

Lipodystrophy in children and adolescents with acquired immunodeficiency syndrome and its relationship with the antiretroviral therapy employed

Lipodistrofia em crianças e adolescentes com síndrome da imunodeficiência adquirida e sua relação com a terapia antirretroviral empregada

Roseli Oselka Saccardo Sarni¹, Fabíola Isabel Suano de Souza², Tânia Regina Beraldo Battistini³, Tassiana Sacchi Pitta⁴, Ana Paula Fernandes⁴, Priscila Chemiotti Tardini⁵, Fernando Luis Affonso Fonseca⁶, Valter Pinho dos Santos⁷, Fábio Ancona Lopez⁸

Resumo

Objetivo: Avaliar a presença de lipodistrofia clínica em crianças com síndrome da imunodeficiência adquirida e relacioná-la com o esquema antirretroviral utilizado, alterações do perfil lipídico e resistência insulínica.

Métodos: Por meio de estudo transversal, foram avaliadas 30 crianças e adolescentes (mediana de idade = 9,1 anos) com síndrome da imunodeficiência adquirida, no período entre 2004 e 2005. As avaliações clínico-laboratoriais incluíram: classificação da infecção pelo HIV, medidas antropométricas (peso e estatura), glicemia e insulina séricas e perfil lipídico (LDL-c, HDL-c, triglicérides). A lipodistrofia foi definida por parâmetros clínicos. O teste do qui-quadrado foi utilizado na análise estatística.

Resultados: Todos os pacientes recebiam terapia antirretroviral regularmente (mediana de tempo de uso = 28,4 meses), 80% utilizavam três drogas em associação (terapia fortemente ativa) e 30% usavam inibidores de protease. Lipodistrofia e dislipidemia foram observadas em 53,3 e 60% dos pacientes, respectivamente. Crianças que utilizavam terapia fortemente ativa com inibidor de protease apresentaram maior percentual de lipodistrofia mista, com diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo com terapia fortemente ativa sem inibidor de protease e ao grupo sem terapia fortemente ativa (44,4 versus 16,7%; $p = 0,004$). Não se observou diferença estatisticamente significativa entre presença de lipodistrofia e gênero, idade (> 10 anos), alterações do perfil lipídico e resistência insulínica.

Conclusões: A elevada prevalência de dislipidemia e lipodistrofia verificada nas crianças com síndrome da imunodeficiência adquirida, mostrando relação com o esquema antirretroviral empregado, pode significar um risco elevado para o desenvolvimento futuro de complicações, especialmente as cardiovasculares.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(4):329-334: Síndrome da imunodeficiência adquirida, lipodistrofia, dislipidemias, pediatria, agentes antirretrovirais.

Abstract

Objective: To evaluate the presence of clinical lipodystrophy in children with the acquired immunodeficiency syndrome and to relate it to the antiretroviral regimen employed, to changes in lipid profile and to insulin resistance.

Methods: This was a cross-sectional study that evaluated 30 children and adolescents (median age = 9.1 years) with the acquired immunodeficiency syndrome during 2004 and 2005. The following clinical and laboratory evaluations were performed: classification of HIV infection, anthropometric measurements (weight and height), serum glycemia, serum insulin and lipid profile (LDL-c, HDL-c, triglycerides). Lipodystrophy was diagnosed using clinical parameters. The chi-square test was used for statistical analysis.

Results: All of the patients were taking antiretroviral therapy regularly (median duration of 28.4 months); 80% were on three drugs in combination (highly active therapy) and 30% were on protease inhibitors. Lipodystrophy and dyslipidemia were observed in 53.3 and 60% of the patients, respectively. Children on a highly active therapy regimen with protease inhibitors exhibited a higher percentage of mixed lipodystrophy; the difference between these children and the group on highly active therapy without protease inhibitors and the group not on a highly active therapy was statistically significant (44.4 vs. 16.7%; $p = 0.004$). There was no statistically significant association between the presence of lipodystrophy and sex, age (> 10 years), changes to the lipid profile or insulin resistance.

Conclusions: The elevated prevalence of dyslipidemia and lipodystrophy observed among children with acquired immunodeficiency syndrome, which exhibited a relationship with the antiretroviral regimen employed, may represent an increased risk for future complications, in particular cardiovascular problems.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(4):329-334: Acquired immunodeficiency syndrome, lipodystrophy, dyslipidemias, pediatrics, antiretroviral agents.

1. Doutora, Medicina, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP. Professora assistente e coordenadora, Serviço de Nutrologia, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP. Médica, Disciplina de Alergia, Imunologia e Reumatologia Clínica, UNIFESP-EPM, São Paulo, SP.
2. Mestre, Ciências, UNIFESP-EPM, São Paulo, SP. Médica colaboradora, Serviço de Nutrologia, Departamento de Pediatria, FMABC, Santo André, SP.
3. Mestre, Ciências, UNIFESP-EPM, São Paulo, SP. Nutricionista colaboradora, Serviço de Nutrologia, Departamento de Pediatria, FMABC, Santo André, SP.
4. Acadêmica de Medicina (6º ano), FMABC, Santo André, SP.
5. Acadêmica de Medicina (5º ano), FMABC, Santo André, SP.
6. Doutor, Farmácia, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. Professor assistente, Curso de Farmácia, FMABC, Santo André, SP.
7. Doutor, Medicina, UNIFESP-EPM, São Paulo, SP. Professor assistente, Departamento de Pediatria, FMABC, Santo André, SP.
8. Professor titular, Disciplina de Nutrologia, Departamento de Pediatria, UNIFESP-EPM, São Paulo, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Sarni RO, de Souza FI, Battistini TR, Pitta TS, Fernandes AP, Tardini PC, et al. Lipodystrophy in children and adolescents with acquired immunodeficiency syndrome and its relationship with the antiretroviral therapy employed. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(4):329-334.

Artigo submetido em 05.01.09, aceito em 15.04.09.

doi:10.2223/JPED.1910

Introdução

Os avanços no tratamento de crianças com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), incluindo a utilização da terapia antirretroviral fortemente ativa (*highly active antiretroviral therapy*, HAART), propiciaram expressiva supressão da replicação viral, com redução da morbimortalidade e melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Atualmente, a HAART é recomendada para o tratamento inicial da infecção pelo HIV em crianças¹. No entanto, tais drogas estão associadas ao desenvolvimento de anormalidades metabólicas intituladas em conjunto de síndrome lipodistrófica do HIV, caracterizada por aumento nos níveis plasmáticos de lipoproteínas aterogênicas, resistência insulínica, diabetes e redistribuição da gordura corporal, em adultos e crianças^{2,3}.

As anormalidades lipídicas associadas ao uso de drogas antirretrovirais são frequentes e estão mais relacionadas ao uso de ritonavir, efavirenz e d4T^{2,4}. A resistência insulínica também tem sido verificada em 8 a 10% dos pacientes adultos com SIDA⁵. A presença de alterações no metabolismo lipídico e glicídico pode levar a aumento do risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, como a doença aterosclerótica, que tem seu início na infância⁶.

Outro evento adverso relacionado a aumento do risco cardiovascular decorrente do uso da terapia antirretroviral é a toxicidade mitocondrial, que leva a um incremento na produção de espécies reativas de oxigênio, resultando em exacerbação do estresse oxidativo, especialmente na vigência de comprometimento da defesa antioxidante⁷.

De 20 a 50% das crianças com SIDA tratadas com HAART, incluindo inibidores de protease, desenvolvem dislipidemias, mais comumente elevação do colesterol total e da fração LDL⁸. Em adultos, a dislipidemia em indivíduos com infecção pelo HIV está associada a um aumento no risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Não há um consenso sobre o tratamento das dislipidemias em crianças com SIDA. Vale salientar que o uso de estatinas, especialmente em altas doses, em associação com inibidores de protease, eleva o risco de miosite/miólise⁸.

Em relação à síndrome lipodistrófica, estudos apontam para uma prevalência de 25 a 30% na população pediátrica com SIDA, variando o tempo médio para o aparecimento das alterações entre 7 e 31 meses a partir do início da HAART. O diagnóstico clínico da lipodistrofia, muito utilizado na prática, subestima a redistribuição de gordura corporal quando comparado a exames subsidiários específicos para essa finalidade, como a dupla emissão de feixes de raio X (DXA)⁹.

Estudos que avaliem, em crianças com SIDA, a relação entre presença de redistribuição de gordura corporal avaliada clinicamente (lipodistrofia) e alterações no metabolismo lipídico e glicídico são escassos. Sendo assim, o presente estudo teve por objetivo avaliar, em crianças com SIDA, a presença de lipodistrofia clínica e relacioná-la com o esquema antirretroviral utilizado, com alterações do perfil lipídico e com resistência insulínica.

Método

Foi realizado um estudo transversal, no período de 2004 a 2005, com 30 crianças e adolescentes com SIDA,

entre 4 a 14 anos, de ambos os gêneros, acompanhados regularmente no Serviço de Infectologia Pediátrica da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), e no Serviço de Referência de São Bernardo do Campo (SP). O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da FMABC e da Universidade Federal de São Paulo, tendo sido obtido consentimento prévio por escrito dos pais ou responsáveis. O protocolo adotado para o tratamento da infecção pelo HIV foi o proposto pelo Centers for Disease Control and Prevention¹⁰.

Foram excluídas as crianças e os adolescentes que recebiam corticosteroides, as que tiveram internações ou doenças graves nos 3 meses anteriores ao início do estudo e as portadoras de outras doenças crônicas, como cardiopatia, nefropatia, neuropatia, doenças reumatológicas, pneumopatias e hepatopatias.

Na época da realização do estudo, havia 38 pacientes com SIDA em acompanhamento nos dois serviços acima citados que preenchiem os critérios de inclusão e exclusão; sete dos responsáveis não concordaram ou não compareceram às três convocações realizadas e um adolescente foi excluído por apresentar pneumopatia crônica.

Foi aplicado questionário padrão ao grupo com SIDA, contendo dados sobre identificação, tipo de transmissão, realização de profilaxia, aleitamento materno, idade ao diagnóstico da infecção, esquema e tempo de uso da terapia antirretroviral atualmente empregada, carga viral e contagem de CD4 (intervalo máximo de 3 meses antes ou depois do início do estudo).

Para a avaliação socioeconômica, utilizou-se o Critério de Classificação Econômica Brasil, que emprega como indicadores o poder de compra das famílias e o grau de instrução do chefe da família¹¹. Também foram consideradas as condições de habitação e seu entorno¹².

As medidas antropométricas (peso, estatura) e a classificação da condição nutricional foram realizadas seguindo a preconização da Organização Mundial de Saúde¹³. Assim, considerou-se como desnutrição e/ou baixa estatura um escore $z \leq 2$ para o índice de massa corporal e a relação estatura/idade das crianças e adolescentes¹⁴.

O estadiamento puberal foi avaliado por um único pediatra, de acordo com o proposto por Marshall & Tanner para ambos os gêneros (mamas e desenvolvimento testicular)¹⁵.

A lipodistrofia clínica foi considerada presente quando, à inspeção, realizada por dois examinadores independentes, observava-se lipoatrofia (redução da gordura das regiões periféricas, como braços, pernas e nádegas, e proeminência muscular e venosa relativa), lipo-hipertrofia (acúmulo de gordura em região abdominal, gibosidade dorsal, ginecomastia e aumento das mamas em adolescentes/mulheres) ou a associação de lipoatrofia e lipo-hipertrofia¹⁶.

Após jejum de 12 horas, foram coletados 10 mL de sangue por venopunção periférica para a dosagem de:

- Perfil lipídico, pelo kit BioExpress Plus (Bayer), que utiliza o método enzimático-colorimétrico. Para triglicérides, HDL-c e LDL-c, foram adotados os pontos de corte propostos pelo National Cholesterol Education Program¹⁷.

- Insulina sérica, pelo kit Insulina IMMULITE (DPC MedLab), que utiliza o método da quimioluminescência.
- Glicemia sérica, pelo kit BioExpress Plus (Bayer), utilizando o método enzimático-colorimétrico.

A insulina e a glicemia foram utilizadas para cálculo do *homeostasis model assessment* (HOMA-IR), que define resistência à insulina quando HOMA-IR > 3,0¹⁸.

Para a análise estatística, utilizou-se o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 13.0¹⁹. Os indicadores antropométricos foram calculados por meio do programa Epi-Info 2000 versão 3.3.2²⁰. Foram utilizadas tabelas de frequência para descrever as variáveis categorizadas e bivariadas e o teste do qui-quadrado para avaliar as diferenças entre os percentuais de inadequação entre as variáveis categorizadas. Adotou-se $\alpha < 0,05$.

Resultados

As características gerais das 30 crianças e adolescentes com SIDA incluídas no estudo são apresentadas na Tabela 1. Destas, 14 (46,7%) eram do sexo masculino, com média de idade de 9,1 anos ($\pm 2,5$ anos), a maioria era pré-púbere ($n = 22$, 73,3%), e predominou o escore socioeconômico C ($n = 18$, 60%). Em relação à condição nutricional, quatro (13,3%), quatro (13,3%) e uma (3,3%) das crianças e adolescentes com SIDA apresentavam escore $z < -2$ para peso/estatura, para estatura/idade e para a relação peso/estatura e estatura/idade, respectivamente.

Todas as crianças e adolescentes com SIDA contraíram a infecção por meio de transmissão vertical, sendo que 27 (90%) não realizaram nenhum passo da profilaxia e 24 (84%) receberam aleitamento materno. A mediana de idade das crianças e adolescentes por ocasião do diagnóstico de SIDA foi de 4,5 anos (mínimo-máximo: 2-12 anos) e o estágio diagnóstico mais frequentemente encontrado foi o B1 ($n = 13$, 43,3%). A mediana do tempo de uso da terapia antirretroviral utilizada no momento do estudo foi de 28,4 meses (mínimo-máximo: 7,0-85,2). Vinte e quatro entre 30 (80%) utilizavam três drogas em associação, e nove (30%) utilizavam pelo menos um inibidor de protease (Tabela 2). Todas as crianças que utilizavam inibidor de protease estavam também em esquema HAART. A Tabela 2 mostra de forma detalhada a terapia antirretroviral utilizada pelas crianças e adolescentes, relacionando-a com a presença de lipodistrofia.

Em relação ao perfil lipídico, 18 (60%) das crianças e adolescentes com SIDA apresentavam alguma alteração. Inadequações do LDL-c, HDL-c e triglicerídeos foram observadas em 20, 13,3 e 43,3% das crianças com SIDA, respectivamente.

Lipodistrofia clínica foi observada em 16 (53,3%) das crianças com SIDA avaliadas. Quatro crianças (13,3%) apresentaram a forma mista, e 12 (40,0%), lipo-hipertrofia.

Crianças que utilizavam o esquema HAART com inibidor de protease apresentaram maior percentual de lipodistrofia mista, com diferença estatisticamente significativa em

Tabela 1 - Caracterização das crianças com síndrome da imunodeficiência adquirida ($n = 30$)

Variáveis estudadas	n (%)
Classificação da infecção pelo HIV	
A2	7 (23,3)
A3	1 (3,3)
B1	13 (43,3)
B2	6 (20)
B3	3 (10)
Contagem de CD4*	749 células/mm ³ (349-1.781)
Carga viral*	200 x 10 ³ cópias/mm ³ (172 x 10 ³ -533 x 10 ³)
Tempo de uso do esquema antirretroviral atual*	28,4 meses (7,0-85,2)
Medicamentos utilizados	
ITRN	30 (100)
ITRNN	15 (50)
IP	9 (30)
Esquemas terapêuticos utilizados	
ITRN + ITRN	6 (20)
ITRN + ITRN + ITRN	1 (3,3)
ITRN + ITRN + ITRNN	14 (46,7)
ITRN + ITRN + IP	8 (27,7)
ITRN + ITRNN + IP	1 (3,3)

IP = inibidores de protease; ITRN = inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos; ITRNN = inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos.

* Mediana e mínimo-máximo.

Tabela 2 - Caracterização das drogas antirretrovirais utilizadas e variáveis associadas à lipodistrofia

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Estágio	Droga 1	Droga 2	Droga 3	DIAG (meses)	TUSO (meses)	Lipodistrofia	↑ LDL-c	↓ HDL-c	↑ TG	RI	DEP	BE
1	M	8,2	B2	AZT	ddI	NFV	6,0	30,4	Ausente	-	-	+	-	-	-
2	F	9,6	B1	AZT	ddI	-	4,0	44,6	Lipo-hipertrofia	-	-	-	-	-	-
3	F	6,7	B1	AZT	3TC	EFZ	2,0	30,4	Ausente	-	+	-	-	-	-
4	F	10,5	A2	AZT	ddI	NVP	4,0	20,3	Lipo-hipertrofia	-	-	+	-	+	-
5	F	13,6	B3	d4T	3TC	EFZ	6,0	7,1	Lipo-hipertrofia	-	-	-	-	-	-
6	M	7,1	B1	AZT	ddI	NFV	4,0	30,4	Forma mista	-	-	-	-	-	-
7	M	11,2	A2	AZT	ddI	NFV	7,0	31,4	Lipo-hipertrofia	+	-	+	-	-	-
8	M	9,3	B1	AZT	ddI	EFZ	2,0	58,8	Ausente	+	-	-	-	-	-
9	M	5,1	B1	AZT	3TC	ABC	2,0	13,1	Lipo-hipertrofia	-	+	-	-	-	-
10	F	13,5	B3	AZT	ddI	EFZ	12,0	15,2	Lipo-hipertrofia	-	+	+	-	-	-
11	M	10,8	A2	d4T	EFZ	LPV/r	2,0	7,0	Forma mista	-	-	-	-	-	-
12	F	10,1	B1	3TC	ddI	LPV/r	3,0	26,3	Ausente	-	-	-	-	-	-
13	F	7,2	B1	d4T	ddI	RTV	2,0	38,5	Ausente	-	-	+	-	+	-
14	M	10,8	A2	AZT	3TC	NVP	7,0	18,2	Ausente	-	-	-	+	-	-
15	F	10,7	B2	AZT	ddI	-	3,0	64,9	Lipo-hipertrofia	-	-	-	-	-	-
16	M	7,6	B1	AZT	ddI	-	4,0	30,4	Lipo-hipertrofia	-	-	-	-	-	-
17	F	7,1	B2	AZT	3TC	EFZ	2,0	32,4	Ausente	+	-	-	-	-	-
18	M	8,8	B2	AZT	ddI	NVP	2,0	85,2	Ausente	-	-	+	-	+	-
19	M	9,4	A2	AZT	3TC	-	6,0	24,3	Ausente	-	-	-	-	-	-
20	M	7,2	A2	AZT	3TC	NVP	6,0	17,2	Ausente	-	-	-	-	-	-
21	F	6,2	B2	AZT	ddI	EFZ	2,0	7,2	Lipo-hipertrofia	-	-	-	-	-	-
22	M	7,0	A3	AZT	3TC	EFZ	3,0	31,4	Lipo-hipertrofia	+	-	-	-	-	-
23	M	3,9	B1	AZT	ddI	NVP	2,0	45,6	Ausente	-	-	-	-	+	-
24	F	12,0	B3	AZT	3TC	EFZ	5,0	13,1	Lipo-hipertrofia	-	-	-	-	-	-
25	F	11,2	B2	AZT	ddI	NVP	8,0	25,3	Ausente	+	-	-	-	-	-
26	M	14,0	B1	d4T	ddI	NFV	5,0	7,1	Forma mista	-	-	-	-	+	-
27	F	6,0	B1	3TC	d4T	NFV	2,0	7,0	Forma mista	+	-	-	-	-	-
28	F	8,2	B1	AZT	3TC	-	2,0	70,0	Ausente	-	-	-	-	-	-
29	F	10,1	A2	AZT	ddI	-	2,0	53,7	Ausente	-	+	-	-	-	-
30	F	9,8	B1	AZT	ddI	NFV	4,0	11,1	Lipo-hipertrofia	-	-	+	-	-	-

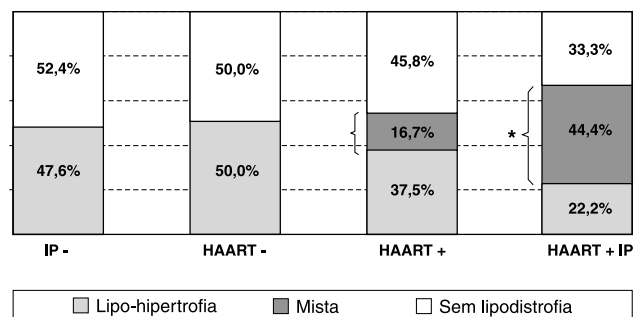
BE = baixa estatura; DEP = desnutrição energético-proteica; DIAG = idade ao diagnóstico (meses); F = feminino; M = masculino; RI = resistência insulínica; TUSO = tempo de uso do esquema antirretrovital atual (em meses); TG = triglicérides.
 Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos: 3TC = lamivudina; ABC = abacavir; AZT = zidovudina; d4T = estavudina; ddI = didanosina.
 Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos: EFZ = efavirenz; NVP = nevirapina.
 Inibidores de protease: IDV = indinavir; LPV/r = lopinavir + ritonavir; NFV = nelfinavir; RTV = ritonavir.

relação aos outros grupos (44,4 versus 16,7%; p = 0,004) (Figura 1).

Não se observou diferença estatisticamente significativa na presença de lipodistrofia em crianças e adolescentes em relação ao gênero, idade > 10 anos, presença de dislipidemias (LDL-c, HDL-c e triglicérides) e resistência insulínica (Tabela 3).

Discussão

No presente estudo, encontramos dislipidemia em 60% das crianças e adolescentes infectados pelo HIV. A prevalência de hipertrigliceridemia encontrada em nosso estudo (43,3%) foi superior à observada em estudo pediátrico de coorte conduzido em Houston (28%) e inferior à verificada em estudo mexicano (79,2%)^{21,22}.



IP = inibidores de protease; HAART = terapia antirretroviral fortemente ativa. Todas as crianças com IP utilizavam o esquema HAART.
 * Nível de significância do teste de qui-quadrado: HAART + IP para lipodistrofia mista = 44,4 versus 16,7%; p = 0,004.

Figura 1 - Presença de lipodistrofia na população avaliada segundo o esquema medicamentoso utilizado

Tabela 3 - Inadequação das variáveis estudadas nos grupos de crianças com síndrome da imunodeficiência adquirida com e sem lipodistrofia clínica

Variável	Lipodistrofia presente (n = 16)	Lipodistrofia ausente (n = 14)	p*
	n (%)	n (%)	
Sexo masculino	7 (43,7)	7 (50)	0,509
Idade > 10 anos	8 (50,0)	4 (28,6)	0,176
LDL-colesterol inadequado	3 (18,7)	3 (21,4)	0,605
HDL-colesterol inadequado	2 (12,5)	2 (14,3)	0,648
Triglicérides inadequados	4 (25)	3 (21,4)	0,581
HOMA-IR > 3	0 (0)	1 (7,1)	0,467

HOMA-IR = *homeostasis model assessment*.

* Nível de significância do teste do qui-quadrado ou exato de Fisher

A dislipidemia em indivíduos infectados pelo HIV é resultado da combinação entre infecção pelo vírus, ação das drogas antirretrovirais e fatores genéticos. A própria infecção pelo HIV é associada a um perfil lipídico pró-aterogênico caracterizado pelo aumento de triglicérides e da concentração de partículas menos densas da fração LDL do colesterol e pela redução dos níveis de HDL-c^{23,24}.

Entre os inibidores de protease, o mais associado com alterações do perfil lipídico é o ritonavir (quando comparado a indinavir, nelfinavir e atazanavir²⁵). Em relação aos inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos, estudos sugerem que o uso da nevirapina leva a menos alterações no perfil lipídico comparativamente ao efavirenz. Para os inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, verificou-se mais alterações do perfil lipídico em associação com o uso do d4T em relação a tenofovir e abacavir²³.

Estudo de coorte recente, após análise multifatorial ajustada, encontrou relação entre uso de inibidores de protease, desenvolvimento de lipodistrofia e infarto agudo do miocárdio em adultos²⁶.

A infecção pelo HIV pode ocasionar estresse oxidativo crônico, com apoptose dos linfócitos T e aumento das taxas de replicação do vírus por meio da ativação do fator nuclear kappa B. Além disso, a toxicidade mitocondrial, evento adverso observado com a utilização de drogas antirretrovirais, pode contribuir para a exacerbação do estresse oxidativo. Essa toxicidade pode ser responsável pela lipodistrofia associada ao uso de terapia antirretroviral altamente eficaz (HAART). Pacientes adultos iniciando o esquema HAART desenvolvem com frequência aumento da adiposidade central e redução da massa magra nas primeiras 24 semanas de tratamento, podendo evoluir com resistência insulínica, dislipidemia e lipotrofia periférica após 6 meses de uso^{27,28}.

Neste estudo, observamos que as crianças com SIDA em uso de HAART com inibidor de protease apresentaram maior frequência de lipodistrofia clínica em relação àquelas sem inibidor de protease e aos controles. Apesar de os mecanismos

pelos quais os inibidores de protease determinam a síndrome lipodistrófica não estarem completamente elucidados, há algumas hipóteses propostas: lesão mitocondrial; prejuízo na diferenciação dos pré-adipócitos, levando à apoptose dos adipócitos em algumas regiões; redução dos fatores de transcrição relacionados à adipogênese; elevação na expressão e secreção das citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral α e interleucina 6) envolvidas na modificação da função dos adipócitos e na redução da adiponectina; aumento da leptinemia associada ao acúmulo de gordura central e resistência insulínica; e elevação nos níveis de visfatina e da proteína transportadora do retinol^{46,29}.

Não observamos relação entre lipodistrofia clínica e alterações do metabolismo lipídico e glicídico nas crianças e adolescentes com SIDA. Para explicar tal achado, levantamos algumas hipóteses: baixa idade da população estudada; limitação da metodologia do estudo (transversal), o que não permitiu avaliar a evolução dos parâmetros estudados; limitação da avaliação da redistribuição de gordura corporal pelo exame clínico, não envolvendo a utilização de exames subsidiários, como o DXA⁹.

A importância do reconhecimento precoce da síndrome lipodistrófica reside no fato de ela estar relacionada ao desenvolvimento futuro de eventos cardiovasculares^{26,30}. A redistribuição da gordura corporal pode, também, comprometer a adesão ao tratamento, causando depressão e baixa auto-estima, especialmente em adolescentes. Há poucos estudos, na faixa etária pediátrica, abordando a prevenção e o tratamento da redistribuição da gordura corporal e da síndrome lipodistrófica⁹.

Tendo em vista a elevada frequência de dislipidemia e lipodistrofia encontrada na população estudada, mostrando relação com o esquema antirretroviral empregado, cabe ressaltar a importância do atendimento multiprofissional a crianças e adolescentes com SIDA, envolvendo ampla educação nutricional e modificação do estilo de vida, a fim de minimizar o risco para o desenvolvimento de complicações futuras, como as doenças cardiovasculares.

Referências

- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. <http://www.aidsinfo.nih.gov> Acesso:10/10/2008.
- Jaquet D, Lèvine M, Ortega-Rodriguez E, Faye A, Polak M, Vilmer E, et al. Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected children. *AIDS*. 2000;14:2123-8.
- Romanelli RM, Pinto JA, Melo LJ, Vasconcelos MA, Pereira Rde M. Effectiveness of dual and triple antiretroviral therapy in the treatment of HIV-infected children. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:260-5.
- Noor MA, Seneviratne T, Aweeka FT, Lo JC, Schwarz JM, Mulligan K, et al. Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: a randomized placebo controlled study. *AIDS*. 2000;16:F1-8.
- Barbaro G, Fisher SD, Lipshultz SE. Pathogenesis of HIV associated cardiovascular complications. *Lancet Infect Dis*. 2001;1:115-24.
- Pinti M, Salomoni P, Cossarizza A. Anti-HIV drugs and the mitochondria. *Biochem Biophys Acta*. 2006;1757:700-7.
- Tang AM, Lanzilotti J, Hendricks K, Gerrior J, Ghosh M, Woods M, et al. Micronutrients: current issues for HIV care providers. *AIDS*. 2005;19:847-61.
- Mc Crindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007;115:1948-67.
- Alves C, Oliveira AC, Brites C. Lipodystrophic syndrome in children and adolescents infected with the human immunodeficiency virus. *Bras J Infect Dis*. 2008;12:342-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection less than 13 years age. *MMWR*. 1994;43:1-10.
- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa - 2003. http://www.abep.org/codigosguias/Criterio_Brasil_2008.pdf. Acesso: 07/07/2009.
- Monteiro CA, Nazario CL. Evolução de condicionantes ambientais da saúde na infância na cidade de São Paulo (1984-1996). *Rev Saude Publica*. 2000;34:13-8.
- World Health Organization: Physical Status. The use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series 854. Geneva: WHO; 1995.
- Kuczumski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn. CDC growth charts: United States. Advance data from vital and health statistics; nº. 314. Hyattsville, MD: NCHS; 2000.
- Marshall WA, Tanner JM. Growth and physiological development during adolescence. *Annu Rev Med*. 1975;19:283-300.
- Valente AM, Reis AF, Machado DM, Succi RC, Chacra R. Alterações metabólicas da síndrome lipodistrófica do HIV. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005;49:871-81.
- National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1992;89:495-501.
- Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA-IR) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem*. 2005; 61:381-8.
- SPSS. SPSS Base 13.0: Base Users Guide. Chicago, 2004.
- Dean AG. Epi Info™ and Epi Map: Current status and plans for Epi Info™ 2000. *J Pub Health Manag Pract*. 1999;5:54-7.
- Amaya RA, Kozinetz CA, McMeans A, Schwarzwald H, Kline MW. Lipodystrophy syndrome in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:405-10.
- Santos FS, Rangel LG, Saucedo GP, Rosales GV, Novales MG. Hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia in human immunodeficiency virus-1 infected children treated with protease inhibitors. *Arch Med Res*. 2006;37:129-32.
- Brett-Major DM, Ganesan A. Dyslipidemia management in patients with human immunodeficiency virus. *Infect Dis Clin Pract*. 2007;15:7-16.
- Carr A, Samaras K, Thorisdottir A. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*. 1999;353:2093-9.
- Young J, Weber R, Rickenbach M, Furrer H, Bernasconi E, Hirschel B, et al. Lipid profiles for antiretroviral-naive patients starting PI- and NNRTI-based therapy in the Swiss HIV cohort study. *Antivir Ther*. 2005;10:585-91.
- DAD Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *DAD Study Group. N Engl J Med*. 2007;356:1723-35
- Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS*. 2000;14:F25-32.
- Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1 infected men starting therapy. *AIDS*. 2003;17:971-9.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa nacional de DST e AIDS. Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
- May M, Sterne JA, Sabin C, Costagliola D, Justice AC, Thiébaud R, et al; Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS*. 2007;21:1185-97.

Correspondência:

Roseli Oselka Saccardo Sarni
 Rua René Zamlutti, 94/52
 CEP 04116-260 - São Paulo, SP
 Tel.: (11) 5571.9589
 Fax: (11) 5571.9589
 E-mail: rssarni@uol.com.br