



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

**Avaliação Nutricional e Alterações Metabólicas em Crianças/Adolescentes
com infeção VIH crónica**

*Nutritional Assessment and Metabolic Alterations in Children / Adolescents with
Chronic HIV Infection*

Maria do Céu Rodrigues Monteiro

Orientado por: Prof. Doutora Diana Veloso e Silva

Coorientado por: Dra Margarida Tavares

Trabalho de Investigação

1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Porto, 2018

Resumo

Introdução: O tratamento de crianças e adolescentes (C/A) infetados com vírus de imunodeficiência humana (VIH) em período perinatal, com terapêutica antirretrovírica de grande eficácia (TARG), tem reduzido drasticamente a sua mortalidade. No entanto, entre os efeitos adversos resultantes da exposição crónica a TARG, estão descritas alterações metabólicas relacionadas com um aumento do risco de doenças cardiovasculares (DCV). Assim, a intervenção nutricional poderá conduzir a uma melhoria clínica e da qualidade de vida destes doentes. Este estudo teve como objetivo avaliar o estado nutricional e as alterações metabólicas numa população de C/A infectados com VIH em período perinatal, sujeitos a TARG.

Material e métodos: Foi realizado um estudo transversal onde se recolheram dados epidemiológicos (idade, sexo, história familiar), dados da avaliação nutricional, da frequência da ingestão alimentar e do perfil lipídico e glicémico, bem como dados clínicos e imunológicos.

Resultados: Foram estudados 21 C/A infetados com VIH, incluindo 75% do sexo feminino. Relativamente ao estado nutricional, caracterizado pelo *z score* do IMC, verificou-se que 67% eram eutróficos, 14% apresentavam sobrepeso e 29% apresentavam obesidade. Um total de 81% e 33% apresentaram valores de triglicéridos e colesterol total, respetivamente, superiores aos valores considerados aceitáveis para a respetiva faixa etária.

Conclusão: As C/A infectados com VIH em período perinatal, submetidos a TARG, apresentam uma elevada prevalência de dislipidemia, podendo beneficiar de uma intervenção nutricional personalizada e dirigida à diminuição/ correcção do perfil lipídico. Desta forma, poderão ser minimizados

os efeitos destas alterações, resultantes da inflamação e exposição crónica ao TARG, designadamente o risco de desenvolvimento de DCV.

Palavras-Chave em Português

Infeção VIH crónica, estado nutricional, terapia antirretroviral, alterações metabólicas, risco cardiovascular

Abstract

Introduction: The treatment of children and adolescents (C/A) infected with human immunodeficiency virus (HIV) in the perinatal period with high active antiretroviral therapy (HAART) has drastically reduced their mortality. However, among the adverse effects resulting from chronic exposure to these treatments, metabolic changes related to an increased risk of cardiovascular disease (CVD) are described. Thus, nutritional intervention leads to improvement not only clinically but also in the quality of life of these patients. The objective of this study was to evaluate the nutritional status and metabolic alterations in a population of C/ A infected with HIV treated with HAART.

MATERIAL AND METHODS: A cross-sectional study was carried out to collect epidemiological data (age, sex, family history), nutritional assessment data, frequency of food intake and lipid and glycemic profile, as well as clinical and immunological data.

Results: 21 C/A infected with HIV were studied, including 75% females. Regarding the nutritional status, characterized by the BMI z score, 67% were eutrophic, 14% were overweight and 29% were obese. A total of 81% and 33%

presented values of triglycerides and total cholesterol, respectively, higher than the values considered acceptable for the respective age group.

Conclusion: C/A infected with HIV in the perinatal period and submitted to HAART have a high prevalence of dyslipidemia, being able to benefit from a personalized nutritional intervention directed to the reduction / correction of the lipid profile. In this way, the effects of these changes resulting from inflammation and chronic exposure to HAART, namely the risk of developing CVD, could be minimized.

Key words

Chronic HIV infection, nutritional status, antiretroviral therapy, metabolic changes, cardiovascular risk

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

ATP- Adenosina 5'-trifosfato

CCR5- *Chemokine receptor type 5*

CD4- Linfócitos T CD4+

CD8- Linfócitos T CD8+

c-HDL- Colesterol HDL

c-LDL- Colesterol LDL

cm- Centímetros

CT- Colesterol total

CXCR4- *Chemokine receptor type 4*

DEXA- *Dual-energy X-ray absorptiometry*

dL- Decilitro

II- Inibidores da integrase

IMC- Índice de Massa Corporal

IP- Inibidores da protease

ITRN- Inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos

ITRNN- Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos

Kg- Quilogramas

M- Mediana

m- Metros

Max- Máximo

mg- Miligrama

Min- Mínimo

Pc- Percentil

PC- Perímetro da cintura

PPAR- γ - *Peroxisome proliferator-activated receptor- γ*

SREBPs- *Sterol response element-binding proteins*

TARG- Terapia antirretroviral de grande eficácia

TG- Triglicéridos

VIH- Vírus de imunodeficiência humana

Lista de tabelas

Tabela 1. Caracterização do estado nutricional de acordo com o z-score IMC

Tabela 2. Pontos de corte para a concentração de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicéridos

Tabela 3. Grau de escolaridade das mães (n=17) e dos pais (n=13). [n (%)]

Tabela 4. Caracterização do estado nutricional da mãe (n=16) e do pai (n=10) através do IMC. [n (%)].

Tabela 5. Avaliação antropométrica das crianças/adolescentes (n=21) [mediana (min-máx)]

Tabela 6. Caracterização do estado nutricional das crianças e adolescentes, de acordo com o z-score de IMC. (n=21). [n (%)]

Tabela 7. Frequência de ingestão alimentar (n=20). [n (%)]

Tabela 8. Caracterização do perfil lipídico e glicêmico das crianças e adolescentes. (n=21).

Tabela 9. Principais parâmetros imunológicos. (n=21)

Sumário

Resumo.....	i
Palavras-Chave em Português.....	ii
Abstract.....	ii
Key words.....	iii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	iv
Lista de tabelas	vi
1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	4
3. Metodologia	4
3.1. Desenho do estudo e participantes	4
3.2. Protocolo de estudo.....	5
3.3. Caracterização do agregado familiar	5
3.4. Caracterização do estado nutricional das crianças e adolescentes.....	6
3.5. Avaliação da frequência de ingestão alimentar	6
3.6. Análise de parâmetros bioquímicos e imunológicos laboratoriais.....	6
3.7. Análise estatística	7
4. Resultados.....	7
4.1 Caracterização da amostra.....	7
4.2. Caracterização do agregado familiar	8
4.3. Avaliação antropométrica das crianças e adolescentes	8

4.4 Caracterização do estado nutricional.....	9
4.5. Avaliação da frequência da ingestão alimentar	9
4.6. Parâmetros bioquímicos e imunológicos	10
5. Discussão/conclusões	12
6. Conclusões	15
7. Agradecimentos.....	15
8. Referências bibliográficas	16

1. Introdução

O vírus da imunodeficiência humana (VIH) é o agente infeccioso causador da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), cujas principais implicações são ao nível da função do sistema imunológico⁽¹⁾. Existem duas formas geneticamente diferentes do retrovírus, o VIH1 e o VIH2, sendo o VIH1 a forma mais prevalente⁽¹⁾. O vírus tem como principais células-alvo os linfócitos T CD4+, sendo que a fusão do virião com a membrana citoplasmática é mediada pela interação com o recetor CD4 e com os coreceptores CCR5 ou CXCR4⁽²⁾. Segue-se a libertação do RNA viral no citoplasma e a transcrição reversa, levando à formação de DNA complementar (DNA proviral). Este DNA entra no núcleo e integra-se no genoma, formando o próvirus, que pode permanecer quiescente, mas que se replica quando a célula se divide. No entanto, quando a célula hospedeira é activada, o DNA viral é transcrito. Formam-se muitas cópias de partículas virais, que são libertadas e vão infetar outras células⁽²⁾. Na ausência de tratamento, o vírus replica-se continuamente, levando, assim, a imunodeficiência severa, infecções oportunistas, neoplasias e morte^(1, 2).

Nos últimos anos, devido à acessibilidade e à eficácia da terapia antirretroviral combinada, a sobrevivência à idade adulta das crianças com transmissão perinatal aumentou drasticamente^(3, 4). A combinação de vários fármacos anti-retrovirais, designada por terapêutica antirretrovírica de grande eficácia (TARG), tem permitido o controlo e a minimização dos efeitos da infeção, transformando a infeção fatal por VIH numa doença crónica⁽⁵⁾. No entanto, apesar das suas vantagens, a TARG apresenta efeitos secundários, que surgem em populações jovens, associados a: 1) alterações na distribuição da gordura corporal (lipodistrofia)⁽⁶⁻⁸⁾; 2) resistência à

Insulina⁽⁹⁻¹¹⁾; 3) dislipidemia^(3, 6, 12, 13); 4) síndrome metabólica⁽¹⁴⁻¹⁷⁾; 5) Diabetes Mellitus⁽⁹⁾ e 6) risco de doença cardiovascular (DCV) ^(4, 12, 18). Diversos estudos sugerem que os indivíduos que vivem com VIH têm uma maior prevalência dos fatores de risco de DCV, na qual os mecanismos específicos do VIH, tais como a inflamação e activação imunológica, e as terapias TARG têm um papel crucial ^(4, 19, 20).

Os planos de tratamento recomendados incluem fármacos que interferem no ciclo celular do VIH, incluindo inibidores da transcriptase reversa - inibidores análogos nucleosídicos da transcriptase reversa (INTR) e inibidores não análogos nucleosídicos da transcriptase reversa (INNTR) -, inibidores da integrase, e inibidores da protéase viral ⁽²²⁾.

Os mecanismos pelos quais a infeção crónica pelo VIH e pelos TARG causam as alterações metabólicas referidas não se encontram completamente esclarecidos^(14, 23). Relativamente à infeção pelo VIH, verifica-se uma desregulação das citocinas (como o TNF- α , IL-1 e IL-6) que afetam tanto o metabolismo lipídico / glicémico como a sensibilidade à insulina⁽²³⁾. Por outro lado, o vírus VIH-1 codifica várias proteínas que causam hipersensibilidade a glucocorticóides e resistência à insulina em tecidos-alvo (tecido adiposo e fígado)⁽²⁴⁾.

No que diz respeito à terapêutica, há evidências que sugerem que os inibidores INTRs podem causar toxicidade mitocondrial pela inibição da DNA γ polimerase mitocondrial no tecido adiposo e noutros tecidos, interferindo, assim, nos complexos da cadeia respiratória. O resultado é uma diminuição da oxidação dos ácidos gordos e a acumulação intracelular de triglicéridos e lactato, que podem entrar na circulação sistémica ^(14, 22).

Os Inibidores da protéase (IP), por sua vez, inibem a maturação de SREBPs (*sterol response element-binding proteins*), as quais afetam o metabolismo intracelular dos ácidos gordos e da glicose e a diferenciação de adipócitos ⁽²⁵⁾. Os IPs também regulam negativamente o receptor PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor- γ*), um importante fator de transcrição nuclear que é afetado pelas SREBPs, que é necessário para a diferenciação e função dos adipócitos e metabolismo de ácidos gordos⁽¹⁴⁾. Os IPs mostraram, ainda, aumentar a resistência à insulina e reduzir a secreção de insulina, interferindo no transporte de glicose mediado pelo GLUT-4 ⁽²⁶⁾.

O tratamento precoce com TARG melhorou o crescimento das crianças infectadas com VIH por transmissão mãe-filho, diminuindo o dispêndio energético metabólico e melhorando a absorção de nutrientes ⁽²⁷⁾, contrapondo a condição clínica de infecção não controlada. As C/A apresentam um melhor estado imunológico e de saúde, e frequentemente os seus padrões de consumo alimentar são semelhantes aos das crianças saudáveis. A elevada prevalência de sobrepeso e obesidade que tem sido observada na população geral de C/A, particularmente em Portugal ⁽²⁸⁾, representa para estas C/A um factor de risco cumulativo para as alterações cardiometabólicas.

Se o início da doença e o seu tratamento ocorre em idade pediátrica, será de esperar um maior impacto no desenvolvimento das alterações metabólicas referidas. Apesar da crescente preocupação em relação ao aumento do risco de complicações metabólicas e DCV precoce associada à infeção pelo VIH, não têm sido definidas medidas preventivas específicas. Atualmente, não existem *guidelines* para a intervenção nutricional em C/A infetadas com VIH que apresentam alterações

metabólicas, no entanto estas devem seguir as recomendações das crianças não infetadas⁽²⁹⁾.

Assim, para prevenir as complicações metabólicas, simultaneamente ao tratamento TRAG, parece ser necessário avaliar e intervir a nível nutricional, atendendo à relação intrínseca entre estas condições clínicas e os determinantes do estilo de vida e da dieta⁽³⁰⁻³²⁾.

2. Objetivos

O presente estudo teve como objetivo geral caracterizar o estado nutricional e possíveis alterações metabólicas, associadas ao risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, em crianças/adolescentes com infeção VIH crónica. Com este intuito foram definidos os seguintes objectivos específicos: 1) caracterizar o estado nutricional através da realização de medidas antropométricas, 2) avaliar a ingestão alimentar utilizando um questionário de frequência alimentar adaptado; 3) analisar parâmetros bioquímicos relacionados com alterações metabólicas, incluindo os perfis lipídico e glicémico.

3. Metodologia

3.1. Desenho do estudo e participantes

O presente estudo é um estudo transversal, no qual participaram 21 crianças/adolescentes (C/A) com diagnóstico de infeção por VIH crónica, adquirida em período perinatal, seguidas na consulta de Infeciologia Pediátrico do Centro Pediátrico Integrado do Centro Hospitalar de São João (CPI/CHSJ) e na Unidade de Nutrição Pediátrica. Esta amostra representa 62% das C/A com esta condição clínica seguidas no CPI.

O estudo foi aprovado pela comissão de ética do CHSJ e todos os doentes e pais ou representantes legais deram por escrito o seu consentimento informado de participação.

As C/A foram seleccionadas, por conveniência aquando da sua comparência às consultas de rotina, tendo o período do estudo decorrido entre janeiro e junho de 2018. Foi critério de exclusão a existência de outras patologias crónicas com repercussões no estado nutricional.

3.2. Protocolo de estudo

O protocolo de estudo consistiu na aplicação de um questionário estruturado, do qual constaram os seguintes itens: 1) Dados demográficos da C/A; 2) Antecedentes da C/A; 3) Antecedentes maternos; 4) Dados relativos ao agregado familiar; 5) Determinação de medidas antropométricas; 6) Hábitos alimentares; 7) Avaliação da frequência de ingestão alimentar; 8) Intervenção nutricional e 9) Análise de parâmetros bioquímicos e imunológicos laboratoriais. Relativamente aos antecedentes da C/A e maternos, na maior parte dos casos, não foi possível obter informação por se tratar de crianças adotadas.

3.3. Caracterização do agregado familiar

Quanto às condições socioeconómicas do agregado familiar da criança, recolheram-se os seguintes dados: escolaridade dos pais, número de irmãos e número de pessoas que fazem as refeições na mesma habitação onde reside a C/A. Procedeu-se, ainda, à caracterização do estado nutricional das mães e dos pais através do IMC (kg/m^2), calculado a partir dos dados do peso e altura reportados, de acordo com os pontos de corte da OMS ⁽³³⁾.

3.4. Caracterização do estado nutricional das crianças e adolescentes

Para caracterizar o estado nutricional, procedeu-se à avaliação da estatura, peso e perímetro da cintura (PC), utilizando metodologias e técnicas internacionalmente recomendadas ⁽³⁴⁾ e foram calculados os índices de massa corporal e PC/estatura. Todas as medidas e índices antropométricos foram ajustados usando o z-score, de acordo com a idade e o sexo, utilizando o software *WHO Anthro* e *WHO Anthro plus*, e foram classificadas com base nos critérios da Organização Mundial de Saúde OMS ^(35, 36). A caracterização do estado nutricional foi baseada nos pontos de corte do IMC, apresentados na tabela 1. Os valores de PC e PC/estatura foram expressos em percentis, segundo Fernandez *et al.*, 2016⁽³⁷⁾ e Sharma *et al.*, 2015⁽³⁸⁾

Tabela 1. Caracterização do estado nutricional de acordo com o z-score IMC.

Estado Nutricional	z-score de IMC
Desnutrição severa	< -3
Desnutrição moderada	≥ -3 e < -2
Desnutrição ligeira	≥ -2 e < -1
Eutrofia	≥ -1 e < 1
Sobrepeso	≥ 1 e < 2
Obesidade	≥ 2

*Adaptado da OMS(2006)⁽³⁵⁾

3.5. Avaliação da frequência de ingestão alimentar

A avaliação da frequência de ingestão alimentar foi efectuada mediante a aplicação de um questionário de frequência alimentar (QFA), adaptado de um já validado para a população portuguesa, do Serviço de Higiene e Epidemiologia da FMUP⁽³⁹⁾. Os resultados da frequência da ingestão alimentar, no momento do estudo, foram divididos por grupos de alimentos de acordo com as principais características nutricionais.

3.6. Análise de parâmetros bioquímicos e imunológicos laboratoriais

O estudo do perfil lipídico e glicémico foi efectuada pela análise das determinações laboratoriais, realizadas periodicamente no protocolo habitual de monitorização da

doença, incluindo os níveis de glicose, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicéridos. Para analisar os parâmetros referentes ao perfil lipídico foram utilizados valores de referência e pontos de corte para crianças e adolescentes, de acordo com as *guidelines* da *American National Heart Lung and Blood Institute* (NHLIB)⁽⁴⁰⁾ (tabela 2). Do mesmo modo, foram analisadas as subpopulações de linfócitos T CD8+ e CD4+ com base nas *guidelines* do *Centre for Disease Control and Prevention* (CDC)⁽⁴¹⁾.

Tabela 2. Pontos de corte para a concentração de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicéridos

Categoria	Baixo (mg/dL)	Aceitável (mg/dL)	Borderline alto (mg/dL)	Alto (mg/dL)
Colesterol Total	-	<170	170-199	>200
Colesterol LDL		<110	110-129	>130
Colesterol HDL	<40	>45	40-45	
Triglicéridos				
0-9 anos		<75	75-99	>100
10-19 anos		<90	90-109	>110

Adaptado de *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents* (2012)⁽⁴⁰⁾.

3.7. Análise estatística

Os dados foram inseridos na base de dados criada pelo Serviço de Bioestatística e Informática Médica da FMUP e o tratamento estatístico foi efetuado utilizando o programa SPSS® v.25.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*). Na análise descritiva foram utilizadas medianas, mínimos e máximos para as variáveis contínuas, e frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas.

4. Resultados

4.1 Caracterização da amostra

Participaram no estudo 21 C/A com uma mediana de idade de 13,5 anos (min:2 e máx:18), 25% de raça negra e 75% de raça caucasiana, sendo 86% do sexo feminino. No momento da recolha de dados todos os doentes se encontravam a

fazer TARG, com pelo menos três fármacos de dois tipos diferentes, sendo o tratamento mais frequente nestes doentes (38%) a associação de 2 inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (INTR) e dois inibidores da protéase (IP).

4.2. Caracterização do agregado familiar

Verificou-se que 48% das crianças do estudo são adotadas, a maioria vive com os pais adoptivos. Na mesma habitação a mediana de indivíduos presentes nas refeições é de 3 (min:2; mediana: 3 e máx: 5) pessoas. O grau de escolaridade dos pais apresenta-se na tabela 3.

Tabela 3. Grau de escolaridade das mães (n=17) e dos pais (n=13). [n (%)]

	Mãe (n=17) n (%)	Pai (n=13) n (%)
1º ciclo	4 (24)	2 (15)
2º ciclo	1 (5,9)	3 (23)
3º ciclo	1 (5,9)	1 (7,7)
Secundário	4 (24)	2 (15)
Ensino superior	7 (41)	5 (38)

A mediana de idades das mães foi de 41 anos e dos pais foi de 42 anos. Na tabela 4 encontra-se a caracterização do estado nutricional dos pais.

Tabela 4. Caracterização do estado nutricional da mãe (n=16) e do pai (n=10) através do IMC. [n(%)].

	Mãe (n=16) n (%)	Pai (n=10) n (%)
Baixo Peso (<18,5kg/m ²)	1(6,3)	0(0)
Normoponderal (18,5 – 24,9kg/m ²)	8(50)	4(40)
Excesso de peso (25 – 29,9kg/m ²)	4(25)	4(40)
Obesidade (≥30kg/m ²)	3(19)	2(20)

4.3. Avaliação antropométrica das crianças e adolescentes

Estão representados na tabela 5 os valores relativos aos parâmetros antropométricos das C/A avaliados.

Tabela 5. Avaliação antropométrica das crianças/adolescentes (n=21) [mediana (min-máx)]

Parâmetros	n	Mediana (min-máx)
Peso (kg)	21	43.9 (13,1-89,6)
Pc peso	21	22,73 (12,6-98,0)
Z-score peso	21	0,2 (-1,14-2,72)

Estatura (cm)	21	147,5 (91,5-165)
Pc estatura	21	31,75 (0,4-87,5)
Z-score estatura	21	-0,48 (-2,66-1,15)
Perímetro da cintura (cm)	20	67 (53,5-93,5)
Perímetro da cintura/estatura	20	0,48 (0,32-0,68)

4.4 Caracterização do estado nutricional

Relativamente à caracterização do estado nutricional pelo z-score do IMC, verificamos que 67% das C/A são eutróficos, 14% apresentavam excesso de peso e 19% apresentavam obesidade (tabela 6).

Tabela 6. Caracterização do estado nutricional das crianças e adolescentes, de acordo com o z-score de IMC. (n=21). [n(%)]

		Total (n=21)
		n (%)
Z-score IMC	≥ -1 e < 1	14 (67)
	≥ 1 e < 2	3 (14)
	≥ 2	4 (19)

≥ -1 e < 1: eutrofia; ≥1 e < 2 : *sobrepeso*; ≥ 2 obesidade

4.5. Avaliação da frequência da ingestão alimentar

Na tabela 7 estão expressos os resultados da avaliação da frequência de ingestão alimentar. Salienta-se que diariamente 30% das C/A ingerem refrigerantes, 20% ingerem produtos de pastelaria e 45% consomem açúcar. Por outro lado, aproximadamente 45% das C/A consomem pelo menos uma vez por semana fast food (pizzas, hamburgers e cachorros), alimentos fritos e produtos de charcutaria.

Tabela 7. Frequência de ingestão alimentar (n=20). [n (%)]

Alimentos/bebidas	Nunca ou <1 vez por mês	1-3 por mês	1 por sem	2 ou + vezes por sem	1 vez por dia	2 ou + vezes por dia
Produtos lácteos						
Leite de vaca simples	9(45)	0	1(5)	1(5)	6(30)	1(5)
Leite achocolatado	6(30)	2(10)	1(5)	1(5)	9(45)	1(5)
logurte	2(10)	1(5)	3(15)	3(15)	10(50)	1(5)
Queijo	3(15)	1(5)	3(15)	4(20)	2(10)	6(30)
Cereais, tubérculos e derivados						
Pão ou tostas	0	0	0	1(5)	5(25)	14(70)
Flocos de cereais	7(35)	1(5)	2(10)	1(5)	8(40)	1(5)

Arroz, massa, batata	0	0	1(5)	0	2(10)	17(85)
Bolachas tipo maria, água e sal ou integrais	2(10)	3(15)	4(20)	4(20)	7(35)	0
Vegetais, hortícolas, leguminosas e frutas						
Sopa	2(10)	0	1(5)	3(15)	2(10)	8(60)
Vegetais (crus ou cozinhados)	2(10)	0	2(10)	6(30)	6(30)	4(20)
Leguminosas	1(5)	3(15)	2(10)	10(50)	3(15)	1(5)
Fruta fresca	1(5)	0	1(5)	3(15)	6(30)	9(45)
Sumos naturais	6(30)	2(10)	5(25)	5(25)	1(5)	1(5)
Produtos açucarados e refrigerantes						
Refrigerantes ou outros sumos como néctares	3(15)	6(30)	3(15)	3(15)	1(5)	3(15)
Outras bolachas (chocolate, manteiga etc)	5(25)	3(15)	7(35)	2(10)	3(15)	0
Produtos de pastelaria	4(20)	8(40)	2(10)	4(20)	4(20)	0
Snacks de chocolate	4(20)	5(25)	5(25)	5(25)	1(5)	0
Açúcar	8(40)	1(5)	1(5)	1(5)	7(35)	2(10)
Rebuçados, gomas, pastilhas elásticas	6(30)	6(30)	4(20)	2(10)	2(10)	0
Produtos de snack (Bolicão/chipicao, Donuts)	16(80)	1(5)	2(10)	0	1(5)	0
Produtos de charcutaria	3(15)	1(5)	8(40)	3(15)	5(25)	0
Croquetes, bolinhos de bacalhau, rissóis etc	3(15)	9(45)	0	7(35)	1(5)	0
Pizza, Hamburguer, cachorro	3(15)	8(40)	6(30)	2(10)	1(5)	0
Batatas fritas	3(15)	7(35)	0	10(50)	0	0

4.6. Parâmetros bioquímicos e imunológicos

A análise referente ao perfil lipídico e glicémico pode ser observada na tabela 8. Salienta-se que um total de 81% e 33% das C/A apresentaram valores de triglicéridos e colesterol total, respetivamente, superiores aos valores considerados aceitáveis para a respetiva faixa etária.

Tabela 8. Caracterização do perfil lipídico e glicémico das crianças e adolescentes (n=21). [mediana (min-máx); n(%)]

Parâmetros	Resultados
*Colesterol total (mg/dL)	160 (119-273)
**CT >170mg/dL	7 (33)
**CT > 200mg/dL	4 (19)
*Colesterol LDL (mg/dL)	86 (40-160)
**c-LDL >110mg/dL	4 (19)
**c-LDL >130mg/dL	3 (14)
*Colesterol HDL (mg/dL)	53 (35-77)
*c-HDL <45 mg/dL	3 (15)
*c-HDL <40mg/dL	1 (4,8)

*TG (mg/dL)	107 (35-276)
**0-9 anos>80mg/dL	17(81)
**9-19 anos>90mg/dL	
**0-9 anos>100mg/dL	9(43)
** 9-19 anos>110mg/dL	
*Glicose (mg/dL)	80 (63-110)

*Variáveis contínuas apresentadas como mediana (mínimo–máximo)

**Variáveis categóricas apresentadas como contagem e percentagem n (%).

Pontos de corte baseados no *NHLB Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents (2012)*⁽⁴⁰⁾

A análise dos parâmetros imunológicos (tabela 3) indicou que a maioria dos doentes (90%) apresentavam os valores esperados de linfócitos T CD3+CD4+ no controlo da infecção com VIH.

Tabela 9. Principais parâmetros imunológicos. (n=21) [mediana (min-máx); n(%)]

Parâmetros	Resultados
*CD3+CD4+ (nº de células/mm³)	979(381-2226)
**CD3+CD4+ <500 células/mm ³	2(9,5)
*CD3+CD4+ (%)	40 (21-51)
**CD3+CD4+ ≤26%	2(9,5)
*Razão CD4+/CD8+	1,39 (0,42-2,15)
**CD4+/CD8+<1	5 (24)
**Carga viral < 50 copias /mm³	21(100)

*Variáveis contínuas apresentadas como mediana (mínimo–máximo), **variáveis categóricas apresentadas como contagem e percentagem n (%). CD4+ - Linfócitos T CD4+, CD8+-Linfócitos T CD8+. *Pontos de corte baseados nas *guidelines* CDC⁽⁴¹⁾

5. Discussão/conclusões

Este estudo permitiu-nos caracterizar o estado nutricional e concluir sobre a prevalência das alterações metabólicas em C/A com infecção crónica por VIH, acompanhada na consulta de Pediatria/infeciologia CHSJ.

Na população estudada observamos uma prevalência elevada de C/A com excesso de peso/obesidade, caracterizado pelo valor de IMC. Não foi possível, no entanto, estabelecer uma associação entre as alterações metabólicas e os parâmetros antropométricos.

Alguns estudos realizados com crianças e adolescentes sugerem uma associação entre um maior perímetro da cintura e ocorrência de resistência à insulina^(11, 10) e embora outros estudos sejam conclusivos⁽¹¹⁾.

No presente estudo avaliamos o perímetro da cintura e a razão perímetro da cintura e estatura e verificamos que a maioria das crianças apresentava um percentil superior 50. Quando analisamos o PC/estatura comparativamente aos outros parâmetros antropométricos verificamos que 76% dos indivíduos tem um também um valor de IMC superior ao Pc50 enquanto os valores da estatura são inferiores ao Pc 50 para 71% das C/A. Pelo facto de dispormos de um pequeno tamanho de amostra não nos foi possível estabelecer associações com os diferentes parâmetros analisados, como seria desejável. A literatura refere que a lipodistrofia é uma complicação metabólica amplamente descrita nestes doentes após períodos relativamente curtos de tratamentos com TARG^(7, 42, 43). Esta condição pode estar associada a um risco aumentado de outras anomalias metabólicas e há fortes evidências que associam a acumulação de gordura visceral a doenças não transmissíveis como a síndrome metabólica, diabetes e DCV^(7, 42, 43). Ainda neste âmbito, estudos futuros seriam importantes para avaliar a distribuição da gordura

corporal utilizando outros parâmetros antropométricos⁽³²⁾, bioimpedância e DEXA^(7,44).

O perfil lipídico aponta para uma alta prevalência de dislipidemia, corroborando os resultados obtidos noutros estudos^(13, 19, 20). Do total dos indivíduos estudados 81% apresentavam hipetrigliceridemia, valores de TG superiores ao aceitável, e 43% apresentavam valores altos, 33% apresentaram os níveis elevados de colesterol total, 19% colesterol LDL elevado e 15% colesterol HDL baixo. Diversos estudos têm reportado uma alta prevalência de alterações metabólicas, condição particularmente preocupante nesta população única, dado que estes indivíduos têm exposição vitalícia à TARG, para além dos efeitos deletérios da inflamação crónica associada à infeção⁽¹⁹⁾. A dislipidemia e a resistência à insulina têm sido amplamente reportados em C/A com tratamento TARG e as diferenças observadas entre os estudos têm sido atribuídas às diferentes combinações de fármacos, duração do tratamento e ao estado de evolução da infeção^(6, 12, 45, 46). No entanto, poderão também contribuir para estas diferenças factores relacionados com a dieta, estilo de vida e factores socio económicos, daí o enorme interesse em concretizar um estudo multicêntrico.

No presente estudo foram analisados factores socio económicos e hábitos alimentares que podem estar relacionados com o perfil das alterações metabólicas observadas. Particularmente no que respeita à frequência de ingestão alimentar, verificamos um elevado consumo diário de produtos como os refrigerantes (30%), produtos de pastelaria (20%) e açúcar (45%). Estes alimentos são grandemente responsáveis pelo desenvolvimento de alterações do perfil lipídico, designadamente pela hipetrigliceridemia. Simultaneamente, verificamos uma elevada frequência de consumo de alimentos ricos em ácidos gordos saturados, ácidos gordos trans e

colesterol. Pelo menos uma vez por semana, 45% das C/A ingerem *fast food* (pizza, hamburger e cachorros), com valores similares para a ingestão de fritos e produtos de charcutaria. É do conhecimento geral que o consumo excessivo de alimentos deste grupo leva ao aparecimento de situações de dislipidemia, quer a nível da hipercolestolemia quer da hipertrigliceridemia, e suas complicações associadas.

Relativamente aos parâmetros imunológicos, os valores de CD4, para 90% dos indivíduos estudados, encontram-se dentro dos valores esperados, indicando que a infecção estava controlada com uma boa adesão à terapêutica. Pelo escasso número de indivíduos estudados, não foi possível estabelecer uma associação entre uma melhor adesão à terapia e maiores alterações metabólicas, já reportada noutros estudos ⁽¹²⁾. Também não foi possível estabelecer uma associação com o tipo de tratamento e o tipo de alterações metabólicas. Na amostra de estudo, 57% dos indivíduos estavam em tratamento prolongado com dois fármacos inibidores da protéase, tratamento que parece ter uma maior associação com a hipertrigliceridemia ^(3, 21).

Entre as principais limitações deste estudo, para além daquelas que são inerentes a um estudo transversal, destaca-se o tamanho reduzido da amostra. Por essa razão, não foi possível estabelecer associações entre as variáveis, nomeadamente entre o tipo e duração da TRAG, os dados clínicos, alterações metabólicas e os parâmetros antropométricos utilizados para avaliar o estado nutricional. Tratando-se de um estudo piloto restrito ao CPI/CHSJ, num período de tempo limitado, não foi possível abranger toda a população de C/A. A aplicação do protocolo a nível nacional permitiria concretizar tal objetivo. Por outro lado, na perspetiva de continuidade do estudo, e tendo em conta a lipodistrofia reportada nestes doentes, também se considera de grande importância avaliar a composição corporal através da

bioimpedância e das pregas cutâneas (tricipital, bicipital e subescapular), parâmetros que não foi possível avaliar no presente estudo.

6. Conclusões

Os resultados apontam para a existência de alterações do perfil metabólico, tendo sido observada uma elevada prevalência de dislipidemia.

A avaliação de determinantes do estilo de vida pela frequência da ingestão alimentar permitiu identificar hábitos alimentares cuja modificação poderia constituir uma medida preventiva para minimizar as complicações das alterações metabólicas identificadas nestes doentes.

Embora sendo este um estudo preliminar os resultados parecem apontar para a necessidade e a importância de intervir nos factores modificáveis do estilo de vida, incluindo a dieta e a prática de exercício físico, o que poderá contribuir para uma redução na progressão das alterações metabólicas e mitigar os seus efeitos na saúde e na qualidade de vida destes doentes. No entanto, são necessários outros estudos, nomeadamente para avaliar o impacto destas medidas no tratamento das crianças e adolescentes.

7. Agradecimentos

Agradecemos a colaboração da Doutora Camila Dias do Serviço de Bioestatística e Informática Médica da FMUP a elaboração da base de dados e a ajuda no tratamento estatístico dos resultados.

8. Referências bibliográficas

1. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *The Lancet*. 2014; 384 (9939): 258 – 271.
2. Naif HM. Pathogenesis of HIV Infection. *Infect Dis Rep*. 2013; 5(Suppl 1): 1-6.
3. Santiprabhob J, Tanchaweng S, Maturapat S, Maleesatharn A, Lermankul W, Sricharoenchai S, Wittawatmongkol O, Lapphra K, Phongsamart W, Chokephaibulkit KI. Metabolic Disorders in HIV-Infected Adolescents Receiving Protease Inhibitors. *BioMed Res Int*. 2017; 2017: 7481597.
4. Nou E, Lo J, Hadigan C, Grinspoon SK Pathophysiology and Management of Cardiovascular Disease in HIV-Infected Patients. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(7):598–610.
5. Quinn TC. HIV epidemiology and the effects of antiviral therapy on long-term consequences. *AIDS* 2008; 22(suppl 3): S7–S12.
6. Aldrovandi GM, Lindsey JC, Jacobson DL, Zadzilka A, Sheeran E, Moyer J, Borum P, Meyer WA, Hardin DS, Mulligan K. Morphologic and Metabolic Abnormalities in Vertically HIV infected Children and Youth *AIDS*. 2009; 23(6):661–672.
7. Finkelstein JL, Gala P, Rochford R, Glesby MJ, Mehta S. HIV/AIDS and lipodystrophy: Implications for clinical management in resource-limited settings. *J Int AIDS Society*. 2015; 18:19033.
8. Freitas P, Carvalho D, Souto S, Santos AC, Xerinda S, Marques R, Martinez E, Sarmiento A, Medina JL Impact of Lipodystrophy on the prevalence and components of metabolic syndrome in HIV-infected patients. *BMC Infect Dis*. 2011; 20(11): 246.
9. Non L, Escota GV, Powderly WG. HIV and its relationship to insulin resistance and lipid abnormalities. *Transl Res*. 2017; 183: 41-56.
10. Geffner M, Patel K, Miller TL, Hazra R, Sillio M, Van Dyke RB, Borkowsky W, Worrell C, DiMeglio LA, Jacobson DL. Factors associated with insulin resistance among children and adolescents perinatally infected with HIV-1 in the pediatric HIV/AIDS cohort study. *Horm Res Paediatr*. 2011; 76(6):386-91.
11. Blázquez D, Ramos-Amador JT, Saínez T, Mellado MJ, García-Ascaso M, De José MI, Rojo P, Navarro ML, Muñoz-Fernández MÁ, Saavedra J, Roa MA, Jiménez S, Beceiro J, Prieto L, Hortelano MG, González-Tomé MI. Lipid and glucose alterations in perinatally-acquired HIV-infected adolescents and young adults *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 119.
12. Dapena M, Jiménez B, Noguera-Julian A, Soler-Palacín P, Fortuny C, Lahoz R, Aracil FJ, Figueras C, de José MI. Metabolic disorders in vertically HIV-infected children: future adults at risk for cardiovascular disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012; 25(5-6): 529-35.

13. Tassiopoulos K, Williams PL, Seage GR, Crain M, Oleske J, Farley J; Association of hypercholesterolemia incidence with antiretroviral treatment, including protease inhibitors, among perinatally HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 ;47(5): 607-14
14. Barlow-Mosha L, Eckard AR, McComsey GA, Musoke PM. Metabolic complications and treatment of perinatally HIV-infected children and adolescents. *J Int AIDS Soc.* 2013;16: 18600.
15. Espiau M, Yeste D, Noguera-Julian A, González-Tomé MI, Falcón-Neyra L, Gavilán C, Navarro-Gómez ML, Mellado-Peña MJ, Gracia-Casanova M, Colino-Gil ME, Méndez M, Ciria Calavia LM, Fortuny C, Carrascosa A, Soler-Palacín Metabolic Syndrome in Children and Adolescents Living with HIV. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Jun;35(6): e171-6.
16. Higgins V, Adeli K. Pediatric. Metabolic Syndrome: pathophysiology and laboratory assessment. *EJIFCC.* 2017; 28(1): 25-42.
17. Titmuss AT and Srinivasan SS. Metabolic syndrome in children and adolescents: Old concepts in a young population. *J Paed Child Health* 2016; 52: 928–934.
18. Cerrato E, Calcagno A, D'Ascenzo F Biondi-Zoccai G, Mancone M, Grosso Marra W, Demarie D, Omedè P, Abbate A, Bonora S, DiNicolantonio JJ, Estrada V, Escaned J, Moretti C, Gaita F. Cardiovascular disease in HIV patients: from bench to bedside and backwards . *Open Heart.* 2015; 2:e000174.
19. Rhoads MP, Lanigan J, Smith CJ, Lyall EG J Effect of specific ART drugs on lipid changes and the need for lipid management in children with HIV. *Acquir Immune Defic Syndr.* 2011; 57(5):404-12.
20. Maseko TSB, Sakhile KS Masuku SKS. The Effect of HIV and Art on the Development of Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Metab* 2017; 8: 3.
21. Anuurad E, Bremer A, Berglund L. HIV Protease Inhibitors and Obesity *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010; 17(5): 478–485.
22. Menéndez-Arias L, Gago F. Antiviral agents: structural basis of action and rational design. *Subcell Biochem.* 2013; 68: 599-630.
23. Jain SS, Ramteke KB, Raparti GT, Kalra S. Pathogenesis and treatment of human immunodeficiency virus lipodystrophy Indian. *J Endocrinol Metab.* 2012; 16(Suppl1): S20–S26.
24. Kino T, Mirani M, Alesci S, Chrousos GP. AIDS-related lipodystrophy/insulin resistance syndrome. *Horm Metab Res.* 2003; 35(3):129–136.

25. Mallon PW, Unemori P, Sedwell R, Morey A, Rafferty M, Williams K, Chisholm D, Samaras K, Emery S, Kelleher A, Cooper DA, Carr A. In vivo, nucleoside reverse-transcriptase inhibitors alter expression of both mitochondrial and lipid metabolism genes in the absence of depletion of mitochondrial DNA. *J Infect Dis.* 2005; 191(10):1686-96.
26. Kalra S, Kalra B, Agrawal N, Unnikrishnan A. Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS. *Diabetol Metab Syndr.* 2011; 3: 1-7.
27. Sharma TS, Kinnamon DD, Duggan C, Weinberg GA, Furuta L, Bechard L, Nicchitta J, Gorbach SL, Miller TL. Changes in macronutrient intake among HIV-infected children between 1995 and 2004. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2): 384-91.
28. Viveiro C, Brito S, Moleiro P. Sobrepeso e obesidade pediátrica: a realidade Portuguesa. *Rev Port Saúde Pública.* 2016; 34(1): 30–37.
29. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics.* 2012; 128(suppl 5).
30. Tremeschin MH, Sartorelli DS, Cervi MC, Negrini BVM, Salomão RG Monteiro JP. Nutritional assessment and lipid profile in HIV-infected children and adolescents treated with highly active antiretroviral therapy *Rev Soc Bras Med Trop* 2011; 44(3):274-281.
31. Jacobson DL, Williams P, Tassiopoulos K, Melvin A, Hazra R, Farley J. Clinical management and follow-up of hypercholesterolemia among perinatally HIV-infected children enrolled in the PACTG 219C study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011; 57(5):413-20.
32. CHIVA (Children's HIV Association). Guidelines for Management of dyslipidaemia <https://www.chiva.org.uk/guidelines/management-dyslipid/>. Acedido a 22 de junho de 2018.
33. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organization Tech Rep Ser. 2003; 916:1-149.
34. Marfell-Jones MJ, Stewart A, de Ridder J. International standards for anthropometric assessment. 2012.
35. WHO child growth standards. World Health Organization. 2006. www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf
36. WHO child growth standards. World Health Organization. 2007. www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf.
37. Fernández JR, Brown MB, López-Alarcón M, Dawson JA, Guo F, Redden DT, Allison DB. Changes in pediatric waist circumference percentiles despite reported

pediatric weight stabilization in the United States. *Pediatr Obes.* 2017; 12(5): 347-355.

38. Sharma AK, Metzger DL, Daymont C, Hadjiyannakis S, C. Rodd CJ. LMS tables for waist-circumference and waist-height ratio Z-scores in children aged 5–19 y in NHANES III: association with cardio-metabolic risks. *Pediatric Research* 2015; 78 (6): 723-729.

39. QFA. Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade Medicina da Universidade do Porto. Questionário de frequência alimentar. <http://higiene.med.up.pt/freq.php>

40. NHLBI. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. 2012. https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/peds_guidelines_sum.pdf

41. CDC. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection — United States, 2014.

42. Leung VL, Glesby MJ. Pathogenesis and treatment of HIV lipohypertrophy. *Curr Opin Infect Dis.* 2011 ;24(1): 43-9.

43. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, Madureira AJ, Xerinda S, Martinez E, Pereira J, Sarmiento A, Medina JL. Central/peripheral fat mass ratio is associated with increased risk of hypertension in HIV -infected patients. *The J Clin Hypertens* 2012; 14(9): 593-600.

44. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, Mesquita J, Correia F, Xerinda S, Marques R, Martinez E, Sarmiento A, Medina JL. Assessment of body fat composition disturbances by bioimpedance analysis in HIV infected adults. *J Endocrinol Invest.* 2011; 34(10):e321-9.

45. European Paediatric Lipodystrophy Group. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS.* 2004; 18(10): 1443-1451.

46. Lo J, Hadigan C, Grinspoon SK. Pathophysiology and management of cardiovascular disease in patients with HIV *Diabetes & Endocrinology* 2016; 4(7): 598–610.