<i>HGM</i>	Hospital Geral de Mavalane
<i>LDL</i>	<i>Low Density Lipoproteins</i>
<i>LIC</i>	Laboratório de Imunologia Celular
<i>LVM</i>	Laboratório de Virologia Molecular
<i>MISAU</i>	Ministério da Saúde
<i>NCEP-ATPIII</i>	<i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i>
<i>SIDA</i>	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
<i>SM</i>	Síndrome Metabólica
<i>SL</i>	Síndrome Lipodistrófica
<i>SREBP</i>	<i>Sterol Regulatory Element–Binding Proteins</i>
<i>TARV</i>	Terapia Antiretroviral
<i>VLDL</i>	<i>Very Low Density Lipoproteins</i>

1 INTRODUÇÃO

No início da década de 80, o mundo vivenciou o emergir da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Desde então, a humanidade tem-se deparado com desafios de carácter científico, social, emocional e profissional transformando a doença causada por este vírus num dos maiores problemas de saúde pública a nível mundial (Gir *et al.*, 2005 e Antunes, 2014).

O uso de combinações terapêuticas contendo os IP para o tratamento do HIV/SIDA promoveu importante e sustentada supressão da replicação viral, elevando a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes seropositivos (Mello *et al.*, 2008 e Dragović *et al.*, 2014).

No entanto, observou-se que o uso prolongado (igual ou superior a 12 meses) do TARV com regimes contendo IP tem um impacto negativo sobre o estado nutricional de seus usuários que é acompanhada de alterações metabólicas como dislipidemia, resistência insulínica, hiperglicémia e redistribuição de gordura corporal, este último designado de SL (Barsotti *et al.*, 2007 e Diehl *et al.*, 2008).

Lipodistrofia é um síndrome que consiste na redistribuição de gordura corporal que inclui perda de gordura periférica (lipoatrofia), obesidade central e o desenvolvimento de Giba de búfalo (lipohipertrofia) ou mistura de ambos (Dragović *et al.*, 2014).

O uso do TARV com IP num período mínimo de 12 meses tem se mostrado associado à redistribuição da gordura corporal designado de SL que vem descrito em cerca de 1 a 84% da população vivendo com HIV/SIDA (Barbaro, 2006; Diehl *et al.*, 2008; Hamilton *et al.*, 2009 e Ho e Hsue, 2011).

Lipodistrofia é um síndrome desfigurante e potencialmente estigmatizante podendo assim comprometer a adesão e subsequente redução da eficácia do tratamento (Boccaro & Cohen, 2003; Carr, 2003; Das, 2005; Han, 2011 e McLigeyo, 2012). Adicionalmente, algumas características metabólicas associadas (reduzido HDL, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, resistência a insulina, diabetes tipo 2, acidose láctica) aumentam o risco de doença cardiovascular em cerca de 14 a 21% (Barsotti *et al.*, 2007; Valente e Valente, 2007; Diehl *et al.*, 2008 e McLigeyo, 2012).

Até ao momento não há dados sobre as alterações metabólicas de indivíduos infectados pelo HIV/SIDA em TARV com IP em Moçambique.

1.1 Classificação, morfologia e organização genómica do HIV

O HIV é um retrovírus com genoma ácido ribonucleico (ARN), da família *Retroviridae*, subfamília *Lentivirinae* e género *Lentivirus*. Pertence ao grupo dos retrovírus citopáticos, não-oncogénicos que precisam da enzima transcriptase reversa para se multiplicar, podendo então, integrar-se ao genoma humano (Murray *et al.*, 2004; Nielsen *et al.*, 2005; Antunes, 2008; Clemente, 2008 e Ferreira *et al.*, 2010).

Existem essencialmente dois tipos de HIV, o tipo 1 (HIV-1) e o tipo 2 (HIV-2). Ambos vírus possuem inúmeras semelhanças morfológicas, estruturais, a identidade genómica é semelhante em mais de 50% e ambos induzem respostas imunológicas cruzadas que também são semelhantes (Antunes, 2008; Ferreira *et al.*, 2010 e Antunes, 2012).

De acordo com Pereira & Costa, (2008), Ferreira *et al.*, (2010) e Antunes *et al.*, (2012) quando observado ao microscópio electrónico, o HIV apresenta-se de forma esférica com aproximadamente 110nm de diâmetro. O HIV possui um invólucro lipo-protéico e possui duas glicoproteínas, sendo uma transmembranaria (*gp41*) e outra da superfície (*gp120*). Sob a camada lipídica existe uma matriz protéica (p17), o nucleocapsídeo viral que é composto pela proteína p24. O material genético é formado por duas moléculas idênticas de ARN, as enzimas transcriptase reversa, integrase, protease e as proteínas do nucleocapsídeo (figura 1.1).

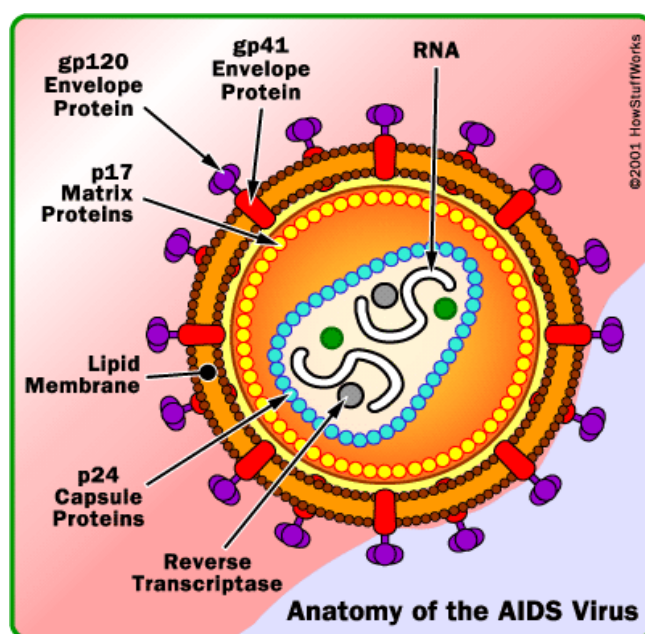


FIGURA 1.1. MORFOLOGIA DO HIV. Fonte: Clemente, 2008

O genoma viral é constituído por duas moléculas ARN, cada uma com 9800 pares de bases (pb), contém três genes estruturais *env*, *gag* e *pol* e seis genes reguladores *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr*, *vpx* apenas no HIV-2 e *vpu* apenas no HIV-1. Nas extremidades 5' e 3' do ADN pró-viral localizam-se as sequências *Long Terminal Repeats* (LTR) que controlam a transcrição do genoma viral, regulando deste modo a produção dos viriões (figura 1.2) (Pinto, 2003; Grotto & Pardini, 2006; Nomak, 2007; Clemente 2008; Levi, 2009 e Ferreira *et al.*, 2010).

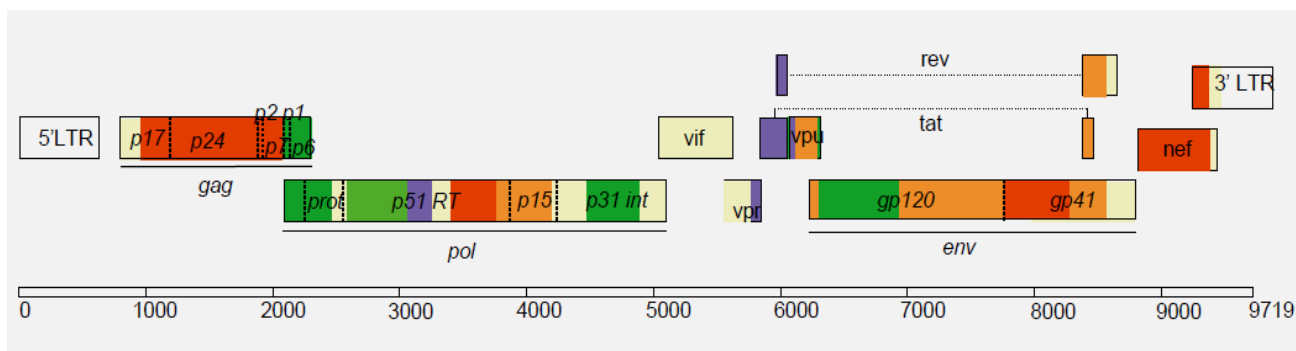


FIGURA 1.2. ORGANIZAÇÃO GENÔMICA DO HIV. (Fonte: Levi, 2009).

Segundo Snustad & Simmons (2001); Peters, (2001); Nielsen *et al.*, (2005), Nomak, (2007) e Clemente, (2008), os genes *env*, *gag* e *pol* codificam a maior parte dos componentes estruturais da partícula viral, de maneiras que o gene *gag* codifica a proteína do capsídeo (p24), proteínas associadas ao genoma (p9 e p6) e codifica a proteína da matriz (p17). O gene *pol* codifica três proteínas, nomeadamente, transcriptase reversa (p66), protease (p11) e a integrase (p32). O gene *env* codifica um polipeptídeo precursor das glicoproteínas do invólucro (p160) que dá lugar a *gp120* e a *gp41* que são essenciais para os mecanismos de reconhecimento e a entrada de partículas virais na célula hospedeira.

Os genes *tat* e *rev* codificam, respectivamente, proteínas reguladoras com acção na activação da transcrição e regulação da expressão do ARN mensageiro viral. O gene *nef* aumenta a replicação e a infecciosidade viral. O gene *vif*, por analogia com o HIV-1, aumenta a infecciosidade viral. No entanto, a sua função no HIV-2 permanece obscura, o gene *vif* é também importante na transmissão viral de célula-célula (Gomes *et al.*, 1999; Pinto, 2003; Nomak, 2007 e Clemente, 2008).

O gene *vpu* codifica a proteína transmembranar presente apenas em HIV-1 e promove a libertação de viriões. O *vpu* encontra-se envolvido na degradação do receptor CD4, facilitando assim o transporte da glicoproteína *env* para a superfície

celular. Os genes *vpr* e *vpx* são necessários para a replicação viral eficiente. Nas extremidades do genoma viral localizam-se as LTR que desempenham um papel fundamental não só no mecanismo de integração do vírus no ADN da célula humana como também na regulação da expressão do pró-vírus (Gomes *et al.*, 1999; Pinto, 2003; Nomak, 2007 e Clemente, 2008).

1.2 Epidemiologia do HIV

Segundo a UNAIDS, (2016) estima-se que 36.7 milhões de pessoas estejam vivendo HIV/SIDA em todo o mundo. Estima-se também que 70% dos seropositivos encontrem-se no continente Africano, mais concretamente na África Subsaariana que alberga 25.8 milhões de indivíduos infectados pelo HIV. Em segundo lugar, encontram-se o continente Asiático e o Pacífico que apresentam a maior prevalência de HIV com cerca de 5 milhões de infectados. Os números de casos notificados na América do Sul e Central correspondem a 1.7 milhões de infectados, na África do Norte, Médio Oriente é de 240 mil infectados e o Caribe é de 280 mil infectados, na Europa do Este e Ásia é de 1.5 milhões de indivíduos infectados e na Europa Central, América do Norte e do Oeste é de 2.4 milhões de indivíduos infectados pelo HIV (figura 1.3)

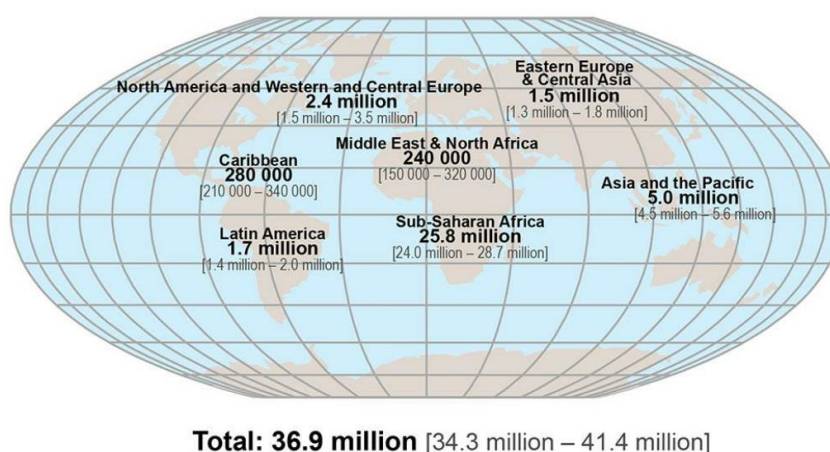


FIGURA 1.3. EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL DO HIV em crianças e adultos no ano de 2016.

Fonte: <http://www.sciencemag.org/news/2015/07/news-report-card-global-hiv-aids-epidemic> (22102016)

Segundo os dados do Programa de HIV do MISAU, estima-se que 1.4 milhões de pessoas em Moçambique estão infectadas pelo HIV/SIDA e 120 mil novas infecções ocorrem anualmente, colocando deste modo Moçambique entre os 10 países mais afectados pela pandemia a nível mundial. Até Junho de 2015, aproximadamente 709.143 pessoas estavam em TARV que representa uma cobertura TARV de cerca de 65% a nível nacional (MISAU/DNAM, 2015).

Segundo o IMASIDA (2015), a prevalência de HIV em Moçambique é de 13.2% sendo mais elevada nas mulheres (15.4%) do que em homens (10.1%). De igual modo a prevalência de HIV é mais elevada nas regiões urbanas (16.8%) do que nas regiões rurais (11.0%) entre os indivíduos com idades compreendidas entre os 15 e os 49 anos de idade. As províncias de Gaza e Maputo Província são as que apresentam maiores prevalências de HIV com 24.4% e 22.9%, respectivamente (IMASIDA, 2015) vide figura 1.4.

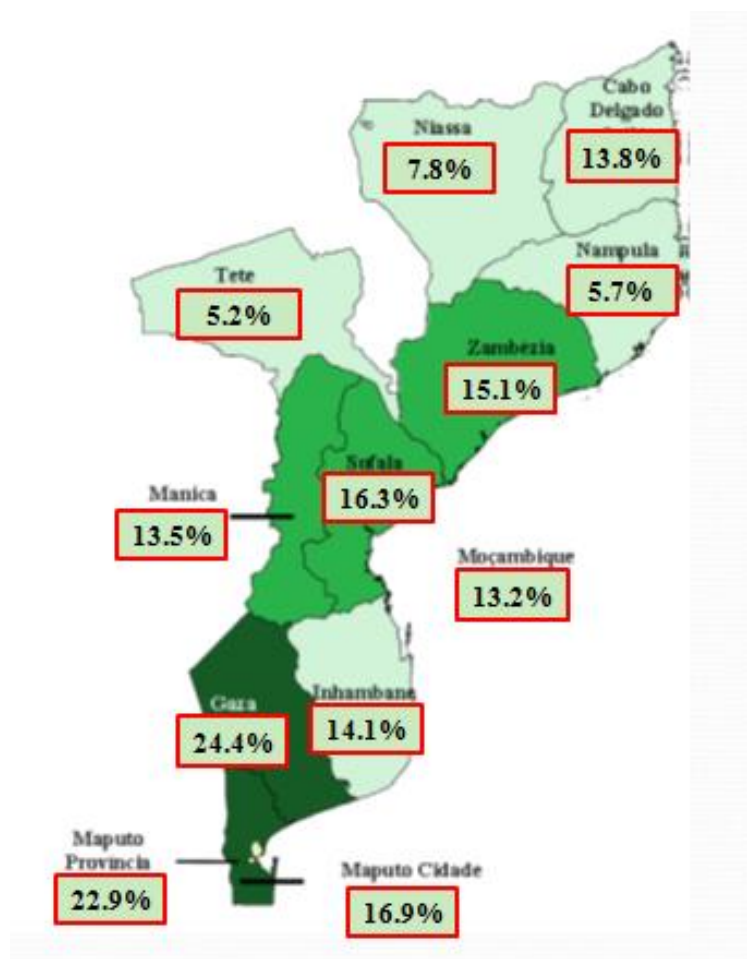


FIGURA 1.4. PREVALÊNCIA DO HIV EM MOÇAMBIQUE. **Fonte:** Adaptado IMASIDA, 2015.

1.3 Variabilidade genética do HIV

O HIV apresenta uma elevada variabilidade genética em decorrência de vários factores biológicos que actuam em sinergia e que conferem uma rápida evolução viral. Entre estes factores incluem-se as altas taxas de erro de transcrição da enzima transcriptase reversa e de replicação viral atingindo uma frequência de mais de 300 ciclos por ano que dá origem a inúmeras mutações de resistência (Grotto & Pardini, 2006; Nomak, 2007; Antunes, 2008 e Clemente, 2008).

Estudos filogenéticos em amostras de vírus de diferentes regiões geográficas, classificam o HIV-1 em três grandes grupos: M (*Major*), O (*Outlier*) e N (*New*). Os subtipos N e O são endémicos em Camarões e África Central, respectivamente. O grupo M é o responsável pela pandemia do HIV, sendo classificado em nove subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J e K) que estão intimamente ligados ao HIV-1 (Grotto & Pardini, 2006; Nomak, 2007; Antunes, 2008 e Clemente, 2008).

Os subtipos A e F subdividem-se, ainda em A1, A2 e A3 e F1, F2 e F3. No grupo M foram descritas mais de quarenta *circulatory recombinants forms* (CRF), constituídas pelos diferentes subtipos distribuídos mundialmente. Mais recentemente, foi identificado um quarto grupo de HIV-1, o grupo P. Ao contrário dos três grupos mencionados anteriormente, o grupo P contém o vírus mais semelhante ao SIV do gorila do que com SIV do chimpanzé (Nomak, 2007; Antunes, 2008; Clemente, 2008 e Rodrigues, 2010). O HIV-2 exhibe uma elevada diversidade genética (A a H) inclusive maior que a do HIV-1.

A nível mundial predomina a transmissão sexual do HIV-1, sendo o HIV-2 transmitido exclusivamente por via sexual. O HIV-2 é considerado endémico em Guiné-Bissau, Senegal, Gâmbia, Gana e Costa do Marfim (Rocha *et al.*, sem data; Raquejo, 2006 e Antunes 2012).

1.4 Ciclo replicativo do HIV

O HIV é um agente patogénico intracelular obrigatório, ou seja, para que possa replicar-se necessita da maquinaria do seu hospedeiro (o Homem). Os tipos celulares para os quais o HIV pode infectar são os monócitos, macrófagos, células dendríticas e os linfócitos T. Estas células têm em comum a expressão do marcador de superfície celular, a molécula CD4. O HIV tem um maior tropismo pelos linfócitos TCD4+ (Grotto & Pardini, 2006; Nomak, 2007 e Clemente, 2008).

O HIV liga a glicoproteína *gp120* do envelope viral a um receptor específico de superfície celular da célula TCD4+. Após essa interação inicial, ocorre uma mudança conformacional da alça V3 da *gp120* que possibilita a ligação com receptores de citocinas, principalmente CCR5 e CXCR4. Estes quimiorreceptores têm a função de mobilizar o cálcio intracelular e induzem a quimiotaxia em leucócitos (Murray *et al.*, 2004; Nielsen *et al.*, 2005; Grotto & Pardini, 2006; Antunes, 2008 e Clemente, 2008).

Após as interações acima mencionadas, ocorre a fusão do envelope viral a membrana da célula hospedeira, processo este que é mediado pela *gp41*. De seguida, o nucleocapsídeo viral penetra no citoplasma celular libertando o ARN viral. De seguida, ocorre a retrotranscrição do ARN viral em ADN complementar. Este processo é dependente da enzima transcriptase reversa. De seguida, ocorre o transporte do ADN complementar para o núcleo da célula, onde ocorre integração do pro-vírus ao genoma celular processo que é dependente da enzima integrase. A posterior, ocorre a reactivação do pro-vírus e este produz ARN mensageiro viral que é transportado para o citoplasma da célula (Murray *et al.*, 2004; Nielsen *et al.*, 2005; Grotto & Pardini, 2006).

Uma vez o provírus reactivado e no citoplasma da célula, as proteínas virais são sintetizadas e quebradas em subunidades por acção da enzima protease. Esta enzima regula a síntese de novos genomas virais e formam a estrutura externa de outros vírus que serão libertos pela célula hospedeira. Por fim, o *virion* recém-formado é liberto para o meio circundante da célula hospedeira podendo permanecer no fluído extracelular ou infectar novas células (Murray *et al.*, 2004; Nielsen *et al.*, 2005; Grotto & Pardini, 2006; Antunes, 2008 e Clemente, 2008) vide figura 1.5.

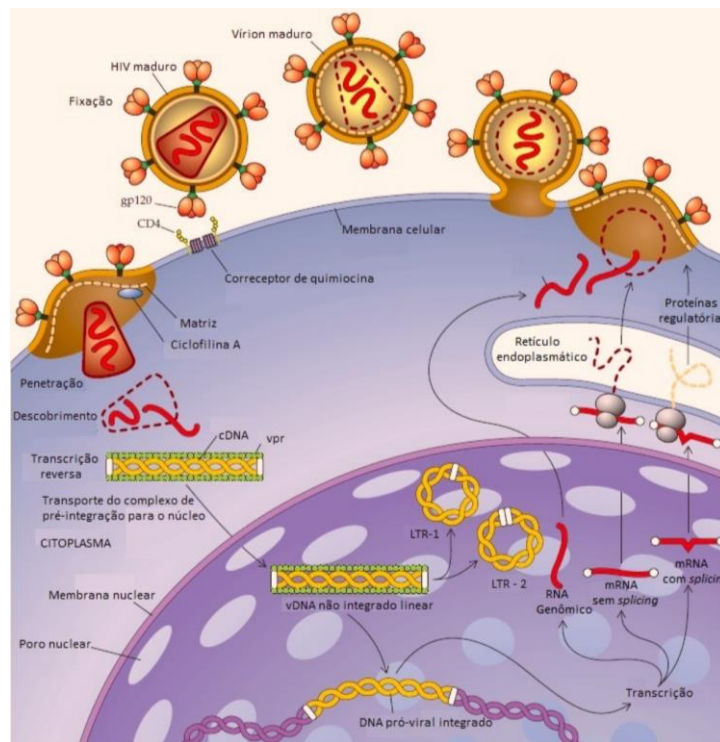


FIGURA 1.5. CICLO REPLICATIVO DO HIV.

Fonte: <http://www.medicinanet.com.br/m/conteudos/acp-medicine>
(05072017)

1.5 Transmissão e patogênese do HIV

A nível mundial prevalece a transmissão pelo HIV-1. O HIV-1 é transmitido por contacto sexual, exposição ao sangue infectado, esperma, secreções vaginais, leite materno, urina e líquidos: cefalorraquidiano, amniótico, bronco alveolar e através de objectos perfuro-cortantes. O HIV-2 é transmitido quase que exclusivamente por contacto sexual (Cohen & Pilcher, 2005; Baggaley *et al.*, 2006; Smeltzer & Suzane 2009 e Antunes 2012).

Segundo Murray, (2004), Antunes, (2008) e CDC, (2008) a patogenia da infecção pelo HIV pode ser dividida em três fases nomeadamente fase aguda, latência clínica e SIDA (figura 1.6).

A fase aguda é um período que dura de uma a quatro semanas de modo geral podendo estender-se até 10 meses. O vírus entra no sangue circulante e desencadeia sintomas geralmente inespecíficos (febre, odinofagia, astenia, artralgia, mialgia e linfadenopatia). O exantema é frequente sendo caracteristicamente, eritematoso, não pruriginoso e raramente máculo papuloso. Uma vez removido o

vírus do sangue circulante pelo sistema reticuloendotelial do baço, pulmões e fígado ocorre infecção do tecido linfóide nestes órgãos, replicação do HIV e consequente viremia e disseminação da infecção. Nesta fase, estamos perante um quadro de infecção aguda por HIV onde a contagem de linfócitos TCD4+ geralmente é ≥ 500 cel/ μ L mas podendo também ser de 200 a 499 cel/ μ L (Antunes, 2012).

A fase seguinte corresponde a fase de latência clínica. Esta fase é caracterizada pela ausência de sintomas por parte do indivíduo infectado, podendo ocorrer aumento das concentrações virais a título muito elevados (>100.000 cóp/ml). A fase aguda geralmente corresponde as contagens de TCD4+ 200 a 499 cel/ μ L. Por fim, ocorre a fase sintomática caracterizada pela ocorrência de doenças oportunistas e SIDA. Geralmente, o indivíduo infectado apresenta uma elevada susceptibilidade em desenvolver doenças oportunistas (SIDA). Nesta fase, o indivíduo apresenta contagem de células TCD4+ <200 cel/ μ L (Antunes, 2008; CDC, 2008 e Antunes, 2012).

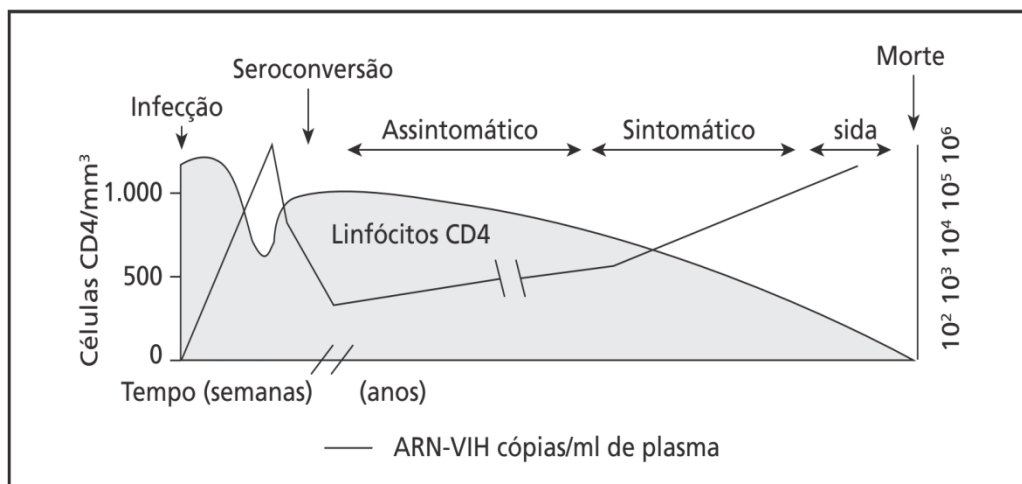


FIGURA 1.6. HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO POR HIV. **Fonte:** Antunes, 2012.

1.6 Tratamento do HIV/SIDA

O indivíduo infectado pelo HIV pode ser tratado pela administração de medicamentos antiretrovirais (ARVs) cuja função é a supressão da replicação viral e a restauração e/ou a preservação da função imunológica. A conjugação destes dois factores tem como consequência a melhoria do prognóstico do HIV, a redução do

número de infecções oportunistas, a melhoria da qualidade de vida do indivíduo infectado e a redução da morbi-mortalidade relacionadas ao HIV (Manenti, 2008; Nomak, 2007 e Clemente, 2008). Actualmente existem cinco classes farmacológicas distintas de ARVs, nomeadamente: inibidores de entrada, inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa, inibidores da protease e inibidores de integrase. O TARV uma vez iniciado deve ser mantido de forma regular para toda a vida (Jaime *et al.*, 2004, Diehl *et al.*, 2007 e Antunes, 2008).

1.6.1 Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INTRs)

O alvo destes fármacos é a transcriptase reversa. Estão aqui incluídos zidovudina (AZT), didanosina (ddl), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), emtricitabina (FTC) e tenofovir (TDF). Os INTRs actuam, primordialmente, como indutores da terminação da síntese do ADN, bloqueando o alongamento da cadeia de nucleotídeos. Estes ARVs podem ainda actuar ligando-se competitivamente ao sítio activo da transcriptase reversa (Grotto & Pardini, 2006; Clemente, 2008 e Antunes, 2012).

1.6.2 Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INNTRs)

Os INNTRs incorporam-se directamente de forma não competitiva a transcriptase reversa numa região próxima (bolso hidrofóbico) ao local de ligação dos nucleosídeos. Os INNTRs não necessitam de activação prévia para inibirem a actividade da enzima transcriptase reversa. O complexo resultante bloqueia o local de ligação dos nucleosídeos á transcriptase reversa que causa um atraso significativo na polimerização. Apenas três INNTRs foram aprovados para o tratamento da infecção por HIV-1, nomeadamente: a Nevirapina (NVP), o Efavirenz (EFV) e a Etravirina (ETV) (Grotto & Pardini, 2006; Antunes, 2008; Clemente, 2008).

1.6.3 Inibidores de Entrada

Os Inibidores de Entrada são de dois tipos consoante o seu mecanismo de acção. Estes são os inibidores do co-receptor CCR5 e os inibidores de fusão (IF). Enfuvirtida (T20), único disponível, é um peptídeo constituído por 36 aminoácidos que interage de forma específica com *gp41*. A ligação de T20 impede a associação da HD-1 com a HD-2, a segunda α -hélice da *gp41*, o que impede que a *gp41* assuma a sua conformação de fusão. Como consequência impede a fusão do vírus com a célula hospedeira. Maraviroc (UK-427) é o único antagonista de CCR5 disponível. Este liga-se a CCR5 e impede a ligação de HIV-1 ao seu co-receptor. UK-427 só é capaz de desempenhar a sua acção antiviral em doentes que albergam populações virais exclusivamente R5 (Antunes, 2008).

1.6.4 Inibidores de Integrase In

Reltegravir (RAL) é o único In licenciado até ao momento contra o HIV. O seu alvo terapêutico é a enzima integrase. O RAL é activo contra vírus multirresistentes aos elementos das outras classes terapêuticas (Antunes, 2008).

1.6.5 Inibidores da Protease

Os IP exercem seu efeito antiviral ao ligarem-se por competição no local catalítico da enzima protease impedindo assim a sua actividade proteolítica. Nesta classe estão incluídos vários ARVs, nomeadamente: Saquinavir (SQV), Amprenavir (APV), Atazanavir (ATV), Lopinavir (LPV), o Darunavir (DRV), entre outros. Estes fármacos são utilizados em conjunto com Ritonavir (RTV) de modo a melhorar o seu efeito terapêutico (Grotto & Pardini, 2006 e Antunes, 2012).

O TARV com regime contendo o IP tem garantido um aumento significativo na sobrevivência dos indivíduos infectados pelo HIV/SIDA. Porém, os IP têm desenvolvido inúmeras alterações no metabolismo lipídico e no estado nutricional podendo afectar a qualidade de vida. Os pacientes em TARV com IP geralmente sofrem dislipidemia podendo ainda provocar diabetes e SL (Jaime *et al.*, 2004; Troian *et al.*, 2005; Gir *et al.*, 2005 e Mello *et al.*, 2008).

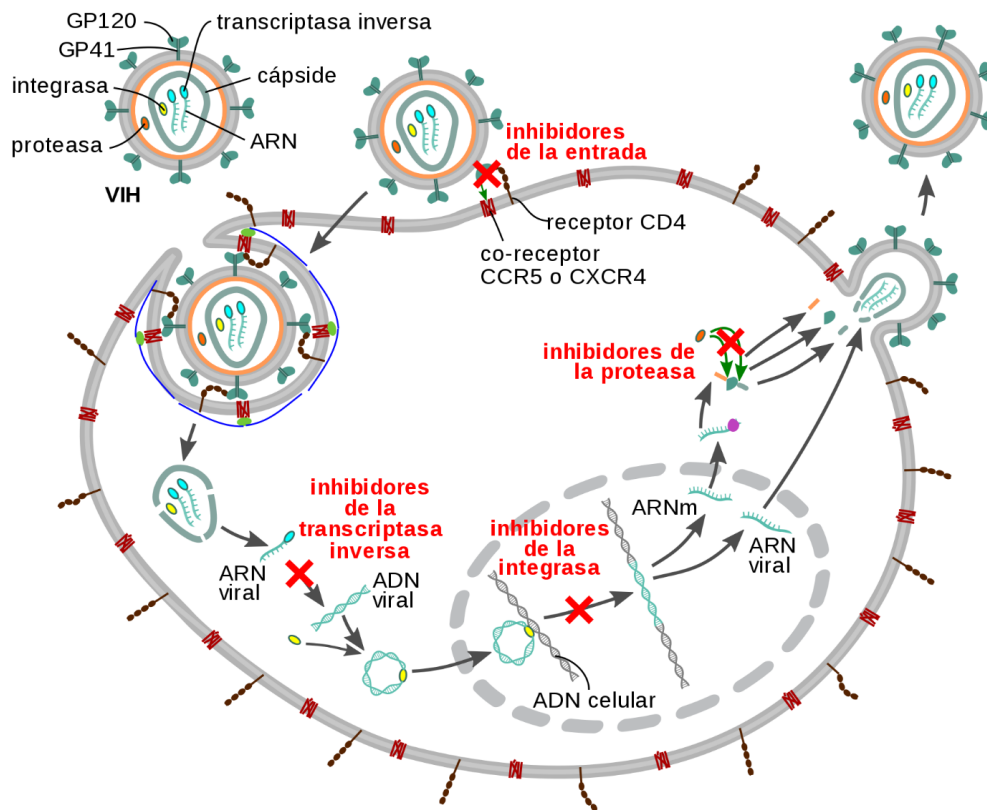


FIGURA 1.7. CICLO REPLICATIVO E ARVS.

Fonte: <http://es.m.wikipedia.org/wiki/Antirretroviral> Acessado: 05072017

TABELA 1: MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRAIS APROVADOS PELO FDA. Fonte: www.fda.gov/default.htm 15052012. **Adaptado por:** Vubil, 2013.

Nome genérico	Abreviatura	Classe
zidovudina	AZT	
estavudina	d4T	
lamivudina	3TC	
didanosina	ddI	NRTI
abacavir	ABC	
zalcitabina	Ddc	
entricitabina	FTC	
tenofovir	TDF	NRTI
nevirapina	NVP	
efavirenz	EFV	NNRTI
entravirina		
indinavir	IDV	
ritonavir	RTV	
Loninavir/ritonavir	LPV/r	
saquinavir	SQV	
nelfinavir	NFV	IP
amprenavir	APV	
Atazanavir	ATV	
Fosamprenavir	FOS-APV	
Tipranavir	TPV	
darunavir	DRV	

A azul encontram-se os medicamentos antiretrovirais disponíveis em Moçambique (Comité Nacional de TARV, 2010/2011).

Na Directriz para o TARV e Infecções Oportunistas do Adulto, Adolescente, Grávida e Criança (2016), vem indicado o uso do Darunavir, um IP, para pacientes com falência a segunda linha em Moçambique. Assim sendo, pacientes com falência a segunda linha TARV beneficiam da terceira linha de TARV que é constituído pelo TDF+3TC ou AZT+3TC, ou ainda ABC+3TC+RAL+DRV+RTV.

1.7 Síndrome Lipodistrófica

O SL é caracterizado pela redistribuição de gordura corporal associado ao HIV. Este síndrome tem sido comumente associado ao uso prolongado dos IP (período mínimo de 12 meses) (Jaime *et al.*, 2004; Antunes, 2008; Justina *et al.*, 2014 e Finkelstein *et al.*, 2015).

O SL pode ser classificado em três categorias, nomeadamente: Lipoatrofia, que é caracterizada pela redução da gordura corporal nas regiões periféricas do corpo como braços, pernas, face e nádegas. A segunda categoria de SL é denominada de Lipohipertrofia, que é caracterizada pelo acúmulo de gordura corporal na região abdominal, globosidade dorsal e aumento de mamas nas mulheres e por fim a Lipodistrofia Mista, que como o nome sugere é caracterizada pela associação de componentes das duas formas acima descritas (Alves, 2004; Valente *et al.*, 2005; Barsotti *et al.*, 2007; Han *et al.*, 2011; e Finkelstein *et al.*, 2015).

A Lipodistrofia quanto a sua origem pode ser congénita ou adquirida. A congénita está associada a eventos raros. O SL adquirida é causada pelo TARV. A prevalência do SL varia de 1 a 84% entre indivíduos em TARV com IP (Garg, 2004; Valente *et al.*, 2005; Barsotti *et al.*, 2007; Han *et al.*, 2011; Justina *et al.*, 2014 e Finkelstein *et al.*, 2015).

O risco de desenvolvimento desta fisiopatologia está associado a vários factores nomeadamente: raça, baixo índice de massa corporal (IMC), baixa carga viral de HIV-1, idade, sexo, uso prolongado de IP e a exposição aos INTRs, com especial destaque para a d4T (Mallon *et al.*, 2001; Barsotti *et al.*, 2007; Han *et al.*, 2011 e Finkelstein *et al.*, 2015).

O mecanismo segundo o qual os ARV causam o SL não é totalmente conhecido mas acredita-se que os IP causem a inibição da degradação de Apolipoproteína B, deficiente transporte de glicose para as células que causam um aumento no acúmulo de gordura corporal, dislipidemia e disglucémias (Azevedo *et al.*, 2006; Pereira, 2006; Mello *et al.*, 2008; Han *et al.*, 2011 e Finkelstein *et al.*, 2015).

1.8 Resistência Insulínica e Síndrome Lipodistrófico

As ilhotas de Langerhans do pâncreas contém células β que são responsáveis pelo controlo da glicémia na circulação sanguínea. A insulina na corrente sanguínea liga-se ao receptor celular (IR) promovendo a fosforilação do substrato receptor da insulina (IRS). De seguida, ocorre activação da via fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K). Esta, por sua vez, activa a proteína quinase B (PKB/AKT) que promovem a translocação do transportador 4 de glucose (GLUT4) das macrovisículas para a superfície celular e conseqüente transporte e armazenamento de glucose para a célula em forma de glicogénio (Mukherjee *et al.*, 2013).

Os IP inibem a absorção da glucose pelos adipócitos. A insulina liga-se ao IR e induz a mobilização de GLUT4 e ácidos gordos (FATP1) do citoplasma para a membrana celular (Flint *et al.*, 2009 e Mukherjee *et al.*, 2013).

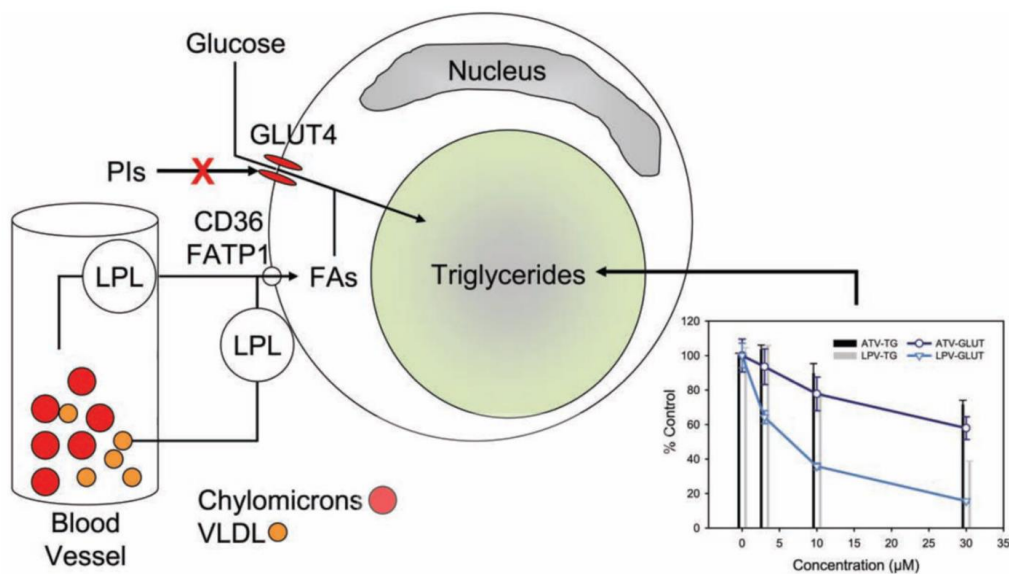


FIGURA 1.8. INIBIÇÃO DE ABSORÇÃO DA GLICOSE pelo aumento das concentrações de ATV e LPV através da estimulação da insulina na absorção de glucose (10 minutos após a exposição ao fármaco) e a síntese de triglicéridos (16 horas após a exposição a droga) em cultura com adipócitos humanos completamente diferenciados. A redução da síntese de triglicéridos contribui para diminuição dos adipócitos e conseqüente Lipoatrofia. A inibição do proteossoma nos adipócitos causa também o acúmulo de proteínas desdobradas e provoca *stress* na resposta do Reticulo Endoplasmático que junto com a privação da glucose lideraram o mecanismo para a degeneração dos adipócitos e ocorrência de Lipoatrofia. **Fonte:** Flint *et al.*, 2009.

A estimulação da lipogénese é tem efeito directo nos hepatócitos. A resistência a insulina adquirida nos tecidos periféricos é exacerbada pela redução da função da célula β pancreática. Uma vez desencadeada a cascata também será agravada mediadores inflamatórios na presença da infecção crónica pelo HIV. O resultado é a hiperlipémia, juntamente com lipotoxicidade nos hepatócitos, lipoatrofia e resistência insulínica nos tecidos gordos (Flint *et al.*, 2009; Mukherjee *et al.* 2013 e Kaur, 2014).

Estes processos juntos explicam o SL e SM observados em pacientes com HIV tratados com IP. No entanto, o TARV normalmente combina fármacos de várias classes, incluindo INTRs e INNTRs (Flint *et al.*, 2009; Mukherjee *et al.*, 2013 e Kaur, 2014).

Infelizmente, vários INTRs, especialmente os análogos de timidina podem também inibir a diferenciação dos adipócitos *naives*. Embora, até a presente data, não haja nenhuma evidência de que afectem o metabolismo no adipócito maduro. Possivelmente, este mecanismo seja responsável por relatos de SL em pacientes que não foram tratados com IP. O efeito combinado dos INTRs e dos IP podem ser responsáveis pela elevada prevalência de SL e especialmente lipoatrofia nos pacientes em TARV (Flint *et al.*, 2009; Mukherjee *et al.* 2013 e Kaur, 2014).

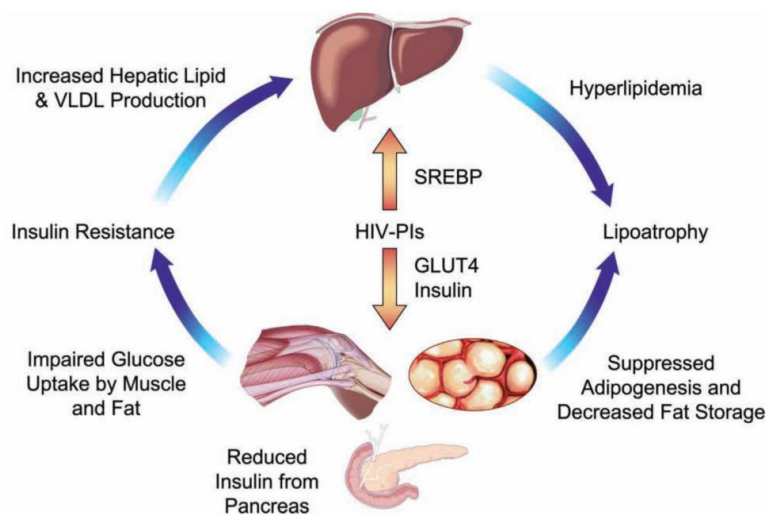


FIGURA 1.9. Efeito precoce dos ip no metabolismo intermediário. **Fonte:** Flint *et al.*, 2009.

Alterações nas citocinas teciduais parecem estar também envolvidas no desenvolvimento do SL. Estas alterações podem ser devidas a acção toxicológica directa dos antiretrovirais utilizados por modulação da própria infecção pelo HIV. O tecido adiposo é o maior determinante da sensibilidade à insulina e do metabolismo

lipídico, através da secreção de citocinas como adipocitocinas e leptinas (Nagy *et al.*, 2003 e Pereira, 2006).

Tanto no SL induzido pelas drogas dos esquemas TARV quanto pelo HIV, as adipocitocinas e leptinas ficam reduzidas permitindo o desenvolvimento da hipertrigliceridémia e diabetes pelo aumento da produção hepática de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e menor *turnover* das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) que originam uma maior libertação de triglicéridos séricos (Nagy *et al.*, 2003 e Pereira, 2006).

1.9 Lipotoxicidade: da Resistência Insulínica, Dislipidemia a Redistribuição de Gordura

O sinal inicial é acionado por uma indução de *stress* ao retículo endoplasmático que desencadeia inibição da captação de glicose nos adipócitos, inibição da libertação de insulina pelas células β pancreáticas e desregulação da actividade de *Sterol Regulatory Element-Binding Proteins* (SREBP) no hepatócito. Como consequência da alteração na expressão protéica, a homeostase na oxidação de substratos energéticos é prejudicada com uma mudança para o aumento da lipólise. O desequilíbrio resultante na taxa intracelular de lipogénese *versus* lipólise pode afetar o adipócito e o hepatócito levando a redistribuição de gordura corporal. Isto representa uma falha na regulação que pode afectar ainda mais o metabolismo de lípidios e da glicose (Flint *et al.*, 2009).

A disfunção mitocondrial inicial seja directamente por acção de medicamentos contra o HIV, como por exemplo os INTRs, ou através da inibição da captação de glicose secundária nos adipócitos e músculo, prejudica a homeostase lipídica intracelular que normalmente protege contra o acúmulo de ácidos gordos e previne a lipotoxicidade nos órgãos. O aumento de citocinas e mediadores inflamatórios como IL-8 ou TNF- α observados na infecção crónica pelo HIV induzem a produção de ceramidas e promovem acúmulo intracelular de palmitoil-CoA que promovem o metabolismo lipídico anormal. Uma vez activado, o sistema perde a capacidade de confinar fontes de energia da dieta energética ou excesso de lípidos aos adipócitos especificamente designados para armazenar calorías para longo prazo (Flint *et al.*, 2009).

A lipotoxicidade é uma consequência do excesso de deposição de ácidos gordos livres, em particular o ácido palmítico e ceramidas nos tecidos sensíveis à insulina (adiposo, músculo esquelético, fígado e coração) que prejudicam a sinalização da insulina nestes tecidos. O conteúdo de lípidos intramiocelulares, uma forma comum de deposição de lípidos ectópicos, tem sido frequentemente associado a resistência insulínica. De forma semelhante, a lipotoxicidade na forma de deposição de gordura ectópica no fígado (esteatose) tem sido associada ao aumento da produção de glicose hepática em pessoas infectadas pelo HIV (Flint *et al.*, 2009).

A concentração de glicose em jejum no sangue nem sempre é possível ser detectada de forma rotineira. Em estudos clínicos padrão embora a resistência a insulina seja parte integrante da dislipidemia do HIV, estes, sugerem que a maioria dos indivíduos com SL que apresentam dislipidemia também apresentam evidências de comprometimento da acção da insulina. Portanto, estes indivíduos estão em maior risco de desenvolver diabetes. Assim sendo, o aumento dos triglicéridos e ácidos gordos livres nos indivíduos infectados por HIV pode ser um importante marcador clínico precoce da lipotoxicidade multi-órgãos (Flint *et al.*, 2009).

1.10 Síndrome Metabólico

Segundo Grundy *et al* (2004); Jericó *et al.*, (2006); Penalva, (2008) e Squillace, *et al.*, (2008) o Síndrome Metabólico (SM) é um conjunto de múltiplos factores de risco cardiovascular. Os factores de risco de SM são: elevada quantidade de gordura abdominal, baixo HDL-colesterol, elevados triglicéridos, elevada pressão sanguínea e glicose elevada. O diagnóstico é feito com base em três ou mais factores de riscos presentes no indivíduo.

Tanto o SM como o SL são ambos responsáveis por uma diversidade de sintomas, nomeadamente: a hipertensão arterial, resistência insulínica, dislipidemia alergénica (hipertrigliceridémia, níveis elevados de Apolipoproteína B, partículas de LDL-colesterol pequenas e densas e níveis baixos de HDL-colesterol), obesidade abdominal, insuficiência cardíaca bem como história familiar de doenças coronárias precoce, idade, etilismo e tabagismo (Valente e Valente, 2007; Cerezo *et al.*, 2008; Santos *et al.*, 2009 e Mansilla *et al.*, 2011).

Segundo Carr *et al.*, (1998); Valente & Valente, (2007); Cerezo *et al.*, (2008) e Santos *et al.*, (2009) desde a descrição inicial de SM, várias definições operacionais foram propostas. A primeira tentativa foi apresentada pelo grupo de Diabete Mellitus (DM) da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1999. Esta definição tinha como componente essencial a resistência à insulina comprovada. *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR) modificou a definição da OMS sugerindo a presença de hiperinsulinémia associada a dois outros factores de risco. Actualmente, as duas definições amplamente utilizadas são as do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII) e da *International Diabetes Federation* (IDF). A definição do NCEP-ATPIII foca predominantemente o risco cardiovascular e não pressupõe a certificação de hiperinsulinémia. O diagnóstico requer presença de pelo menos três das cinco condições listadas no anexo 1. Entretanto, a inaplicabilidade desta definição para diferentes grupos étnicos, sobretudo no que refere ao ponto de corte para CC, limita seu uso como instrumento universal.

A IDF propôs em 2005 uma definição prática a ser usada em qualquer país e assim é possível comparar os estudos epidemiológicos realizados em diferentes populações. A IDF utiliza os mesmos componentes, os mesmos pontos de corte da definição da NCEP-ATPIII (com excepção da CC) e também requerem três componentes para diagnóstico de SM. A CC é mandatória e os pontos de corte são mais baixos que os usados na definição do NCEP-ATPIII e variam de acordo com a etnia. Os europeus e os habitantes da África Subsahariana apresentam pontos de corte ≥ 94 cm em homens e ≥ 80 cm em mulheres (Grundy *et al.*, 2004; Albert *et al.*, 2005; Gatti *et al.*, 2008 e Machado *et al.*, 2010).

Em relação a componente cardiovascular, com base na tabela de *Framingham Scores* é possível classificar indivíduos de acordo com a intensidade e número de factores de risco causais ou de acordo com a presença de doença cardiovascular manifesta. A tabela *Framingham Scores* baseia-se em valores numéricos, positivos e negativos, a partir de zero, de acordo com o risco atribuível aos valores da idade, pressão arterial, colesterol total, HDL, tabagismo e DM (anexo 2). Cada *score* obtido corresponde a um percentual da probabilidade de ocorrência de um evento cardiovascular (infarto agudo do miocárdio fatal e não-fatal, morte súbita ou angina) nos dez anos subsequentes. Assim, indivíduos de baixo risco teriam uma probabilidade menor que 10%, médio risco entre 10% e 20% e alto risco

igual ou maior (Grundy *et al.*, 2004; Gatti *et al.*, 2008; Pupulin *et al.*, 2008; Machado *et al.*, 2010; Sampaio *et al.*, 2010 e Ho e Hsue, 2011).

1.11 Justificativa

A grande evolução ocorrida nos últimos anos no que concerne ao tratamento medicamentoso do HIV/ SIDA, em particular o uso dos IP, tem garantido um aumento significativo na sobrevivência dos indivíduos infectados pelo HIV/SIDA passando de uma doença potencialmente fatal para uma doença crónica.

No entanto, o uso de TARV com IP num período estimado de 12 a 24 meses está frequentemente associado a redistribuição da gordura corporal designado de SL que acomete cerca de 1 a 84% da população vivendo com HIV/SIDA.

SL é um síndrome desfigurante e potencialmente estigmatizante podendo assim comprometer a adesão e subsequentemente reduzir a eficácia do TARV. Adicionalmente, algumas características metabólicas associadas (reduzido HDL, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, resistência a insulina, diabetes tipo 2, acidemia láctica) aumentam o risco de doença cardiovascular em cerca de 14 a 21%.

Através de parâmetros bioquímicos como colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, IDF e tabela de *Scores de Framingham* será possível diagnosticar SL, SM e risco (alto, médio e baixo) de desenvolvimento de doenças cardiovasculares em 10 anos, respectivamente.

Pelo facto de SL ser um síndrome desfigurante e potencialmente estigmatizante pode comprometer a adesão, reduzir a eficácia do TARV bem como incorrer em um risco acrescido de doença cardiovascular futura pela alteração do perfil metabólico motivado pelo TARV com IPs, tornou-se pertinente a realização de um estudo para determinar a prevalência do SL e o risco cardiovascular em indivíduos em TARV com regime contendo IP seguidos na Área de Mavalane. Este é o primeiro estudo do género a descrever o estado nutricional de indivíduos infectados pelo HIV/SIDA em terapia com IP em Moçambique.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Determinar a prevalência do SL e a sua associação com risco cardiovascular em indivíduos portadores de HIV/SIDA, em TARV com IP na Área de Mavalane, Cidade de Maputo.

2.2 Objetivos Específicos

- Determinar a prevalência do SL em indivíduos em uso da segunda linha de TARV.
- Descrever o tipo de SL encontrado nos participantes do estudo (lipoatrofia, lipohipertrofia e mista).
- Determinar os parâmetros antropométricos (IMC, CC e prega cutânea) nos participantes com SL.
- Determinar os parâmetros bioquímicos (perfil lipídico e glicémia) e comparar com os parâmetros de referência de SL da IDF.
- Determinar a associação entre o SL e o desenvolvimento das doenças cardiovasculares.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Local do Estudo

A colheita de amostras para o presente estudo foi feita em duas unidades sanitárias da Área de Mavalane, nomeadamente: o Hospital Geral da Polana Caniço (HGPC) e Hospital Geral de Mavalane (HGM).

3.2 População Amostral

A população alvo para este estudo foi constituída por indivíduos voluntários seguidos em TARV com regime contendo IP nos Hospitais Gerais da Polana Caniço e Mavalane a um ou mais anos. O estudo foi conduzido no período entre Junho de 2015 a Maio de 2016.

3.3 Considerações Éticas

O protocolo para o presente estudo foi aprovado pelo Comité Nacional de Bioética para a Saúde (CNBS), Moçambique (número de referência 23/CNBS/2014, datada de 24 de Fevereiro de 2014). A confidencialidade dos dados colhidos foi garantida por um sistema de código específico do estudo. A participação neste estudo foi voluntária. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento informado.

3.4 Tamanho Amostral

O tamanho de amostra para o presente estudo foi determinado utilizando o teste de proporção para uma amostra (*one sample proportion test*), usando a seguinte fórmula:

$$n = \frac{Z^2}{P(1-P)}$$

Onde, n = tamanho da amostra

Z = nº estatístico para o nível de confiança.

P = prevalência esperada.

d^2 d = valor de precisão.

O tamanho da amostra foi calculado assumindo uma prevalência de SL de aproximadamente 50% (Carter *et al.*, (2001); Puttawong *et al.*, (2004); Tomazic *et al.*, (2004); Valente *et al.*, (2005); Barsotti *et al.*, (2007); Valente e Valente (2007) e Diehl *et al.*, (2008)), um poder de 80%, significância de 5% e uma precisão de 10%. Com base nestas suposições, o tamanho da amostra para este estudo foi de 194 participantes em TARV com IP seguidos na área de Mavalane.

3.5 CrITÉRIOS de inclusÃO

- Idade superior ou igual a 18 anos.
- Em TARV com IP a 12 meses ou mais.
- Consentimento informado assinado.

3.6 CrITÉRIOS de exclusÃO

- Ter passado por cirurgia como lipoaspiração ou lipoescultura.
- Mulheres grÁvidas ou em uso de contraceptivos orais.
- DoenÇa psiquiÁtrica ou recusa de participaÇão no estudo.

3.7 Procedimentos

3.7.1 AvaliaÇão ClÍNica

Todos os participantes do estudo foram submetidos a um inquÉrito onde colheu-se informaÇão sobre os factores de risco associados a SL e desenvolvimento de doenÇas cardiovasculares.

Através da revisÃO dos processos clÍnicos foram obtidos dados referentes ao tempo de uso de antiretrovirais. Foi considerado TARV com IP a todo esquema de TARV com pelo menos um IP.

A avaliaÇão do SL e os factores de risco cardiovascular foi realizada através da detecÇão de SM. Através das normas do IDF foi feita a extrapolaÇão do risco

cardiovascular (baixo, médio, alto) em 10 anos usando a tabela de risco cardíaco de *Framingham Scores*.

Todos os participantes do estudo foram submetidos a uma avaliação clínica que incluiu avaliação de dados antropométricos (IMC, CC e prega cutânea).

O peso corporal foi aferido em uma balança digital com o paciente descalço e usando roupa mínima adequada. A altura de cada participante foi determinada em estadiómetro vertical, em posição ortostática. A CC foi aferida na cicatriz umbilical, com fita métrica inelástica. No que respeita a medição de pregas cutâneas vide a descrição abaixo:

3.7.1.1 Medição de Pregas Cutâneas

A prega cutânea é uma medida que visa avaliar, indirectamente, a quantidade de gordura que existe no tecido subcutâneo e a partir daí, poder-se estimar a proporção de gordura em relação ao peso corporal do indivíduo. As pregas cutâneas são lineares e seguem o eixo longitudinal, transversal ou oblíquo.

O procedimento para medir a espessura da prega cutânea consiste em segurar firmemente, com o polegar e o indicador da mão não dominante, a dobra de pele e gordura subcutânea, destacando-a do tecido muscular seguindo o contorno natural da prega cutânea de gordura. As extremidades do adipómetro (instrumento de medição) devem exercer uma pressão constante e devem estar em contacto com a pele.

O adipómetro deve ser colocado cerca de um cm abaixo da pegada. A espessura é lida directamente no mostrador do adipómetro. Em indivíduos jovens e adultos aguarda-se aproximadamente dois segundos para efectuar-se a leitura.

Importa salientar que de entre as várias pregas cutâneas, as pregas cutâneas de interesse para o presente estudo foram: abdominal, axilar média, peitoral (homens e mulheres), suprailíaca, subescapular, bicipital, tricípital e da coxa (vide no anexo 3, a descrição detalhada relativa a medição de pregas cutâneas e seus requisitos).

3.7.2 Avaliação Laboratorial

Foi colhido um volume total de onze (11) ml de sangue:

- Oito (8) ml de sangue foram colhidos em igual volume em dois tubos de K3EDTA de 4ml para a determinação da contagem total e percentual de células T CD4+, quantificação de apolipoproteína B, determinação da carga viral de HIV-1 e a preparação de DBS para realização de futuras análises.
- Três (3) ml de sangue foram colhidos em um tubo de heparina para a determinação do perfil lipídico e do índice glicêmico.

Foi estimado o risco cardiovascular através da tabela de *Framingham Scores* (anexo 4).

Através da técnica de citometria de fluxo foi quantificado o valor total de linfócitos T CD4+ usando o sistema BD FACSCalibur© (Becton Dickinson).

A carga viral de HIV-1 foi determinada usando o equipamento automatizado COBAS® Ampliprep /Taqman 96 da ROCHE com nível de detecção de 20 cópias/ml.

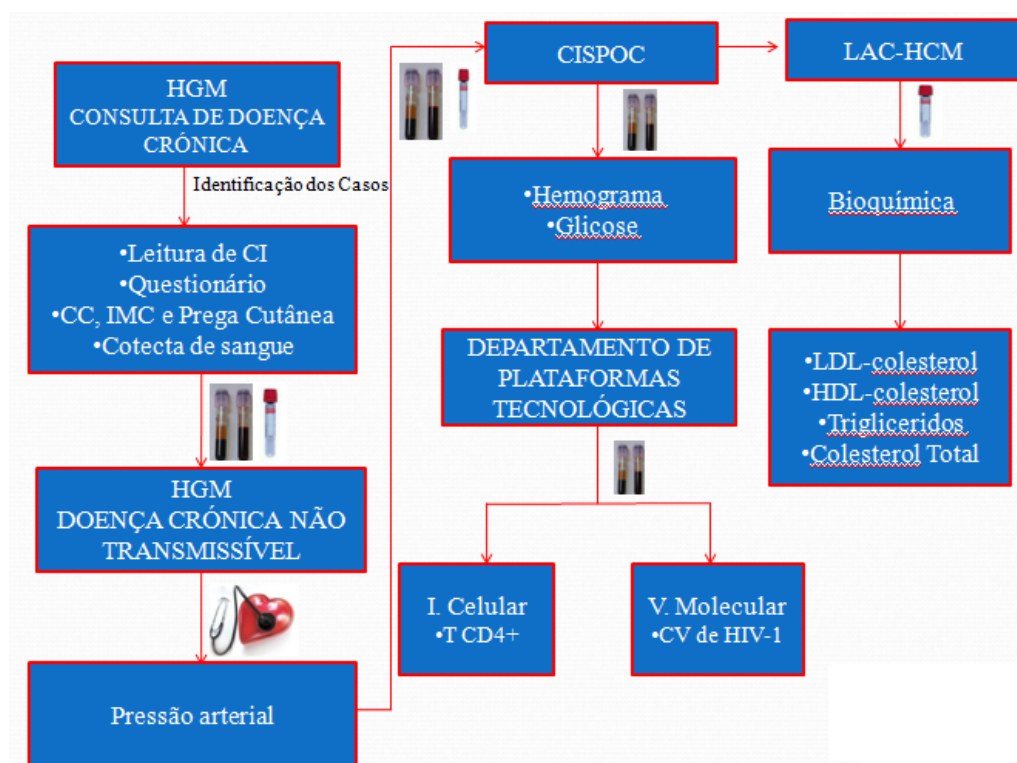


Figura 3.1. Fluxo de recrutamento e testagem das amostras SLHIV.

Em todos os participantes foi feita a leitura e assinatura do consentimento informado (CI). Todos os participantes que consentiram a sua participação, foi administrado um questionário com perguntas específicas do estudo. Adicionalmente, foi feita a medição de parâmetros antropométricos (IMC, CC e prega cutânea) e da pressão arterial. Foi realizada a colheita de sangue para a determinação de parâmetros

bioquímicos (com exceção da glicémia) foram analisados no Laboratório de Análises Clínicas (LAC) do Hospital Central de Maputo (HCM) e o hemograma e a glicémia foram analisados no Laboratório do Centro e Investigação e Treino em Saúde da Polana Caniço (CISPOC). A posterior, todas as amostras foram transportadas para o Laboratório de Imunologia Celular (LIC) para a contagem de células T CD4+ e para o Laboratório de Virologia Molecular (LVM) para a realização da carga viral de HIV-1 e armazenamento de amostras para análises futuras.

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis de interesse para este estudo foram relativas ao indivíduo (sexo, idade, tipo de TARV), manifestações clínicas (acúmulo de gordura na região dorso-cervical, perda de gordura na região glútea, nos membros anteriores e/ou posteriores, lipoatrofia facial, aumento de mamas) e aos dados laboratoriais (resultados dos testes laboratoriais). Foi realizada a análise descritiva comparativa dos dados.

Para realizar a análise estatística, os dados de carga viral de HIV-1 foram apresentados sob o número absoluto bem como transformados em \log_{10} para obter homogeneidade.

Foi feita análise descritiva, estratificada, por sexo e por número de linfócitos T CD4+. Para verificar as diferenças das médias foi usado o teste T-Student.

Para comparar uso de TARV com IP em diferentes idades, IMC e tempo de tratamento foi usado o teste de Kruskal-Wallis.

A prevalência do SL foi calculada segundo a fórmula:

$$P = \frac{\text{número de casos positivos ao síndrome lipodistrófica}}{\text{número total de indivíduos estudados}} * 100\%$$

Para a determinação do síndrome metabólico foram usados os critérios do IDF. Para quantificar o risco de doença cardiovascular foi usada a tabela de risco cardiovascular de *Framingham Scores*.

As múltiplas comparações foram feitas utilizando-se o teste de Tukey-HSD. Para verificar a relação entre o estado nutricional e o sexo ou número de linfócitos T CD4+ foi usado o teste de associação pelo Qui-quadrado (X^2). Os dados foram analisados com recurso ao pacote estatístico SPSS versão 15.0 para Windows®.

No que respeita o cálculo da densidade corporal, foi usada a fórmula de Jackson & Pollock (1984) para indivíduos do sexo masculino e feminino.

Para sete pregas cutâneas (sexo masculino):

$$DC = \{1,112 - [0,00043499 (x1)] + [0,00000055 (x2)^2] - [0,00012882 (x3)]\}$$

Para sete pregas cutâneas (sexo feminino):

$$DC = \{1,0970 - [0,0004697 (x1)] + [0,0000056 (x2)^2] - [0,00012882 (x3)]\}$$

Para três pregas cutâneas (sexo masculino):

$$DC = \{1,10938 - [0,0008267 (x2)] + [0,0000016 (x2)^2] - [0,0002574 (x3)]\}$$

Para três pregas cutâneas (sexo feminino):

$$DC = \{1,0994921 - [0,0009929 (x2)] + [0,0000023 (x2)^2] - [0,0001393 (x3)]\}$$

Legenda:

DC= Densidade corporal em g/ml

X1= soma das sete pregas (peitoral, axilar média, tricipital, subescapular, abdominal, suprailíaca e coxa).

X2= soma das três pregas (tríceps, suprailíaca e coxa).

X3= idade em anos.

Para o cálculo do percentual de gordura, foi usada a fórmula de Siri (1961):

$$\% \text{ Gordura} = [4,95/DC - 4,50] \times 100$$

Uma vez obtido o percentual de gordura, inseriram-se todos os valores de pregas cutâneas, pegou-se no valor final fez-se correspondência com os valores da tabela de classificação de percentagem de Gordura de Jackson & Pollock (1978), consoante o sexo e a idade (vide anexo 4).

5 RESULTADOS

5.1 Características dos participantes do estudo

Foi incluído um total de 137 participantes (59.9% do sexo feminino), no entanto, aquando do cálculo do tamanho amostral para o presente estudo, foi prevista a inclusão de 194 participantes, contudo, devido a exiguidade de participantes para o efeito, não foi possível atingir o tamanho amostral pretendido. Alguns dos potenciais participantes não preenchiam os critérios exigidos no presente estudo, outros não tinham disponibilidade de participar e outros ainda não levantavam a medicação pessoalmente, delegando assim um parente de confiança. A média de idade foi de 40.7 anos. No que diz respeito ao historial de TARV, os esquemas terapêuticos mais usados ao longo dos anos no regime I, regime II e segunda linha foram: d4T+3TC+NVP (81.0%), AZT+3TC+NVP (81.8%) e TDF+3TC+LVP/r (100%) respectivamente. O tempo médio de uso do TARV (primeira linha: regime I e regime II) foram 2 ± 3 anos e 2 ± 1.5 anos respectivamente. A contagem de linfócitos T CD4+ ≥ 200 células/mm³ foi encontrada em 84.7% dos participantes e < 200 cél/mm³ em foi encontrada em 15.3% dos participantes. Nos participantes do estudo, 79.6% apresentaram a carga viral de HIV-1 inferior a 200 cóp/mL e 20.4% apresentaram a carga viral de HIV-1 ≥ 200 cóp/mL (Tabela 5.1).

TABELA 5.1: CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO

Variáveis	n=137 (%)
Idade (anos), Media \pm DP	40.6 \pm 10.4
Distribuição por Sexo	
Mulheres, n (%)	82 (59.9)
Historial de Esquemas de TARV: Primeira linha	
Regime I, n/N (%)	
AZT+3TC+EFV	3 (2.2)
AZT+3TC+NVP	5 (3.6)
d4T+3TC+EFV	3 (2.2)
d4T+3TC+NVP	111 (81)
Outros	15 (10.9)
Regime II, n/N (%)	
AZT+3TC+EFV	4 (2.9)
AZT+3TC+NVP	112 (81.8)
AZT+DDI+NVP	1 (0.7)
Outros	20 (14.6)
Historial Esquemas de TARV: Segunda linha	
TDF+3TC+LVP/r	137 (100)
Duração de TARV anos, Mediana \pmIQ	11.0 \pm 5.6
Primeira linha: regime I	2 \pm 3
Primeira linha: regime II	2 \pm 1.5
Segunda linha	4 \pm 0.00
Contagem de células T CD4+, cel/mm³, n/N (%)	
<200	21 (15.3)
201 a 499	73 (53.3)
>500	43 (31.4)
Carga viral de HIV-1, cop/ml, n/N (%)	
<200	109 (79.6)
>200	28 (20.4)

5.2 Alterações da distribuição de gordura corporal e SL

Dos 70 participantes que relataram alguma alteração do formato corporal surgida após o diagnóstico da infecção por HIV, 61.4% eram de sexo feminino. Nas mulheres, a Lipoatrofia foi identificada em 42.9%, Lipohipertrofia em 28.6% e a Lipodistrofia Mista também em 28.6%. Nos homens, Lipoatrofia e Lipodistrofia Mista foi identificada em 48.1% e 29.6%, respectivamente ao passo que a lipohipertrofia foi identificada em 22.2%.

Ao exame clínico, dos 78 participantes que apresentaram alguma alteração de gordura corporal, apenas 45 (57.7%) dos participantes relataram a presença destas alterações. A falta de percepção das alterações corporais nos participantes foi similar em ambos os sexos (51.5% nas mulheres *versus* 48.5% nos homens). Encontramos as seguintes alterações ao exame clínico: No sexo feminino: a lipoatrofia em 48.7% dos participantes e lipodistrofia em 30.8% dos participantes. No sexo masculino: a Lipoatrofia em 64.5% dos participantes, a Lipohipertrofia em 6,6% dos participantes e Lipodistrofia Mista em 29.0% dos participantes.

A prevalência de SL encontrada foi de 55.5% (76/137), sendo mais frequente no sexo feminino (78/137, 60.3%). Os esquemas terapêuticos mais usados ao longo dos anos foram: d4T+3TC+NVP 81.6% (62/76), AZT+3TC+NVP 80.3% (61/76) e TDF+3TC+LVP/r 100% (76/76). O tempo médio de uso de TARV foi de 11 anos \pm 5.7. A contagem de linfócitos TCD4+ \geq 200 células/mm³ foi encontrada em 84.2% (64/76) dos participantes e <200 células/mm³ em foi encontrada em 15.8% (12/76). Adicionalmente, 82.9% (63/76) dos participantes apresentaram carga viral <200 cóp/mL e 17.1% (13/76) dos participantes apresentaram-se com \geq 200 cóp/mL (Tabela 5.2).

TABELA 5.2: CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PARTICIPANTES COM LIPODISTROFIA

Variáveis	n=76 (%)
	76/137
Prevalência de Síndrome Lipodistrófica, n/N (%)	(55.5)
Idade (anos), Média ±DP	40.6 ±10.4
Distribuição por Sexo	
Mulheres, n (%)	45 (59.2)
Historial de Esquemas de TARV: Primeira linha	
Regime I, n/N (%)	
AZT+3TC+EFV	3 (3.9)
AZT+3TC+NVP	3 (3.9)
d4T+3TC+EFV	2 (2.6)
d4T+3TC+NVP	62 (81.6)
Outros	6 (7.9)
Regime II, n/N (%)	
AZT+3TC+EFV	4 (5.3)
AZT+3TC+NVP	61 (80.3)
AZT+DDI+NVP	1 (1.3)
Outros	10 (13.2)
Historial Esquemas de TARV: Segunda linha	
TDF+3TC+LVP/r	76 (100)
Duração de TARV anos, Mediana ±IQ	11.0±5.7
Primeira linha: regime I	2.7 ±2.2
Primeira linha: regime II	4.5 ±2.5
Segunda linha	3.9 ±1.0
Contagem de células T CD4+, cel/mm³, n/N (%)	
<200	12 (15.8)
201 a 499	36 (47.4)
>500	28 (36.8)
Carga viral de HIV-1, cop/ml, n/N (%)	
<200	63 (82.9)
>200	13 (17.1)

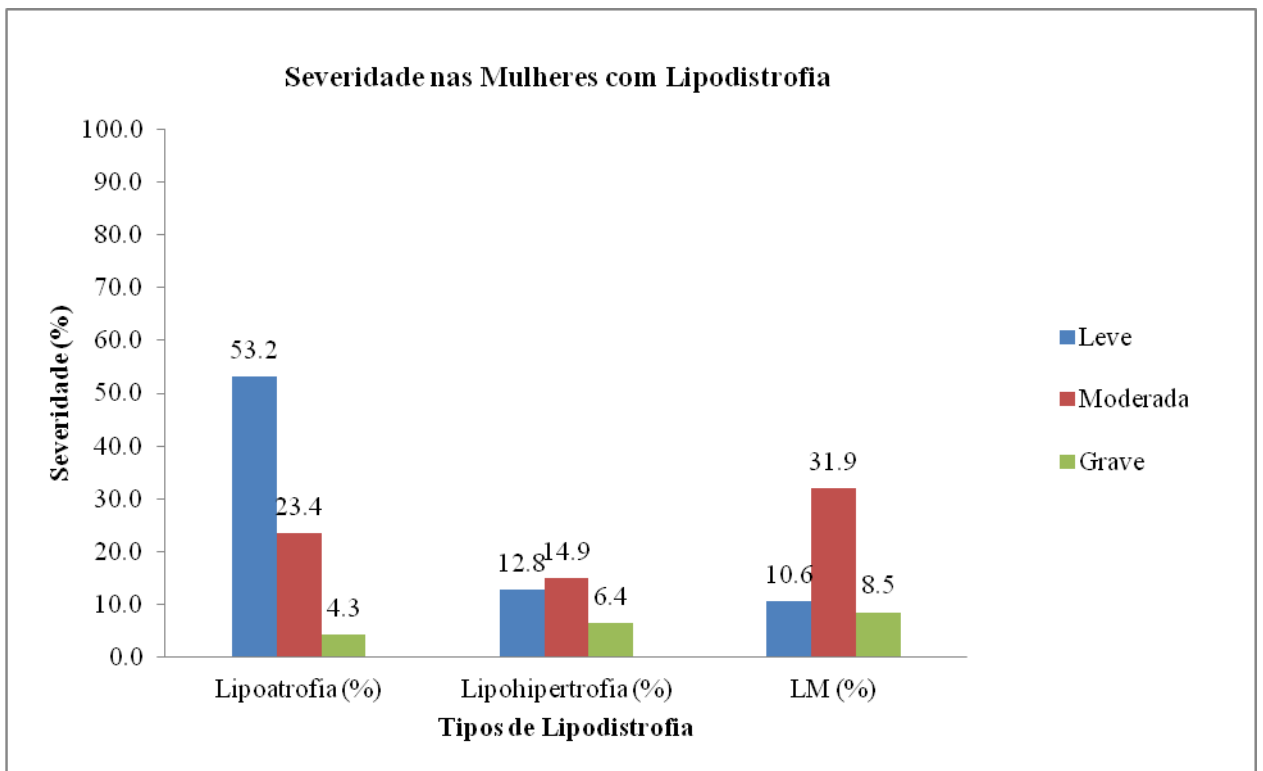


FIGURA 5.1: Grau de severidade de lipoatrofia nos participantes femininos

No sexo feminino, a lipoatrofia leve foi encontrada em 53.2% dos casos, a lipodistrofia mista em 31.9% e lipohipertrofia em 14.9% dos casos.

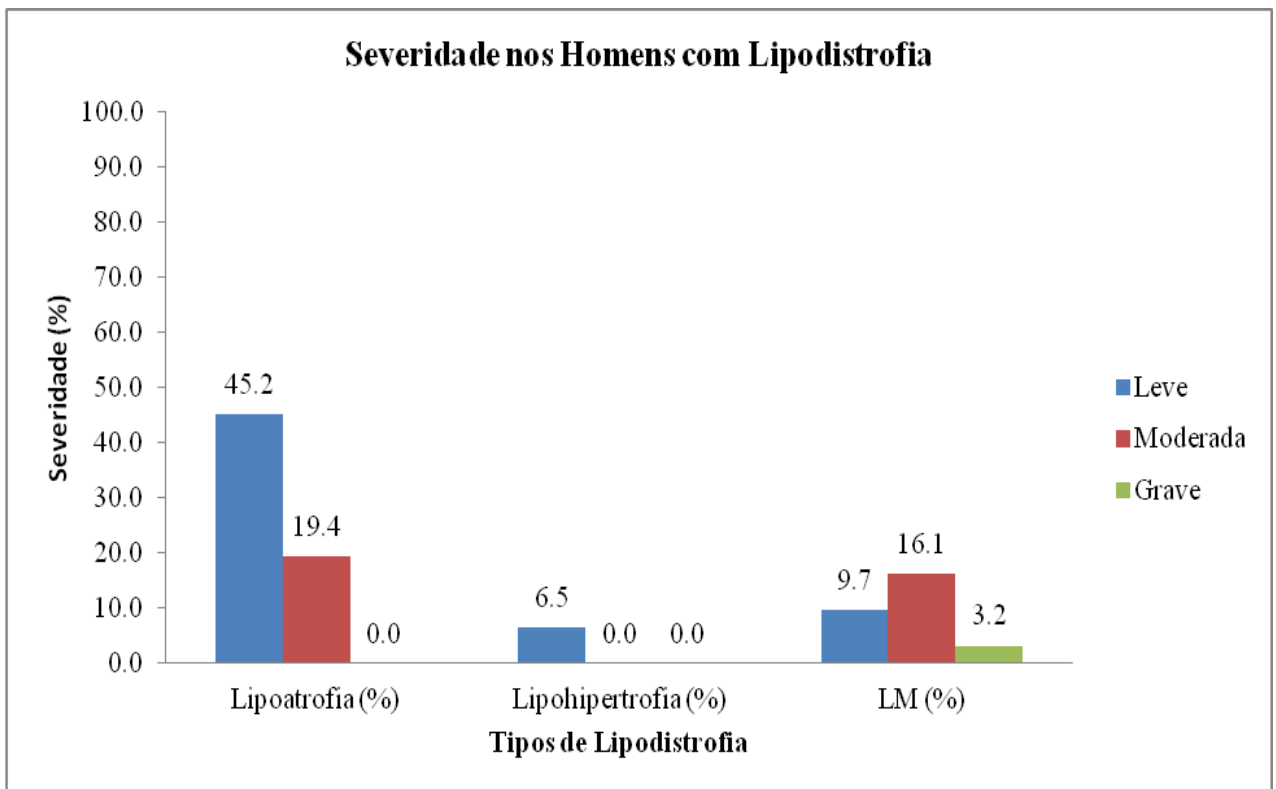


FIGURA 5.2: Grau de severidade de lipoatrofia nos participantes masculinos

Nos indivíduos do sexo masculino: A lipoatrofia leve foi encontrada em 45.2% dos casos, lipohipertrofia leve em 6.5% dos casos e lipodistrofia mista moderada foi encontrada em 16.1% dos casos.

No que respeita as características antropométricas, a lipoatrofia foi frequentemente encontrada nos indivíduos do sexo masculino (IMC médio de 22.6g/cm² e CC de 86.2cm) quando comparado com os indivíduos do sexo feminino (IMC médio de 29.0g/cm² e CC de 89.6cm). As mulheres apresentaram maiores valores de pregas cutâneas quando comparadas com os homens (Tabela 5.3).

TABELA 5.3: CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DOS INDIVÍDUOS COM LIPODISTROFIA POR SEXO

Variáveis	Masculino (n=30)	Feminino (n=43)
Pregas cutâneas (mm), mediana ±IQ	Mediana ± IQ	Mediana ± IQ
Coxa	7.3±7.1	14.8±7.4
Suprailíaca	7.3±5.1	11.9±2.4
Abdominal	7.1±6.6	9.3±6.2
Peitoral	4.6±5.9	8.0±5.3
Subescapular	8.1±5.7	11.6±4.6
Tricipital	6.6±8.6	13.9±3.7
Axilar	6.1±5.7	9.03±5.2
CC	83.5 ±17.3	96.0±25.3
IMC	25.9±8.6	26.9±13.4
Composição de gordura corporal, Mediana ±IQ		
Porcentagem de gordura corporal	14.2±2.3	21.0±2.7

No presente estudo foi notório que participantes que consumiam álcool tinham OR=2.67 e participantes que consumiam tabaco tinham OR=3.27 de desenvolver Lipodistrofia (tabela 5.4).

TABELA 5.4: FACTORES DE RISCO DE LIPODISTROFIA

Factores de Risco SL	ODDS Ratio	P- Value	IC 95%
Sexo			
Masculino	1		
Feminino	0.94	0.86	0.47 - 1.87
Consumo de álcool			
Não	1		
Sim	2.67	0.11	0.81 - 8.74
Consumo de tabaco			
Não	1		
Sim	3.27	0.08	0.87 - 12.29
Prática de exercício físico			
Não	1		
Sim	1.34	0.43	0.64 - 2.80
Consumo de drogas			
Não	1		
Sim	0.8	0.87	0.04 - 13.01
Hipertensão arterial			
Não	1		
Sim	1.2	0.67	0.51 - 2.84

5.3 Síndrome Metabólica e factores de Risco cardiovascular

No estudo, 59.9% dos indivíduos recrutados eram mulheres e 58.2% dos casos eram casados com um nível primário completo concluído e com baixa renda. Adicionalmente, 88.1% dos casos não apresentaram a história de consumo de álcool, 68.1% dos casos não praticavam exercício físico, 98.5% dos casos não afirmaram o uso de drogas, 89.6% dos casos eram não fumadores, 80.0% dos casos não apresentavam história de hipertensão arterial e 95.0% dos casos não apresentaram história de diabetes (Tabela 5.5).

TABELA 5.5: CARACTERÍSTICA DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO SEGUNDO OS FACTORES DE RISCO PARA SM.

Variáveis	n (%)	p
Sexo		
Masculino	55 (40.1)	
Feminino	82 (59.9)	0.864
Consumo de álcool		
Sim	16 (11.9)	
Não	119 (88.1)	0.095
Prática exercício físico		
Sim	43 (31.9)	
Não	92 (68.1)	0.433
Consumo de drogas		
Sim	2 (1.5)	
Não	133 (98.5)	0.873
Hipertensão arterial		
Sim	27 (20)	
Não	108 (80)	0.665
Consumo tabaco		
Sim	14 (10.4)	
Não	121 (89.6)	0.477
Diabetes mellitus		
Sim	6 (4.5)	
Não	128 (95.5)	0.026

Nos participantes do estudo, a prevalência de SM encontrada foi de 71.5% (98/137). Os indivíduos do sexo feminino apresentaram CC aumentada (≥ 80 cm) em 45.4% quando comparado com os indivíduos do sexo masculino (≥ 90 cm) em 26.2%. Em relação a parâmetros bioquímicos, 17 indivíduos (13.1%) apresentaram trigliceridemia, 5 indivíduos (3.8%) apresentaram hiperglicemia e 23 indivíduos (17.7%) possuíam hipercolesterolemia (Tabela 5.6).

TABELA 5.6: CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES COM SM

Variáveis	N = 130 n (%)
SM	93 (71.5)
CC feminino aumentada	59 (45.4)
CC masculino aumentada	34 (26.2)
Triglicéridos >100mg/dl	17 (13.1)
Glicose >100mg/dl	5 (3.8)
HDL - colesterol	23 (17.7)

No que diz respeito a proporção de participantes que tinham SM e SL simultaneamente, observou-se que a prevalência conjunta foi de 68.0%. Este grupo de participantes tinha as seguintes características: 4.1% de glicemia alterada, 14.6% apresentaram hipertrigliceridemia, 84.6% possuía T CD4+ acima de 200cel/mm³, 83.2% apresentava cargas virais abaixo de 1000 cóp/ml, 71.8% das mulheres apresentava CC acima de 80cm, 38% dos homens apresentava CC acima de 90cm, 38.9% das mulheres apresentava HDL-colesterol abaixo de 50mg/dL e os 54.9% dos homens apresentaram HDL-colesterol abaixo de 40mg/dL como ilustra a tabela 5.7.

Dentre os vários factores de risco analisados, sexo feminino, resistência insulínica, IMC (18.5-24.99 e >25) e contagens de células T CD4+ mostram-se factores predisponentes de SM no presente estudo com especial enfoque para os triglicéridos com OR=3.81. No que respeita ao IMC 18.5=24.99 com OR=14.7 e IMC >25 com OR=320 onde ambos apresentaram diferenças estatisticamente significativas p=0.012 e p=0 respectivamente.

TABELA 5.7: FACTORES DE RISCO DE SM

Variáveis	ODDS Ratio	p-value	IC 95%
Sexo			
Masculino	1		
Feminino	1.56	0.25	0.73 - 3.32
Glicose			
<100	1		
≥100	1.79	0.61	0.19 - 16.64
Triglicéridos			
<150	1		
>150	3.81	0.087	0.82 - 17.61
IMC			
<18.5	1		
18.5-24.99	14.7	0.012	1.78 - 120.66
>25	320	0	18.30 - 5595.03
T CD4+			
<200	1		
200 - 500	0.9	0.85	0.29 - 2.73
>500	1.34	0.63	0.41 - 4.39
Carga viral de HIV-1			
<20	1		
20-1000	0.94	0.89	0.37 - 2.37
>1000	0.78	0.62	0.29 - 2.10
HDL-c Masculino			
<40	1		
≥40	1.04	0.92	0.47 - 2.31
HDL-c Feminino			
<50	1		
≥50	0.96	0.93	0.42 - 2.21

Em relação ao risco cardíaco de *Framingham*, observamos que 97.1% dos participantes do estudo apresentaram baixo risco para o desenvolvimento da doença cardiovascular, 2.1% dos participantes apresentaram um risco moderado e 0.7% dos participantes apresentaram um alto risco de doença cardiovascular. Nos participantes com baixo risco, 83,2% dos casos apresentaram um risco para o desenvolvimento da doença cardiovascular menor de 1% (Tabela 5.8).

TABELA 5.8: RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR DE *FRAMINGHAM*.

Framingham Scores	n = 137
Baixo Risco (<10%)	133 (97.1)
Risco Moderado (10 a 20%)	3 (2.1)
Risco Alto (>20)	1 (0.7)

6 DISCUSSÃO

6.1 Prevalência de Lipodistrofia

Houve uma grande evolução, nos últimos anos, em relação ao tratamento medicamentoso do HIV/ SIDA tem vindo a garantir um aumento significativo na sobrevivência dos indivíduos infectados pelo HIV/SIDA, passando deste modo de uma doença potencialmente fatal para uma doença crónica (Jaime *et al.*, 2004).

Contudo, estudos mostram que o tempo de duração de TARV, especialmente TARV com IP encontra-se associado ao surgimento das complicações metabólicas e SL. Lipodistrofia é um síndrome desfigurante e potencialmente estigmatizante, podendo comprometer a adesão e subsequentemente reduzir a eficácia do TARV (McLigeyo, 2012).

Estima-se que a prevalência de SL varia de 1 a 84% na população vivendo com HIV/SIDA (Ho & Hsue, 2011 e Finkelstein *et al.*, 2015). Existe uma escassez de pesquisa realizada na área de lipodistrofia em países com recursos limitados, incluindo em Moçambique, apesar de serem países onde a prevalência de HIV/SIDA é superior a 95%. Neste contexto, este é o primeiro estudo realizado em Maputo, Moçambique.

No presente estudo, a prevalência de SL encontrada foi de 56.9%. Este dado é similar as prevalências encontradas em estudos previamente realizados por Diehl *et al.*, (2007) e Monnerat *et al.*, (2008) onde foram reportadas prevalências de 55% e 59.3%, respectivamente. Em geral, a prevalência de SL varia de 7 a 84% com uma prevalência média de 42% em pacientes em TARV com IP (Han *et al.*, 2011).

A grande variabilidade entre as prevalências relatadas esta provavelmente relacionada com a heterogeneidade dos diferentes métodos usados para o diagnóstico de lipodistrofia, pequeno tamanho amostral bem como pelo uso de tamanho amostral não probabilísticos nos estudos realizados. Existe uma controvérsia em torno do melhor método a utilizar para o diagnóstico de SL.

No entanto, os modelos sofisticados validados que incluem a tomografia computadorizada, imagem por ressonância magnética, absorção dupla de energia por Raio-X (DEXA), para além de serem muito caros, o seu uso rotineiro durante as práticas clínicas não é viável em particular nos países com recursos limitados (Diehl *et al.*, 2008 e Monnerat *et al.*, 2008). Por esta razão, neste estudo foi usado o método clínico para o diagnóstico de SL.

Tanto na autoavaliação feita pelos participantes como durante a avaliação clínica, maior número de mulheres reportaram ter notado alteração de gordura corporal e em ambos sexos a lipoatrofia foi a mais achada. No entanto, este dado provavelmente careça de confirmação uma vez que o número de indivíduos do sexo feminino foi distribuído numa proporção de 2:1 quando comparado com os indivíduos do sexo masculino.

Contudo, dados do nosso estudo, são semelhante aos publicados por Iwuala *et al.*, (2015) onde demonstraram que a lipoatrofia é mais comum entre indivíduos do sexo masculino e em indivíduos mais velhos de ambos sexos. Ainda no suporte desta teoria encontram-se os estudos realizados por Santos *et al.*, (2005) e Diehl *et al.*, (2007) onde ambos teriam referido a Lipoatrofia ser mais frequente entre os homens e/ou entre os indivíduos mais velhos de ambos os sexos, este facto foi notório no presente estudo ao observar-se que maior número de indivíduos mais velhos (≥ 40 anos) teriam reportado ter perdido maior teor de gordura corporal quando comparado com indivíduos < 40 anos.

Os factores de risco para Lipodistrofia são: raça, baixo índice de massa corporal (IMC), carga viral indetectável, idade, sexo, longa duração de tratamento com IP e exposição aos INTRs com especial destaque para a d4T (Diehl *et al.*, 2007; Han *et al.*, 2011 e Finkelstein *et al.*, 2015).

Entretanto, no presente estudo apenas as variáveis duração de TARV, IP, INTRs e Estavudina, consumo de álcool e tabaco pareceram estar associadas ao desenvolvimento de SL, este dado sugere que quanto maior for o tempo de uso de TARV maior a probabilidade de alterações corporais. Segundo Justina *et al.*, (2014), os INTRs e os IP tem sido implicados como causa da Lipodistrofia associada ao HIV bem como o tempo de exposição aos IP.

McLigeyo *et al.*, (2012) em sua pesquisa observou que pacientes que estavam em TARV com IP no mínimo de 18 meses tinham duas vezes maior probabilidade de desenvolver SL, estes dados estão em concordância com os dados publicados por Iwuala *et al.*, (2015) onde estes encontraram uma prevalência de Lipoatrofia de 33.1% atribuída ao tempo de uso de IP e ao tempo de uso de TARV no geral.

Em um estudo realizado por McLigeyo *et al.*, (2012) estes encontraram que 86% dos participantes estavam em regimes TARV contendo INTRs principalmente regimes a base de Estavudina e Zidovodina, pouco mais de 50% dos pacientes que estavam em TARV a base de Estavudina e Zidovodina desenvolveu Lipodistrofia,

resultados similares a estes foram encontrados no presente estudo onde foi notório que maior parte dos participantes tinha histórico de TARV com Estavudina e Zidovodina, assim sendo estes regimes parecem estar implicados no desenvolvimento de Lipodistrofia quando usados por pelo menos 12 meses.

Em um estudo desenvolvido por Han *et al.*, (2011) onde pretendia-se determinar a prevalência e os factores de risco de SL na região pacífico da Ásia, estes concluíram que o uso de Estavudina é um forte fator de risco para o desenvolvimento de SL nesta região, afirmaram igualmente que o uso de Estavudina e a maior duração de IP são factores de risco chave para o desenvolvimento de SL. O tratamento com IP é conhecido por ser um factor atribuível importante para o desenvolvimento de SL, estes resultados sugerem que Estavudina, Zidovodina e IP encontram-se associados ao desenvolvimento de Lipodistrofia.

6.2 Medições Antropométricas e Lipodistrofia

A nível mundial, não existem critérios padronizados para o diagnóstico de SL e as alterações geradas por SLHIV são clinicamente evidentes de seis a 24 meses após TARV com IP. Para identificar alterações na distribuição da gordura corporal em países com recursos limitados, foi recomendado o monitoramento das pregas cutâneas, uma vez que já foi validada em diferentes populações incluindo Afro-americanos, no entanto, não foi validado no contexto de Lipodistrofia (Finkelstein *et al.*, 2015). Uma limitação comum entre vários estudos consiste na inability de comparar sinais de Lipodistrofia avaliada clinicamente com um padrão de referência de pregas cutâneas e circunferências.

No presente estudo, IMC >18.5 mostrou ser um factor de risco atribuível de Lipodistrofia com OR=14.7 e OR=320, estes dados foram estatisticamente significativos, no entanto, apesar de terem tido um valor de p estatisticamente significativo e um OR >14, Soares *et al.*, (2015) em seu estudo mostrou que o IMC não oferece dados suficientemente precisos para correlacionar a obesidade abdominal e o risco de doença cardiovascular em pacientes com Lipodistrofia. Prista *et al.*, (2003) quando realizou o seu estudo em crianças e adolescentes onde tensionava ver parâmetros antropométricos como pregas cutâneas e IMC em Maputo, Moçambique, este encontrou alguma evidência na sensibilidade nos pontos de corte de IMC para classificar crianças e adolescentes acima do peso porque os

factores de risco de doença cardiovascular estão associados ao aumento de proporção de gordura. Aliado a isto Prista *et al.*, (2003) afirma não existir consenso sobre as melhores pregas cutâneas a usar devido a inexistência de *cut-offs* padronizados para o efeito.

Belardo *et al.*, (2016) em seu estudo confirmam a hipótese que o acúmulo de gordura intra-abdominal está associado a desordens neuro-endócrinas e metabólicas e que CC continua sendo o melhor parâmetro antropométrico com uma excelente correlação do cenário abdominal e uma elevada associação com os factores risco cardiovascular, especialmente diabetes. Belardo *et al.*, (2016) vai mais longe ao afirmar que CC avalia disposição de gordura na região abdominal e obesidade visceral ser o mais severo factor de risco cardiovascular quando comparado com a obesidade geral que é usualmente determinada por IMC.

Abrahams *et al.*, (2016) encontrou que o bom preditor de obesidade abdominal em países com recursos limitados continua sendo CC e o rácio cintura quadril que foi observado no presente estudo, não obstante não ter sido medida a cintura do quadril. Assim sendo, é de concluir que apesar do presente estudo ter encontrado que o IMC >18.5 constitui um factor de risco muito importante e estatisticamente significativo desencoraja-se o uso do IMC como recurso para determinar obesidade abdominal pois o IMC foca exclusivamente a obesidade no geral e não obesidade abdominal, não obstante, pode ser usado como ferramenta auxiliar para determinar lipohipertrofia e SM.

O estabelecimento de *cutoffs* para as pregas cutâneas e circunferências poderia simplificar o diagnóstico dos diferentes tipos de Lipodistrofia. Contudo, este é um dilema de práticas clínicas em países com recursos limitados devido ao preço proibitivo, para aceder a tecnologias como a quantificação de gordura regional com recurso ao DEXA, tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética constitui uma limitante e sem contar os referidos métodos de ponta não foram validados para o contexto de Lipodistrofia (Alencastro *et al.*, 2017).

A implementação de critérios padronizados para o diagnóstico de Lipodistrofia em indivíduos vivendo com HIV/SIDA poderá fornecer dados relevantes para detectar esta condição e comparar resultados entre diferentes estudos (Alencastro *et al.*, 2017).

No presente estudo, entre os indivíduos com Lipoatrofia, observou-se que homens e mulheres apresentaram prega cutânea tricípital menor quando comparado com os indivíduos sem Lipoatrofia. Este resultado vai de encontro com os achados

de estudos realizados por Abrahams *et al.*, (2014) que sugeriram que a Lipoatrofia era mais marcante nos indivíduos do sexo feminino. No entanto, Iwuala *et al.*, (2015) em seu estudo observou que a Lipoatrofia é mais marcante entre os indivíduos do sexo masculino do que entre os indivíduos do sexo feminino.

No que respeita a gordura subcutânea dos membros superiores e inferiores, estimada por prega cutânea tricipital e da coxa entre homens e mulheres com Lipoatrofia, observou-se uma depleção de massa gorda nos indivíduos do sexo masculino com Lipoatrofia ($\leq 7\text{mm}$) o que não se verificou nas mulheres com Lipoatrofia, estes resultados suportam a hipótese que a Lipoatrofia é mais marcante entre os indivíduos do sexo masculino.

Contudo, um estudo realizado por Abrahams *et al.*, (2014) que visava comparar medições antropométricas simples com DEXA no diagnóstico de Lipoatrofia este concluiu que a prega cutânea tricipital e da coxa eram bons preditores de Lipoatrofia nas mulheres, ao passo que o rácio cintura quadril mostrou-se um bom preditor de Lipohipertrofia demonstrando assim resultados promissores quando comparado com o DEXA.

Assumpções semelhantes não foram possíveis para os indivíduos do sexo masculino devido a exiguidade de dados para o efeito (Abrahams *et al.*, 2014). No entanto, a não colheita do dado referente a circunferência do quadril constituiu limitação no presente estudo pois não foi possível obter o rácio cintura e quadril importante para identificar obesidade abdominal, contudo, tomando como base que CC aumentada em homens ($\geq 90\text{cm}$) e mulheres ($\geq 80\text{cm}$) denota existência de SM, pode-se inferir que os pacientes com CC aumentada tenham lipohipertrofia e estejam em maior risco de doença cardiovascular.

A identificação de Lipoatrofia é importante para a identificação de reações adversas a medicação antiretroviral o que sugere a troca de TARV enquanto a identificação da Lipohipertrofia é importante por estar associada ao risco de doença cardiovascular portanto vale a pena identificá-la para que intervenções adequadas de triagem e prevenção possam ser implementadas.

6.3 Síndrome Metabólica e Risco Cardiovascular

Desde a introdução da segunda linha de TARV para HIV, observou-se um declínio da morbimortalidade associada ao HIV, no entanto, observou-se um aumento dos factores de risco metabólico como dislipidemia, resistência insulínica, anormalidades no metabolismo da glicose, redistribuição de gordura corporal que concorrem para o um risco aumentado de doença cardiovascular (Cerrato *et al.*, 2015).

A administração de TARV com ABC e IP ainda levanta questões sobre a segurança a longo prazo numa época em que a esperança de vida está a tornar-se cada vez mais longa enquanto o tratamento de eventos graves não relacionados ao HIV têm se tornado uma preocupação (Cerrato *et al.*, 2015).

No presente estudo foi encontrada uma prevalência de SM entre os participantes com Lipodistrofia de 68.0% usando os critérios da IDF. A prevalência de Lipodistrofia Mista encontrada nos participantes do estudo foi de 59.8%. Samaras *et al.*, (2007) em seu estudo encontrou uma prevalência de SM entre os participantes com SL de 73.0% usando critérios do IDF e uma prevalência de Lipohipertrofia de 57.2%. Estes achados mostram que SM é mais frequente entre os pacientes com SL. Estrada *et al.*, (2006) em seu estudo encontrou uma prevalência de SM de 15.8% em pacientes em TARV com IP e esta prevalência foi mais elevada entre os pacientes com Lipodistrofia tal e qual encontrada no presente estudo. Squillace *et al.*, (2008) em seu estudo reportaram ter encontrado uma prevalência de SM de 25.5%.

No presente estudo a prevalência de SM foi de 71.5%. Um estudo desenvolvido por Freitas *et al.*, (2015) encontrou uma prevalência de SM de 43.2% segundo o critério da IDF, Estrada *et al.*, (2006) em seu estudo encontrou prevalência de SM de 15.8%, Samaras *et al.*, (2006) em seu estudo encontrou uma prevalência de SM de 18%, Squillace *et al.*, (2008) em seu estudo encontrou uma prevalência de 25.5%.

O presente estudo encontrou uma prevalência de SM elevada (71.5%) quando comparada com as restantes prevalências, isto pode ser explicado pelo facto de a nossa população ser totalmente constituída por pacientes em TARV com IP a pelo menos um ano facto este que foi também observado por Freitas *et al.*, (2015) onde todos os participantes recrutados estavam em TARV com IP, assim

pode ser explicada a prevalência de 43.2% também elevada quando comparada com as prevalências globais que variam de 14 a 21%. A prevalência muito elevada de SM pode denotar um alerta para este grupo de pacientes que está em risco de doença cardiovascular, assim sendo, existe uma maior necessidade de monitoria deste grupo de pacientes.

Alterações metabólicas como hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL-colesterol, resistência insulínica, IMC >18.5, contagens de células T CD4+ acima de 500 cél/mm³ foram observados no presente estudo o que fez destas alterações factor causal de SM na população estudada segundo Estrada *et al.*, (2006).

Baixo HDL colesterol e elevados níveis de triglicéridos são característicos em pacientes com resistência insulínica bem como em pacientes com e sem diabetes, estas alterações estão fortemente correlacionadas na população geral (Squillace *et al.*, 2008) estas evidências foram também encontradas na população estudada e foram ainda mais acentuadas nos indivíduos com SM e SL. Estes achados são consistentes com os achados de Freitas *et al.*, (2015) onde estes afirmaram que a hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL colesterol, CC aumentada e a presença de SM foram mais frequentes em pacientes com lipohipertrofia ou Lipodistrofia mista usando ATPIII ou IDF.

As complicações metabólicas de TARV com IP remetem este grupo de pacientes a um risco de doença cardiovascular futura apesar da indiscutível melhoria da qualidade de vida dos pacientes em TARV com IP. A longo prazo existe uma necessidade de cuidados no que concerne a componente cardiovascular da população em segunda linha de TARV uma vez que observou-se que mais de 50% dos indivíduos do presente estudo possuem alterações metabólicas sugestivas de doença cardiovascular futura, especialmente os pacientes com SM e SL onde a situação foi mais crítica.

A ferramenta de risco cardíaco de Framingham é um algoritmo de predição de doença coronária que estima o risco de doença cardiovascular em 10 anos. Esta ferramenta é usada para indivíduos com dois ou mais factores de risco de doença cardiovascular. No presente estudo observou-se que 97.1% dos participantes apresentava um baixo risco de doença cardiovascular em 10 anos, no entanto, isto pode dever-se ao facto da população do nosso estudo ser relativamente jovem, ou seja, constituída maioritariamente por indivíduos com idade inferior a 40 anos.

Contudo, o uso da ferramenta de Framingham possui limitações nomeadamente sobrestimação dos eventos cardiovasculares devido a não inclusão

de hipertrigliceridemia pelo facto de não se considerar efeito directo do HIV e TARV, baseado nisto Osegbe *et al.*, (2016) e Mashinya *et al.*, (2015) sugerem que o cálculo de risco de doença cardiovascular em 10 anos deveria ser usado para a população em geral, porém se os factores mencionados acima fossem considerados talvez o risco encontrado pudesse cair dentro do intervalo adverso.

Não obstante, o desenho transversal usado no presente estudo constituiu limitação pois não se pode concluir que as associações entre as covariáveis e o risco de doença cardiovascular são causais uma vez que notou-se que a idade, elevados níveis de colesterol total e baixo HDL colesterol constituem factores de risco preponderantes para doenças cardiovasculares.

7 PERSPECTIVAS

Com base nos achados do presente estudo recomenda-se:

- Introdução do rastreio de SL e SM no Serviço Nacional de Saúde para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes em TARV com IP.
- Introdução de novas opções terapêuticas nos pacientes em segunda linha TARV com menos efeitos colaterais (SL e SM).

8 CONCLUSÕES

No presente estudo conclui-se que:

- Existe uma elevada prevalência de Síndrome Lipodistrófica em pacientes em TARV com IP na Área de Mavalane, Maputo, Moçambique tal e qual observado nos estudos realizados em outros países.
- A Lipoatrofia foi o tipo de Lipodistrofia mais frequente em ambos sexos em Maputo, Moçambique.
- Existe um baixo a moderado risco de doença cardiovascular em Maputo, Moçambique em decorrência do TARV com IP por pelo menos 12 meses.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abrahams Z, Maartens ZJADG, Lesosky M, Levitt NS. The development of simple anthropometric measures to diagnose antiretroviral therapy-associated lipodystrophy in resource limited settings. *AIDS*. 2014;11 (26): 1-9
- Alberti KGM.M, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine*. 1998; 15(1): 539–553.
- Alberti KGMM., Zimmet PZ, Shaw J. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 336:1059–1062.
- Alencastro PR, Barcellos NT, Wolff FH, Ikeda MLR, Schuelter-Trevisol F, Brandão FABM et al. People living with HIV on ART have accurate perception of lipodystrophy signs: a cross-sectional study. *BioMed Res J*. 2017; 40(10): 1-8.
- Almeida LB, Jaime PC. Aspectos atuais sobre nutrição e AIDS na era da terapia antiretroviral de alta atividade. Rio de Janeiro. 2006.
- Alves N.G. Alterações Metabólicas no HIV/AIDS e suas Relações com o Estado Nutricional. *Rev Nutrição em Pauta*. São Paulo. 2004.
- Antunes, F. Manual sobre SIDA. 2ª Ed. Permanyer Portugal; 2008.
- Antunes, F. (2012). Manual Sobre Doenças Infecciosas. 3ª Ed. Permanyer Portuga;. 2012.
- Azevedo QF, Freitas RR, Mansur C, Mansur L, Oliveira T, Rabêlo FT et al. Redistribuição da gordura corporal induzida pelos Inibidores da Protease em pacientes com AIDS. *Rev Bas Dermat*. 2006; 81(5): 317-319.
- Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diab Med*. 1999. 16: 442–443.
- Barsotti V, Sgarbi CR, Moreno PFB, Miotto ACS, Ruiz FJG. Síndrome Lipodistrófico e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. *Rev Facul Ciênc Méd Sorocaba*. 2007. 9(3): 4-7.
- Boccara F, Cohen A. Coronary Artery Disease and Stroke in HIV-Infected Patients: Prevention and Pharmacological Therapy. *Adv Cardiol Bas J*. 2003. 40(1):163–184.

- 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. 12(7):51–58.
- Carr A, Ernergy S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. Lancet. 2003; 361:726-735.
- Cerezo GH, Vicario A, Vainstein N, Biasín E. Características del síndrome metabólico en la consulta cardiológica. Revista de Insuficiencia Cardíaca. 3(1):11-15.
- Das, S. (2005). HIV and increased risk of cardiovascular diseases. Sexual Health J. 2008; 2:219-221.
- Diehl LA, Dias JR, Paes ACS, Thomazini MC, Garcia LR, Cinagawa E et al. Prevalência da SL Associada ao HIV em Pacientes Ambulatoriais Brasileiros: Relação com Síndrome Metabólica e Fatores de Risco Cardiovascular. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008; 52(4): 658-667.
- Domingos H, Cunha RV, Paniago AM, Martins DM, Elkhoury EB, Souza AS. Metabolic Effects Associated to the Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in AIDS Patients. Braz J Infect Dis. 2009; 13(2):130-136.
- Estrada E, Martíñez-Larrad MT, González-Sánchez J, De Villar NGP, Zabena C, Fernández C et al. Lipodystrophy and metabolic syndrome in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy. Metab Clin Exp J. 2006. 55:940-945.
- Flint OP, Noor MA, Hruz PW, Hylemon PB, Yarasheski K, Kotler DP et al. The Role of Protease Inhibitors in the Pathogenesis of HIVAssociated Lipodystrophy: Cellular Mechanisms and Clinical Implications. Toxicology and Pathology. 2009; 37: 65–77.
- Finkelstein JL, Gala P, Rochford R, Glesby MJ, Mehta S. HIV/AIDS and lipodystrophy: Implications for clinical management in resource-limited settings. AIDS. 2015; 18:1-22.
- Freitas P, Carvalho D, Souto S, Santos AC; Xerinda S, Marques R et al. Impact of Lipodystrophy on the prevalence and components of metabolic syndrome in HIVinfected patients. BMC Infect Dis. (2011); 246(11): 1-11.
- Garg A. Acquired an inherited lipodystrophies. New Eng J Med. Massachusetts. 2004; 350 (12): 1220-1234.

- Gatti RM, Santos BRM, Furlaneto CJ, Goulart RMM, Moreira PA. Avaliação dos fatores de risco para doença arterial coronariana em pacientes de São Caetano do Sul segundo o Escore de Framingham e sua relação com a síndrome metabólica. Arq Sanit Pesq Saúde. 2008; 1(1):8-17.
- Gir E, Vaichulonis CG, Oliveira MD. Adesão à terapêutica anti-retroviral por indivíduos HIV/SIDA assistidos em uma instituição do interior Paulista. J Rev Lat-Amer Enf. 2005; (13)5: 634-641.
- Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC; J R, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Am Heart Ass. Circ. 2004; 109:433-438.
- Han, SH, Zhou J, Saghayam S, Vanar S, Chen SNPMA, Sirisanthana T, et al. Prevalence of and risk factors for lipodystrophy among HIVinfected patients receiving combined antiretroviral treatment in the Asia-Pacific region: results from the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD). Endocrinol J. 2011; 58(6): 475–484.
- Ho JE, Hsue PY. Cardiovascular manifestations of HIV infection. Heart J. 2009; 95(1):1193–1202.
- <http://es.m.wikipedia.org/wiki/Antirretroviral>. Acessado: 05.07.2017.
- <http://www.avaliacaofisica.com.br/si/site/021210> Acessado: 25.03.2015
- <http://fitnesslegacy.com.br/documentacao> Acessado: 24.03.2015
- <http://www.spnutric.com/calculos/avaliacao/pregas/pregas> Acessado: 25.03.2015.
- <http://www.precisionfitnesshk.com/body-fat-chart> Acessado: 04.05.2015.
- <http://sandrosouza.files.wordpress.com> Acessado:15.04.2015.
- IMASIDA. (2015). Inquérito de Indicadores de Imunização, Malária e HIV/SIDA em Moçambique. Relatório de Indicadores Básicos de HIV. Editora Calverton, Maryland, EUA: INS, INE e ICF Macro.
- Iwuala SO, Lesi AO, Fasanmade AO, Sabir AA, Olamoyegun MA, Okany CC. Prevalence of and Risk Factors for Lipodystrophy in Patients with HIV Infection in Nigeria. AIDS Res Treat. 2015; 1-7.

- Jaime PC, Florindo AA, Latorre MRDO, Brasil BG, Santos ECM, Segurado AAC. Prevalência de sobrepeso e obesidade abdominal em indivíduos portadores de HIV. 2004;7(1):65-72.
- Jericó C, Knobel H, Sorli ML, Montero M, Guelar A, Botet JP. Síndrome metabólico en pacientes con SL infectados por el VIH. *Clinica Investinvestigacion Arteriosclerose* 2006;18(2):51-56.
- Justina LBD, Trevisol DJ, Schuelter-Trevisol FS. Prevalence of HIV-Associated Lipodystrophy in Brazil: A Systematic Review of the Literature. *AIDS & Clinical Research Journal* 2014;5(8):5-9.
- Machado RC, Paula RB, Ezequiel DGA, Chaoubach A, Costa MB 2010. Risco cardiovascular na síndrome metabólica: estimativa por diferentes escores. *Revista Brasileira de Clínica Médica*. 8(3):198-204.
- Mallon PWG, Cooper DA, Carr A. HIV-associated lipodystrophy. *Journal HIV Medicine* 2001;2 (1):166-173.
- Mashinya F, Alberts M, Van GJP, Colebunders R. Assessment of cardiovascular risk factors in people with HIV infection treated with ART in rural South Africa: a cross sectional study. *AIDS Research and Therapy* 2015;42 (12):1-10.
- Mansilla E, Aquino VD, Zamb'on D, Mari GH, M'artire K, Roque G et al. Could Metabolic Syndrome, Lipodystrophy, and Aging Be Mesenchymal StemCell Exhaustion Syndromes? *Stem Cells International* 2011;(1):1-10.
- Mello ARM, Reis EM, Ribeiro RL. SL no Uso da Terapia Antirretroviral com Inibidores da Protease no HIV. *Saúde e Ambiente em Revista* 2008;3(1):66-75.
- MISAU/DNAM. Diretriz de Implementação da Carga Viral de HIV em Moçambique 2015;39.
- MISAU/DNSP. Tratamento Antiretroviral e Infecções Oportunistas do Adulto, Adolescente, Grávida e Criança 2016;176.
- Monnerat BZ, Junior C, Caniçali SC, Motta TR. Clinical and Biochemical Evaluation of HIV-Related Lipodystrophy in an Ambulatory Population from the Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes, Vitória, ES, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2008. 12(4):264-268.
- Mukherjee B, Hossain CM, Mondal L, Paul P, Ghosh M K. Obesity and Insulin Resistance: An Abridged Molecular Correlation. *Lipid Insights* 2013;6(1):1-11.

- Nagy S, Tsiodras SL, Martin D, Avihingsanon A, Gavrila A, Hsu WC, Karchmer AW, Mantzoros CS. Human Immunodeficiency Virus Type 1-Related Lipoatrophy and Lipohypertrophy Are Associated With Serum Concentrations of Leptin. *Journal of Clinical Infections Diseases* 2003;36(6):795-802.
- Neiman DC. Exercício e Saúde. Teste e prescrição de exercícios. 6ª Ed. Estados Unidos da América: Manole 2011.705 pp.
- Oliveira S, Neto RAB, (2013). HIV e SIDA. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/m/conteudos/acp-medicine> Acessado em: 05.07.2017.
- Osegbe ID, Soriyan OO, Ogbenna AA, Okpara HC, Azinge EC. Risk factors and assessment for cardiovascular disease among HIV-positive patients attending a Nigerian tertiary hospital. *PanAfrican Medical Journal* 2016;23(1):1-9.
- Penalva DQF. Síndrome metabólica: diagnóstico e tratamento. *Revista Médica de São Paulo* 2008;87(4):245-250.
- Pereira, FR Síndrome lipodistrófica em pacientes com HIV/SIDA – aspectos clínicos e laboratoriais. 2006;76.
- Pupulin ART, Cassarotti D, Mosko L, Ando MH, Junior MS, Vieira S, Amado CAB. Prevalência de risco cardiovascular em pacientes que fazem uso de terapia anti-retroviral. *Jornal RBAC* 2008;40(3):183-186.
- Puttawong S, Prasithsirikul W, Vadcharavivad S. Prevalence of Lipodystrophy in Thai-HIV Infected Patients. *Journal of Medicine Associated Thai* 2004;87(6):605-611.
- Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of Metabolic Syndrome in HIV Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy Using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III Criteria. *Diabetes Care Journal* 2007;30:113–119.
- Sampaio MR, Melo MBO, Wanderley MSA, Estratificação do Risco Cardiovascular Global em Pacientes Atendidos numa Unidade de Saúde da Família (USF) de Maceió, Alagoas. *Revista Brasileira de Cardiologia* 2010;23(1):47-56.
- Santos CE, Schrank Y, Kupfer R. Análise crítica dos critérios da OMS, IDF e NCEP para síndrome metabólica em pacientes portadores de diabetes melito tipo 1. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metababólica* 2009;53(9):1096-1102.

- Soares LR, Silva DC, Gonzalez CR, Batista FG, Fonseca LAM, Duarte AJS, Casseb J. Discordance between body mass index and anthropometric measurements among HIV-1 infected patients on antiretroviral therapy and with Lipoatrophy/lipohipertrophy syndrome. Instituto de Medicina Tropical 2015;57(2):105-110.
- Squillace N, Orlando G, Roverato A, Stentarelli C, Zona S, Nardini G et al. Metabolic syndrome in HIV-associated lipodystrophy. HIV and metabolic syndrome 2008;1(1):35-38.
- Stein JH, Managing Cardiovascular Risk in Patients With HIV Infection. Journal of Acquire Immune Deficiency Syndrome 2005;38(2):115-123.
- Tomazic J, Silic A, Karner P, Vidmar L, Maticic M, Ihan A et al . Lipodystrophy and metabolic abnormalities in Slovenian HIV-infected patients. Journal Wiener Klinische Wochenschrift 2004;116(21):755-759.
- Troian MC, Castilhos C, Castilhos M, Bialeski N. Prevalência de Síndrome Metabólica e Dislipidemia em Pacientes HIV positivos em uso de terapia anti-retroviral. Revista Brasileira de Medicina 2005.
- UNAIDS. New report card on global HIV/AIDS epidemic. 2015. Disponível em <http://www.sciencemag.org/news/2015/07/news-report-card-global-hivaids-epidemic> Acessado em: 22.10.2016.
- Valente AMM, Reis AF, Machado DM, Succi RCM, Chacra AR. Alterações metabólicas da Síndrome Lipodistrófica do HIV. Arquivos Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia 2005;49(6):871-881.
- Valente O, Valente AMM. Síndrome Lipodistrófica do HIV: Um Novo Desafio para o Endocrinologista. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica 2007;51(1):3-4.
- Vubil A. Estudo da Diversidade Genética e Mutações de Resistência do HIV aos ARV's na Região Norte de Moçambique 2013. Maputo. Tese [De Dissertação de Mestrado] - Instituto Oswaldo Cruz & Instituto Nacional de Saúde.
- Waitzberg DL. Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica. 3ª Ed. São Paulo: Atheneu 2000. 542 pp.

10 APÊNDICES E/OU ANEXOS

Anexo 1: Critérios da OMS, IDF e NCEP-ATP III para o diagnóstico do SM

Tabela 1. Critérios da OMS, IDF e NCEP para diagnóstico de síndrome metabólica

	OMS	IDF	NCEP****
Obesidade	Relação cintura/quadril > 0,9 em homens e > 0,85 em mulheres e/ou IMC > 30 kg/m ²	Cintura abdominal > 94 cm em homens europeus, > 90 cm em homens asiáticos e > 80 cm em mulheres***	Cintura abdominal > 102 cm em homens e > 88 cm em mulheres
Glicose plasmática	Diabetes, intolerância glicídica ou resistência insulínica comprovada pelo <i>clamp</i> *	≥ 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de diabetes	≥ 110 mg/dL
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL**	≥ 150 mg/dL ou tratamento para dislipidemia	≥ 150 mg/dL
HDL	< 35 mg/dL em homens e < 39 mg/dL em mulheres	< 40 mg/dL em homens ou < 50 mg/dL em mulheres ou tratamento para dislipidemia	< 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres
Pressão arterial	Pressão sistólica ≥ 140 mmHg ou diastólica ≥ 90 mmHg, ou tratamento para hipertensão arterial	Pressão sistólica ≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg ou tratamento para hipertensão arterial	Pressão sistólica ≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg
Outros	Excreção urinária de albumina ≥ 20 mcg ou relação albumina/creatinina ≥ 30 mg/g		

Anexo 2: Tabela de risco cardíaco de Framingham Scores

Framingham Cardiac Risk Score	
Sex (validated only for male/female, no transgender/intersex)	Female ▼
Age (not validated for <35 or >74)	30-34 ▼
Total Chol (mg/dL)	<160 ▼
HDL (mg/dL)	<35 ▼
BP (mm Hg) to choose a category, use the highest category.	SBP <120 AND DBP <80 ▼
Pt a diabetic?	<input type="checkbox"/> Yes
Pt a smoker?	<input type="checkbox"/> Yes
10 Year CHD Risk:	Click! %
Comparative Risk to Same Age/Sex	<input type="text"/> %

Anexo 3: Medição de pregas cutâneas e seus requisitos

Para a mediação de pregas cutâneas foi necessário um treinamento prévio de modo aferição as medidas com exatidão utilizando um adipômetro clinico, vide a discrição abaixo:

Adipômetro: dispositivo usado para medir a espessura de uma dobra de pele com a sua camada de gordura subjacente, para dar uma indicação geral sobre o grau de obesidade de um indivíduo.



Adipômetro digital



Adipômetro clínico

Grau de adiposidade: adiposidade representa o conteúdo do tecido de gordura corporal. Quando o grau de adiposidade de um paciente aumenta, pode ser definida como o excesso de peso ou obesidade neste paciente.

1. Preparação do Paciente

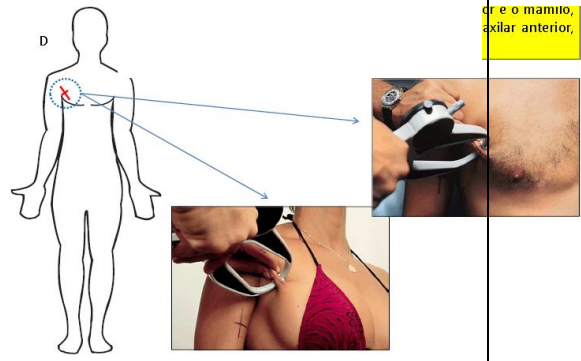
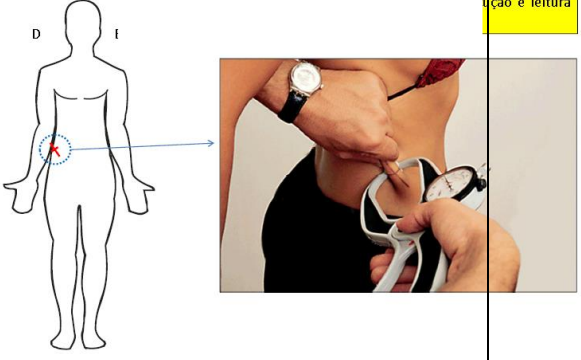
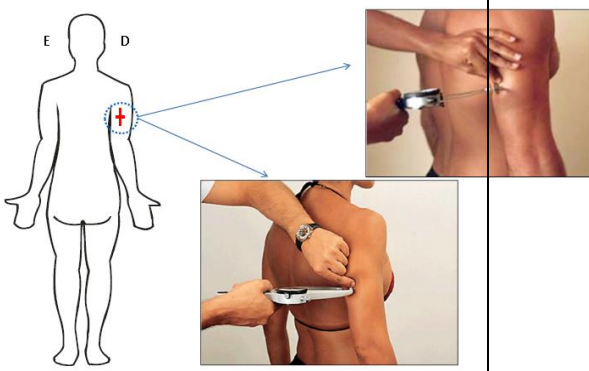
O avaliado deverá trajar roupas mínimas como: *boxer* ou cueca (homens) e calcinha ou *boxer* e sutiã ou ainda fato de banho do tipo *bikini* de modo a não falsear a medição de prega cutânea. Vide abaixo as imagens ilustradas:

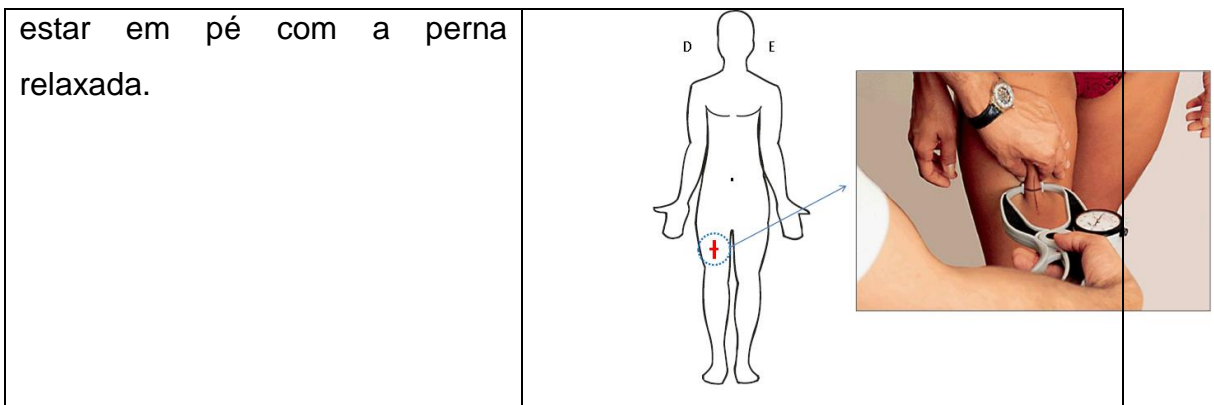


2.2. Procedimento

2.2.1. Seleção das pregas cutâneas a serem medidas

<p>Prega cutânea abdominal</p> <p>- dobra determinada paralelamente em relação eixo longitudinal do corpo (eixo Z), dois centímetros à direita da borda da cicatriz umbilical, com o cuidado de não puxar o tecido que constitui as bordas da referida cicatriz.</p>	
<p>Prega cutânea axilar média - dobra cutânea oblíqua, que tem como ponto de referência a orientação dos espaços intercostais, localizados na intersecção da linha axilar média com uma linha imaginária horizontal que passaria pelo apêndice xifóide, estando o avaliado na posição ortostática.</p>	
<p>Prega cutânea subescapular - é a dobra determinada obliquamente em relação ao eixo longitudinal do corpo, seguindo a orientação dos arcos costais, dois centímetros abaixo do ângulo inferior da escápula.</p>	

<p>Prega cutânea peitoral – medida no ponto localizado entre a axila e o mamilo, nas mulheres este ponto deve ser o mais próximo possível da axila (o adipômetro deve ser colocado 1 centímetro abaixo), ao passo que nos homens deve ser medido no ponto médio. Esta medida é feita obliquamente ao eixo longitudinal.</p>	 <p>re e o mamilo, axilar anterior,</p>
<p>Prega cutânea suprailíaca - medida 3 centímetros acima da espinha ilíaca ântero-superior (crista-ilíaca) na linha axilar anterior, no sentido oblíquo ao eixo longitudinal do corpo.</p>	 <p>ção e leitura</p>
<p>Prega cutânea tricipital - medida na face posterior do braço, na distância média entre a borda súpero-lateral do acrômio e a borda inferior do olecrânio. A medição é realizada seguindo o eixo longitudinal do membro.</p>	
<p>Prega cutânea da coxa - dobra determinada entre o ponto médio entre a prega ungueal e a borda superior da paleta, na face anterior da coxa. Esta medida deve ser feita na direção do eixo longitudinal. O avaliado deve</p>	



2.2.2. Estimativa do grau de adiposidade cutânea:

- 2.2.2.1. Identificou-se e marcou-se os locais a serem medidos com o auxílio de um marcador não permanente, sempre no hemitórax direito do avaliado.
- 2.2.2.2. Destacou-se o tecido adiposo do tecido muscular utilizando os dedos polegar e indicador da mão não-dominante e levantou-se (dois centímetros) de modo a destacar do tecido muscular e segurou-se a dobra cutânea até que a leitura da medida tivesse sido realizada.
- 2.2.2.3. Introduziu-se as hastes do adipômetro de pregas cutâneas aproximadamente a um centímetro abaixo dos dedos que seguravam a dobra, de forma que as mesmas ficassem perpendiculares à dobra cutânea.
- 2.2.2.4. Soltou-se completamente as mandíbulas do adipômetro, para que toda a pressão de suas molas pudesse atuar sobre o tecido medido, esperou-se dois segundos para ler a medida desejada.
- 2.2.2.5. Efectuou-se a leitura da medida aproximadamente dois segundos após a introdução do adipômetro.
- 2.2.2.6. Repetiu-se todo processo descrito da secção 2.2.2.1. a 2.2.2.5. para obter a segunda medição de prega cutânea do mesmo local. Efectuou-se medições não consecutivas, ou seja, mediu-se todas as dobras cutâneas escolhidas, de seguida foram medidas todas novamente. Adaptou-se o valor mediano (intermediário) como entre a primeira e a segunda prega cutânea.
- 2.2.2.7. Mediu-se uma terceira vez no mesmo local caso a diferença entre a primeira e a segunda medição tivesse sido superior a 10 mm.

- 2.2.2.8. Fez-se uma média das duas leituras para melhor representar a prega cutânea do primeiro local.
- 2.2.2.9. Selecionou-se outro local a ser medido de acordo com a secção 2.2.1.
- 2.2.2.10. Repetir os passos 2.2.2.2 a 2.2.2.7. e depois fazer uma média de leitura do segundo local.
- 2.2.2.11. Calculou-se a densidade corporal segundo a fórmula de Jackson & Pollock (1984) para indivíduos do sexo masculino e feminino.

Anexo 4: Tabela de percentual de gordura de Jackson & Pollock (1978) por sexo

		BODY FAT CHART FOR MEN (%)																	
AGE	18-20	2.0	3.9	6.2	8.5	10.5	12.5	14.3	16.0	17.5	18.9	20.2	21.3	22.3	23.1	23.8	24.3	24.9	
	21-25	2.5	4.9	7.3	9.5	11.6	13.6	15.4	17.0	18.6	20.0	21.2	22.3	23.3	24.2	24.9	25.4	25.8	
	26-30	3.5	6.0	8.4	10.6	12.7	14.6	16.4	18.1	19.6	21.0	22.3	23.4	24.4	25.2	25.9	26.5	26.9	
	31-35	4.5	7.1	9.4	11.7	13.7	15.7	17.5	19.2	20.7	22.1	23.4	24.5	25.5	26.3	27.0	27.5	28.0	
	36-40	5.6	8.1	10.5	12.7	14.8	16.8	18.6	20.2	21.8	23.2	24.4	25.6	26.5	27.4	28.1	28.6	29.0	
	41-45	6.7	9.2	11.5	13.8	15.9	17.8	19.6	21.3	22.8	24.7	25.5	26.6	27.6	28.4	29.1	29.7	30.1	
	46-50	7.7	10.2	12.6	14.8	16.9	18.9	20.7	22.4	23.9	25.3	26.6	27.7	28.7	29.5	30.2	30.7	31.2	
	51-55	8.8	11.3	13.7	15.9	18.0	20.0	21.8	23.4	25.0	26.4	27.6	28.7	29.7	30.6	31.2	31.8	32.2	
	56 & UP	9.9	12.4	14.7	17.0	19.1	21.0	22.8	24.5	26.0	27.4	28.7	29.8	30.8	31.6	32.3	32.9	33.3	
		LEAN				IDEAL				AVERAGE				ABOVE AVERAGE					

		BODY FAT CHART FOR WOMEN (%)																	
AGE	18-20	11.3	13.5	15.7	17.7	19.7	21.5	23.2	24.8	26.3	27.7	29.0	30.2	31.3	32.3	33.1	33.9	34.6	
	21-25	11.9	14.2	16.3	18.4	20.3	22.1	23.8	25.5	27.0	28.4	29.6	30.8	31.9	32.9	33.8	34.5	35.2	
	26-30	12.5	14.8	16.9	19.0	20.9	22.7	24.5	26.1	27.6	29.0	30.3	31.5	32.5	33.5	34.4	35.2	35.8	
	31-35	13.2	15.4	17.6	19.6	21.5	23.4	25.1	26.7	28.2	28.6	30.9	32.1	33.2	34.1	35.0	35.8	36.4	
	36-40	13.8	16.0	18.2	20.2	22.2	24.0	25.7	27.3	28.8	30.2	31.5	32.7	33.8	34.8	35.6	36.4	37.0	
	41-45	14.4	16.7	18.8	20.8	22.8	24.6	26.3	27.9	29.4	30.8	32.1	33.3	34.4	35.4	36.3	37.0	37.7	
	46-50	15.0	17.3	19.4	21.5	23.4	25.2	26.9	28.6	30.1	31.5	32.8	34.0	35.0	36.0	36.9	37.6	38.3	
	51-55	15.6	17.9	20.0	22.1	24.0	25.9	27.6	29.2	30.7	32.1	33.4	34.6	35.6	36.6	37.5	38.3	38.9	
	56 & UP	16.3	18.5	20.7	22.7	24.6	26.5	28.2	29.8	31.3	32.7	34.0	35.2	36.3	37.2	38.1	38.9	39.5	
		LEAN				IDEAL				AVERAGE				ABOVE AVERAGE					