



Programa de Pós-Graduação em  
**Ciências da Saúde**  
Mestrado e Doutorado - UNISUL

**UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**HELENA CAETANO GONÇALVES E SILVA**

**COINFECÇÃO PELO ADENOVÍRUS 36 EM PESSOAS VIVENDO COM HIV E SUA  
REPERCUSSÃO NA LIPO-HIPERTROFIA E OBESIDADE**

**TUBARÃO**

**2019**

**HELENA CAETANO GONÇALVES E SILVA**

**COINFECÇÃO PELO ADENOVÍRUS 36 EM PESSOAS VIVENDO COM HIV E SUA  
REPERCUSSÃO NA LIPO-HIPERTROFIA E OBESIDADE**

**LINHA DE PESQUISA:** Investigação de Agravos à Saúde de Origem Infeciosa

Tese de Doutorado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Ciências  
da Saúde para obtenção do título de  
Doutora em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Fabiana Schuelter Trevisol, Dra.

Tubarão

2019



**UNISUL**

UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - DOUTORADO

Título da Tese

Coinfecção pelo adenovírus 36 em pessoas vivendo com HIV e sua repercussão na síndrome lipodistrófica.

**HELENA CAETANO GONÇALVES E SILVA**  
AUTOR

Aprovada pela Banca Avaliadora de Defesa da Tese em 28 de maio de 2019.

Doutora Fabiana Schuelter Trevisol (orientador) \_\_\_\_\_

Doutora Betina Hörner Schlindwein Meirelles (avaliador externo - UFSC) \_\_\_\_\_

Doutora Ione Jayce Ceola Schneider (avaliador externo - UFSC) *presente por videoconferência*

Doutora Aline Daiane Schlindwein (avaliador interno - PPGCS) \_\_\_\_\_

Doutora Gislaíne Tezza Rezin (avaliador interno - PPGCS) \_\_\_\_\_

*Professor Doutor Jefferson Traslert*

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - UNISUL

Silva, Helena Caetano Gonçalves e, 1979-  
S58 Coinfecção pelo adenovírus 36 em pessoas vivendo com HIV  
e sua repercussão na lipo-hipertrofia e obesidade / Helena  
Caetano Gonçalves e Silva; -- 2019.  
100 f. : il. color. ; 30 cm.

Orientadora : Profa. Dra. Fabiana Schuelter Trevisol.  
Tese (doutorado)–Universidade do Sul de Santa  
Catarina, Tubarão, 2019.  
Inclui bibliografias.

1. Adenovírus. 2. Coinfecção. 3. Lipodistrofia. 4. AIDS  
(Doença). 5. Obesidade. I. Trevisol, Fabiana Schuelter. II.  
Universidade do Sul de Santa Catarina – Doutorado em Ciências  
da Saúde. III. Título.

CDD (21. ed.) 616.92

Dedico aos meus pais, que me ensinaram desde pequena que o estudo seria o principal caminho para o meu crescimento.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à Deus, que sempre me deu força e me fez acreditar que seria possível atingir este objetivo, embora fossem muitas e grandes as barreiras.

Agradeço meu marido Raphael Zobot e Silva, que sempre esteve ao meu lado, compreendeu que era meu sonho, entendeu minhas ausências, impaciências e me escutou todas as vezes que precisava falar.

Agradeço aos meu pais, Ana Lúcia Caetano Gonçalves e Sebastião Gonçalves, que mesmo distantes, sem entender sobre o que fazia, sempre me deram o exemplo de estudo e abdicaram de muitas coisas, para que desde cedo pudesse ter acesso a boas escolas e me ensinaram que estudar era necessário.

Agradeço aos meus familiares, que sempre me incentivaram, me compreenderam nos momentos em que precisava falar das dificuldades e aliviar minhas angústias. Agradeço minha sogra, Ângela Maria Zobot e Silva, que sempre esteve presente para que eu pudesse executar algumas atividades do curso e cuidou dos meus filhos Luiza Gonçalves Zobot e Henrique Gonçalves Zobot, como se fossem dela.

Agradeço as minhas amigas e professores Adriana Elias, Maria Zélia Baldessar, Eliane Mazzuco, Thiago Sakae, aos companheiros de sala do trabalho, que estiveram ao meu lado me incentivando, acompanhando de perto minhas dificuldades e me oferecendo ajudas, e alternativas para que a finalização deste processo acontecesse com sucesso e me ajudaram na cedência de vários materiais.

Agradeço ao colega Jaime Fernandes, alunas Mikaella Machado de Jesus e a Dayana Gomes por comporem a equipe de atuação no Centro de Atendimento Especializado em Saúde (CAES) e deram condições para a coleta de dados.

Agradeço ao Secretário Municipal de Saúde de Tubarão, Daisson José Trevisol, pela cedência de materiais, pela oportunidade de realizar a pesquisa em um serviço de saúde da cidade.

Agradeço à Coordenação e professores da Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, pela atenção, carinho e apoio durante todos os momentos. Em especial a Silvane Cauz, pessoa que faz toda a diferença pela sua eficiência, prontidão e paciência.

Agradeço aos profissionais do CAES, que sempre me acolheram, incentivaram, replicavam por muitas vezes a minha fala, quando minha voz já não tinha mais força para convencer os indivíduos e tomavam a frente, me ajudando a mostrar a força da ciência para que pudéssemos realizar novas descobertas. Não tenho palavras para agradecer.

Agradeço à Universidade Federal de Santa Catarina, especialmente às professoras Ana Paula Pessoa Vilela e Maria Luiza Bazzo, do Laboratório de Biologia Molecular, Microbiologia e Sorologia, que me acolheram de forma singular e me ensinaram todos os passos da realização de exames que precisava aprender, como se fossem seus próprios alunos.

Agradeço à Universidade do Sul de Santa Catarina, a qual confio e que desde os meus dezessete anos, estudo e me dedico, que sempre com muito carinho me acolheu e que me fez acreditar que embora eu seja nova na área de pesquisa, poderíamos crescer juntas.

E com muito carinho e gratidão, agradeço imensamente à minha professora e orientadora, Dra. Fabiana Schuelter Trevisol, que sempre com muita tranquilidade, sabedoria e conhecimento, atenção e carinho, me deu todas as informações necessárias para que eu pudesse avançar nos meus estudos. Agradeço por confiar sua ideia a mim e por acreditar que eu poderia ser digna de executar. Meus sinceros agradecimentos.

Sonhos determinam o que voc? quer. A?o determina o que voc? conquista.  
(Aldo Novak)

## RESUMO

**Introdução:** O adenovírus 36 humano (Adv36) apresenta associação com a obesidade por alterar a composição corporal nos indivíduos infectados. Em populações específicas, como em pessoas que vivem com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), ainda não há evidências que possam confirmar a relação do Adv36 como uma das causas de lipo-hipertrofia e obesidade.

**Objetivos:** Verificar a associação entre a infecção viral por Adv36 e a presença de lipo-hipertrofia e obesidade em indivíduos infectados pelo HIV.

**Métodos:** Trata-se de um estudo caso-controle aninhado a estudo transversal que incluiu pessoas com HIV atendidos em um serviço especializado de saúde pública na Região Sul de Santa Catarina. Os indivíduos foram submetidos a entrevista, exames laboratoriais e antropometria para determinação de lipodistrofia e sua classificação, perfil nutricional, dados demográficos e clínicos. Em uma subamostra, foi coletado tecido adiposo para a investigação da presença do Adv36.

**Resultados:** Foram estudados 420 participantes na etapa transversal. A média de idade foi de  $43,8 \pm 11,7$  anos e 57,4% eram homens. A prevalência de lipodistrofia foi de 35,7%, sendo que 40,7% apresentavam lipoatrofia, 54,7% lipo-hipertrofia e 7% a forma mista. Na etapa de caso-controle, com subamostra de 100 participantes identificou-se a frequência de 11% de infecção pelo Adv36. Não houve associação estatisticamente significativa entre sobrepeso e presença do Adv36. Entre os indivíduos com e sem lipohipertrofia, quando comparada a presença de ADV36, obteve-se uma razão de chance de 0,305 (IC-0,08-1,13/ $p=0,065$ ). **Conclusão:** Houve associação entre lipo-hipertrofia e o sexo feminino, e com parâmetros de obesidade aferidos pelo índice de massa corporal, percentual de gordura, circunferência e cintura e razão cintura quadril. Houve tendência de associação entre lipo-hipertrofia e Adv36, e indivíduos infectados pelo Adv36 tiveram menores níveis de glicemia.

**Descritores:** Adenovírus humanos. Lipodistrofia. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. Obesidade.

## ABSTRACT

**Introduction:** The human adenovirus 36 (Adv36) is target of studies which affirm its association with obesity by altering the body composition in the infected individuals. In some specific populations, such as in individuals living with Human Immunodeficiency Virus (HIV), there is no evidence to confirm the relationship of Adv36 as a cause of *Lipodystrophy* and obesity yet.

**Objectives:** To verify the association between the viral infection by Adv36 and the presence of lipohypertrophy in HIV-infected individuals.

**Methods:** This is a cross-sectional case-control study which included people with HIV infection treated at a specialized public health service in the Southern Region of Santa Catarina. The participants were submitted to interview, laboratory tests and anthropometry to determine *lipodystrophy* and its classification, nutritional profile, in comparison to demographic and clinical variables. In a subsample, adipose tissue was collected to investigate the presence of Adv36. **Results:** A total of 420 participants were studied. The range age was  $43.8 \pm 11.7$  years and 57.4% were men. The prevalence of lipodystrophy was 35.7%, with 40.7% presenting lipoatrophy, 54.7% with lipohypertrophy and 7% with mixed form. In the control phase, with a subsample of 100 participants, a frequency of 11% of Adv36 infection was identified. It was not a statistically significant association between the presence and presence of Adv36, when comparing a presence of ADV36, it obtained a chance ratio of 0.305 (IC-0.08-1.13 /  $p = 0.065$ ). There was a tendency of association between lipohypertrophy and Adv36, and participants infected with Adv36 had lower blood glucose levels.

**Keywords:** Human adenovirus. Lipodystrophy. Acquired immunodeficiency syndrome. Obesity.

## LISTAS

Lista de abreviaturas

ABESO – Associação Brasileira para o estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica

Adv – Adenovírus

Adv36 – Adenovírus 36 humano

Adv-D – Adenovírus D

AGL – Ácidos graxos livres

Aids – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida do Inglês *Acquired Immunodeficiency Syndrome*

AMUREL – Associação dos Municípios da Região de Laguna

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AZT – Zidovudina

CAES – Centro de Atendimento Especializado em Saúde

CCR5 – Receptor  $\beta$ -quimiocina 5

CDC – Centro de Controle de Doenças do inglês *Centers for Disease Control and Prevention*

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CXCR4 – Receptor  $\beta$ -quimiocina 4

DCNT – Doenças crônicas não transmissíveis

DCV – Doenças cardiovasculares

DEXA – absorciometria por raios X de dupla energia do Inglês *dual energy X-ray absorptiometry*

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DNAmt – Ácido desoxirribonucleico mitocondrial

DST – Doença Sexualmente Transmissível

E4orf1 – *Stable Expression of Adenoviral E4orf1 Gene*

ELISA – Ensaio de imunoabsorção enzimática do Inglês *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*

EUA – Estados Unidos da América

FDA – Administração de alimentos e medicamentos do Inglês *Food Drug Administration*

FedEx – *Federal Express Brasil*

FN KB – Fator nuclear Kapa B

G – Grupo

GALT – Tecido linfoide associado ao trato gastrointestinal do inglês *Gut Associated Lymphoid Tissue*

GLUT – Transportador de glicose do Inglês *Glucose transporter*

gp 41 – glicoproteína 41

gp120 – glicoproteína 120

GRU – Guia de Recolhimento da União

HAART – Terapia antirretroviral potente do Inglês *Highly Active Antiretroviral Therapy*

HDL – Lipoproteína de alta densidade do Inglês *High Density Lipoproteins*

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana do Inglês *Human Immunodeficiency Virus*

HSH – Homens que fazem sexo com homens

HTLV-III – Vírus T linfotrópico humano do Inglês *Human T-lymphotropic virus type III*

IF – Inibidores de Fusão

II – Inibidores da integrase

IL – Interleucina

IMC – Índice de Massa Corporal

IP – Inibidores da Protease

ITRN – Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos

ITRNN - Inibidores da transcriptase reversa análogos de não nucleosídeos

LB – Linfócitos B

LDL – Lipoproteína de baixa densidade do Inglês *Low Density Lipoproteins*

LT – LinfócitosT

MCP-1 – Proteína quimiotática de monócitos do Inglês *Monocyte chemoattractant protein-1*

MS – Ministério da Saúde

p – valor de p

p24 – proteína 24

PAI – Inibidor da ativação do plasminogênio-

PCR – Reação em Cadeia de Polimerase do Inglês *Polymerase Chain Reaction*

PI3K – *Phosphatidylinositol biphosphate 3-kinase*  
PMMA – Polimetilmetacrilato  
PPGCS – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
RCQ – Razão cintura quadril  
RNA – Ácido ribonucleico  
Rpm – Rotações por minuto  
SISgor – vírus da imunodeficiência símia – gorilas  
SLHIV – Síndrome Lipodistrófica do HIV  
SMAM-1 – Adenovírus aviário  
SNA – Teste de neutralização do soro  
SNC – Sistema nervoso central  
START – *Strategic Timing of Antitroviral Treatment*  
SUS – Sistema Único de Saúde  
tampão PBS – Tampão fosfato-salino  
TARV – Terapia Antirretroviral  
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
TNF – Fator de necrose tumoral  
UNAIDS – Joint United Nations Program on HIV/aids  
UNISUL – Universidade do Sul de Santa Catarina  
USA – United States of América  
%G – Percentual de gordura

#### Lista de figuras

Figura 1 – Estrutura do vírus HIV. ....	21
Figura 2 – Ciclo de replicação do vírus HIV. ....	22
Figura 3 – Estrutura do Adenovírus 36.....	35
Figura 4 – Mecanismo de infecção pelo Adv36.....	40
Figura 5 – Influência do Adv36 na fisiopatologia da obesidade. ....	41
Figura 6 – Fluxograma de coleta de dados – Etapa I.....	50
Figura 7 – Fluxograma de coleta de dados – Etapa II.....	52

#### Lista de quadros

<b>Quadro 1 – Variáveis em estudo.</b> ....	<b>57</b>
---	-----------

Lista de tabelas

Tabela 1 – Comparação dos indivíduos com e sem lipo-hipertrofia com relação as variáveis demográficas e clínicas (n=420).....	63
Tabela 2 – Distribuição dos valores de medida central e dispersão do perfil lipídico e glicêmico dos participantes e sua associação com a presença ou não de lipo-hipertrofia. ....	64
Tabela 3 – Descrição dos participantes com presença do Adv36 em tecido adiposo. ....	64
Tabela 4 – Comparação entre infectados e não infectados pelo Adv36 com relação a lipo-hipertrofia e perfil nutricional (n=100). ....	65
Tabela 5 – Distribuição dos níveis do lipidograma e glicemia em medidas de tendência central e dispersão em relação a presença ou não de Adv36 (n=100). ....	66

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	17
1.1 REFERENCIAL TEÓRICO .....	19
<b>1.1.1 A História da aids .....</b>	<b>19</b>
<b>1.1.2 Epidemiologia do HIV.....</b>	<b>19</b>
<b>1.1.3 Estrutura viral do HIV.....</b>	<b>20</b>
<b>1.1.4 Replicação do HIV .....</b>	<b>22</b>
<b>1.1.5 Fisiopatologia do HIV.....</b>	<b>23</b>
<b>1.1.6 Uso de terapia antirretroviral .....</b>	<b>25</b>
<b>1.1.7 Síndrome lipodistrófica do HIV e obesidade .....</b>	<b>27</b>
<b>1.1.8 Obesidade e as alterações corporais no HIV .....</b>	<b>30</b>
<b>1.1.9 Adenovírus.....</b>	<b>34</b>
1.1.9.1 Caracterização .....	34
1.1.9.2 Tipos de adenovírus .....	35
1.1.9.3 Adenovírus 36 .....	37
2. OBJETIVOS .....	43
2.1 OBJETIVO GERAL .....	43
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	43
3. MÉTODOS .....	44
3.1 TIPO DE ESTUDO .....	44
3.2 POPULAÇÃO, LOCAL TEMPO E AMOSTRA.....	44
<b>3.2.1. Amostra.....</b>	<b>45</b>
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	45
3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	46
3.5 COLETA DE DADOS .....	46
<b>3.5.1 Coleta de dados – Etapa I (Estudo transversal) .....</b>	<b>46</b>
<b>3.5.2 Coleta de dados – Etapa II (caso-controle) .....</b>	<b>51</b>
<b>3.5.3. Descrição da Realização do procedimento de Coleta de Tecido Adiposo .....</b>	<b>52</b>
3.6 ENCAMINHAMENTO DAS AMOSTRAS PARA IDENTIFICAÇÃO DO ADV36... 54	
3.7 TESTES E TÉCNICAS.....	54
<b>3.7.1 Análise de tecido adiposo .....</b>	<b>54</b>

3.8 VARIÁVEIS .....	56
3.9 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS .....	58
3.10 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA .....	59
4. RESULTADOS .....	60
5. DISCUSSÃO .....	66
6. CONCLUSÃO.....	71
6.1 PERSPECTIVAS FUTURAS .....	71
REFERÊNCIAS.....	74
ANEXOS.....	89

## 1. INTRODUÇÃO

O adenovírus 36 humano (Adv36) é alvo de estudos que afirmam sua forte associação com a obesidade por alterar a composição corporal em indivíduos infectados<sup>1,2</sup>. Em populações específicas, como em indivíduos que vivem com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), não há evidências de que o Adv36 também induza obesidade ou alteração na composição corporal, necessitando de estudos nesta parcela da população<sup>3</sup>. Pessoas que vivem com HIV têm apresentado alteração na distribuição da gordura corporal sem que a fisiopatologia para este fenômeno seja claramente compreendida, o que aventa a hipótese de a coinfeção HIV/Adv36 ser uma causa plausível.

O HIV é o vírus precursor para o desenvolvimento da síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), que constitui importante problema de saúde pública devido ao número de casos notificados na últimas décadas, ao impacto social e econômico nos países atingidos devido à doença e suas complicações<sup>4,5</sup>. Segundo dados da *Joint United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS)*, a estimativa mundial de pessoas vivendo com HIV em 2016 era de 36,7 milhões entre adultos e crianças. No mundo, 21,7 milhões de indivíduos estão em tratamento antirretroviral<sup>6</sup>. Mais da metade de todas as pessoas que vivem com HIV no mundo (59%) têm acesso ao tratamento antirretroviral o que reduziu consideravelmente as taxas de mortalidade desde o início da epidemia<sup>7</sup>.

O início do tratamento com a *highly active antiretroviral therapy (HAART)* ou terapia antirretroviral potente (TARV), a partir da década de 1990, aumentou consideravelmente a sobrevida e a qualidade de vida dos indivíduos que vivem com HIV. O aumento da expectativa de vida também depende do tratamento regular e adesão adequada, hábitos de vida saudável e monitoramento das reações adversas, falha virológica/imunológica e presença de comorbidades<sup>8,9</sup>. O acesso à terapia antirretroviral foi ampliada em 2016 com o objetivo de chegar a 30 milhões de indivíduos em tratamento até 2020 no mundo, e incluir não somente quem desenvolveu a doença (aids), mas quem está infectado pelo HIV<sup>6</sup>.

Um dos efeitos adversos importantes na utilização dos antirretrovirais é a síndrome lipodistrófica do HIV<sup>10</sup>. A síndrome lipodistrófia inclui a redistribuição anormal da gordura corpórea (lipodistrofia) e alterações metabólicas com aumento

dos níveis de triglicerídios e colesterol total, e fração de lipoproteína de baixa densidade (LDL), redução dos níveis do colesterol fração lipoproteína de alta intensidade (HDL) e resistência à insulina<sup>10</sup>. O desenvolvimento da lipodistrofia diminui a qualidade de vida dos indivíduos pelo impacto psicossocial negativo, pela estigmatização da aparência física, o que compromete a adesão e leva ao abandono do tratamento<sup>11</sup>. A lipodistrofia é caracterizada pela adiposidade visceral e acúmulo de gordura abdominal subcutânea, emagrecimento periférico e por alterações metabólicas<sup>12</sup>. Apesar da associação entre lipodistrofia e tratamento antirretroviral, há casos de indivíduos que vivem com HIV e que apresentam alterações na redistribuição de gordura corporal, apesar de não estarem em tratamento farmacológico com antirretrovirais<sup>13,14</sup>.

A ciência tem buscado outras causas para explicar a lipodistrofia em indivíduos infectados pelo HIV, uma vez que a fisiopatologia da síndrome ainda não está elucidada. A partir dos estudos sobre a capacidade do Adv36 causar obesidade e alterações metabólicas em indivíduos não infectados pelo HIV<sup>1</sup>, surge a hipótese de que ele poderia contribuir para as manifestações da síndrome lipodistrófica em indivíduos coinfectados pelo HIV. Estudos clínicos e pré-clínicos demonstraram que o Adv36 tem a capacidade de aumentar o acúmulo de lipídeos nos adipócitos dos organismos infectados<sup>8,9,15</sup>.

A hipótese do presente estudo é de que indivíduos com lipo-hipertrofia tenham sido expostos ao Adv36, o que aumentaria as chances da ocorrência de acúmulo de gordura corporal em comparação aos não expostos. Não há na literatura científica nenhum estudo investigando a frequência de coinfeção do HIV e Adv36, e sua relação com a lipo-hipertrofia e obesidade. Estudo prévio conduzido por Atkinson (dados não publicados), encontrou 50% de Adv36 em amostras de tecido adiposo provenientes de indivíduos infectados pelo HIV. Portanto, destaca-se o ineditismo e a originalidade do tema e pergunta de pesquisa que norteiam esta tese.

O estudo concentra-se em identificar a exposição ao Adv36 em indivíduos com HIV e sua relação com lipo-hipertrofia e obesidade. A importância da realização do estudo está pautada no ineditismo desta investigação no Brasil e no mundo, cujos resultados podem ajudar a explicar a fisiopatologia da síndrome lipodistrófica do HIV. Além de apontar possíveis alternativas para prevenção futura, como uma vacina anti-Adv36 ou novos tratamentos, possibilidades estas já em estudo<sup>11,16</sup>. Desta forma, tem-

se como pergunta de pesquisa : Existe a coinfeção pelo Adv36 em indivíduos vivendo com HIV e qual a sua repercussão na lipo-hipertrofia e obesidade?

## 1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

### 1.1.1 A História da aids

A aids surgiu no início da década de 1980<sup>7</sup>. Ao se estudar os casos de aids a fim de estabelecer sua causalidade, verificou-se que homens que faziam sexo com homens e usuários de drogas ilícitas injetáveis eram um padrão comum entre os acometidos, o que gerou a hipótese de um agente etiológico de origem viral<sup>17</sup>.

Em 1983, o HIV foi isolado entre indivíduos com aids pelos pesquisadores Luc Montaigner na França e Robert Gallo nos Estados Unidos da América (EUA), recebendo os nomes de *Lymphadenopathy Associated Virus* ou Vírus Associado a Linfadenopatia (LAV) e *Human T-Lymphotropic Virus* ou Vírus T-Linfotrópico Humano tipo III (HTLV-III), respectivamente. Posteriormente, em 1986 um comitê internacional denominou o HIV como causador da aids<sup>18,19</sup>.

### 1.1.2 Epidemiologia do HIV

O HIV/aids é considerado pelo Programa das Nações Unidas como uma pandemia que gerou importante impacto na saúde pública mundial<sup>20,21</sup>. Estima-se que no mundo haja mais de 36,9 milhões de indivíduos vivendo com HIV<sup>22</sup>. Ao final de 2017, verificou-se que ocorreram 1,8 milhões de casos novos de infecção pelo HIV e um milhão de mortes ao ano relacionadas a aids no mundo<sup>23</sup>.

As principais vias de transmissão do HIV são a sexual, sanguínea, através de transfusões de sangue e hemoderivados ou uso de drogas injetáveis, e perinatal, quando o vírus é transmitido de mãe para filho durante a gestação, no momento do parto ou pelo aleitamento materno. Pode ocorrer também a transmissão ocupacional, por acidente de trabalho, em profissionais da área da saúde, por ferimentos perfurocortantes contaminados<sup>24</sup>. No mundo, mais de 90% dos casos de aids ocorreram por transmissão sexual entre indivíduos com 13 anos de idade ou mais<sup>24</sup>.

No Brasil, o primeiro caso de aids foi identificado em São Paulo, em 1982<sup>22</sup>. Desde esta data a junho de 2017, foram notificados no país 882.810 casos de aids e

identificados 303.353 óbitos cuja causa básica foi aids. Do total de casos de aids notificados até a presente data no país 65% ocorreram no sexo masculino. Há tendência de aumento na proporção de casos de aids em homens que fazem sexo com homens (HSH) nos últimos dez anos, que era de 35,3% em 2006 para 45,4% em 2015<sup>25</sup>. Globalmente, homens procuram menos os serviços de saúde para realizar o teste de triagem diagnóstica para a infecção pelo HIV. Dos homens que realizaram o diagnóstico, menos da metade estão em tratamento quando comparados às mulheres. A meta é atingir 30 milhões de indivíduos em tratamento em 2020<sup>25</sup>.

De acordo com o Ministério da Saúde (MS), no Brasil, quando estratifica-se as faixas etárias, percebe-se que houve aumento dos casos de HIV/aids entre adolescentes e adultos jovens: de 2006 a 2015, a taxa de detecção de casos entre 15 a 19 anos quase que triplicou (de 2,4 para 6,9 casos por 100 mil habitantes) e entre os jovens de 20 a 24 anos, a taxa mais do que dobrou (de 15,9 para 33,1 casos por 100 mil habitantes)<sup>6,22,25</sup>.

### **1.1.3 Estrutura viral do HIV**

O HIV é um retrovírus citopático e não-oncogênico, com genoma de ácido ribonucleico (RNA), da família *Retroviridae* e subfamília *Lentivirinae*<sup>26</sup>. O vírus possui uma camada mais externa e um envelope, que contém lipídeos e proteínas. Neste envelope, são encontradas duas proteínas virais, a glicoproteína 120 (gp120), que é mais externa e responsável pela ligação do vírus com a célula hospedeira, e a glicoproteína 41 (gp41), que atravessa o envelope viral<sup>22</sup>. Sua estrutura contém o capsídeo viral, que é constituído pela proteína 24 (p24), que possui duas fitas de RNA no genoma viral, e as enzimas transcriptase reversa, integrase e protease. A estrutura do HIV pode ser visualizada na Figura 1.

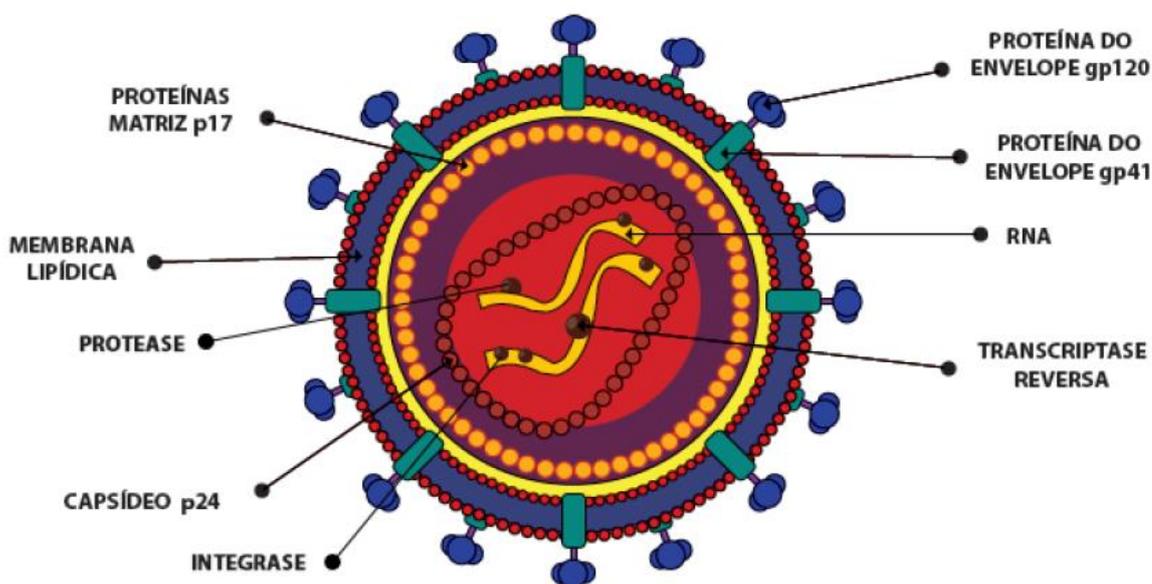


Figura 1 – Estrutura do vírus HIV.

Fonte : Ministério da Saúde, 2015.

Há dois tipos de HIV circulantes pelo mundo, o HIV tipo 1 e o tipo 2, embora a maior prevalência seja do HIV-1<sup>27</sup>. O HIV-2 é de difícil transmissão, menos virulento e menos agressivo quando comparado ao HIV-1. O HIV-2 é endêmico na África Ocidental, já o HIV-1 possui ampla distribuição mundial, sendo responsável pela pandemia registrada atualmente<sup>28</sup>.

Pela análise filogenética é possível afirmar que existiram eventos independentes que geraram três grupos de HIV: o grupo *major* (M), *outlier* (O), não-M non-O (N)<sup>29</sup>. Os grupos M e N foram originados de chimpanzés, mas o grupo O pode ter sido originado de gorilas pelo vírus da imunodeficiência símia – gorilas (SIVgor), no Zaire<sup>30</sup>. O primeiro caso de infecção pelo HIV-1 (grupo M) entre humanos foi documentado em 1956. Em 2009, um novo grupo foi designado, denominado grupo P<sup>21</sup>. O HIV-1 tem 70-90% da sua sequência identificada no mundo. Entre os subtipos do HIV-1, o subtipo C é o mais prevalente no mundo, responsável por 52% das infecções, embora seja menos virulento e com progressão da doença em menor velocidade quando comparada ao vírus do subtipo B<sup>27</sup>.

Sabe-se que o HIV-1 está disseminado no mundo inteiro e é o responsável pela grande maioria dos casos de aids, embora a distribuição dos respectivos subtipos seja heterogênea e varie conforme a região geográfica<sup>31</sup>. O subtipo B, por exemplo, é encontrado na Europa e nas Américas, mas apresenta uma frequência menor na

África e na Ásia, onde os subtipos A, C, D e E são predominantes<sup>31</sup>. No Brasil, estudos indicam que o subtipo B é o mais prevalente na maioria das regiões geográficas, seguido pelos subtipos F e C, com poucos casos identificados dos subtipos A e D. A região sul do país tem se caracterizado pela maior frequência do subtipo C, principalmente no estado do Rio Grande do Sul<sup>32,33</sup>.

#### 1.1.4 Replicação do HIV

O HIV, através de suas glicoproteínas de superfície, adere a célula hospedeira e introduz seu material genético no citoplasma da célula. A reação de fusão do HIV é iniciada pela ligação sequencial do receptor da gp120, primeiro ao CD4 e depois a um receptor específico de quimiocina chamados de co-receptor de quimiocina 5 (CCR5) ou receptor de quimiocina 4 (CXCR4). A enzima viral transcriptase reversa transforma a dupla fita de RNA viral em ácido desoxirribonucleico (DNA) pró-viral, que migra até o núcleo da célula hospedeira unindo-se ao seu material genético, pela ação da enzima integrase. Ocorre o processo de transcrição, pelo qual se formam novas moléculas de RNA viral, as quais migram até o citoplasma e, por ação da enzima viral protease, se unem aos demais componentes virais, havendo a formação de um novo HIV, como mostra a Figura 2<sup>32</sup>.

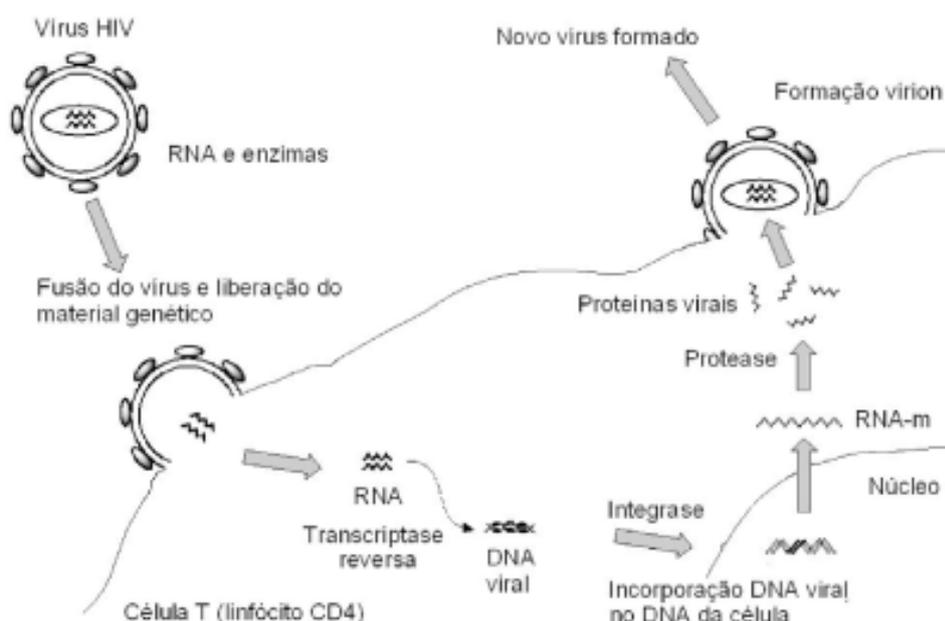


Figura 2 – Ciclo de replicação do vírus HIV.

Fonte: Cunico, Gomes, Vellasco Junior<sup>34</sup>.

### 1.1.5 Fisiopatologia do HIV

A pessoa que vive com HIV apresenta declínio da viremia e diminuição transitória dos linfócitos T CD4. A infecção humana pelo HIV leva à imunodeficiência progressiva pela destruição e disfunção das células do sistema imune como os linfócitos T e B, monócitos, macrófagos, células *natural killer*, neutrófilos e células dendríticas<sup>35</sup>. A fase de latência clínica ou infecção assintomática é caracterizada pelo nível constante de viremia e de grande número de linfócitos T CD4 infectados. A redução progressiva nos níveis de linfócitos T CD4 leva à imunodeficiência, que possibilita a ocorrência de infecções oportunistas e neoplasias, condições definidoras da aids<sup>36</sup>, conforme critérios estabelecidos pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC)<sup>37</sup>. A doença clínica sintomática, com redução de linfócitos T CD4, elevação da carga viral plasmática, presença de infecções oportunistas ou neoplásicas, é definida como Aids, que pode resultar em óbito. Observa-se ainda, que 50 a 70% das pessoas que vivem com HIV desenvolvem linfadenopatia de forma generalizada persistente e indolor nesta fase.

A infecção aguda pelo HIV ocorre nas primeiras semanas, quando o vírus está sendo replicado nos macrófagos de forma abundante. Nesta fase, tem-se a carga viral elevada e níveis decrescentes de linfócitos, em especial os linfócitos T CD4, uma vez que estes são utilizados para a replicação viral<sup>38</sup>. Na fase aguda, ocorre uma resposta inflamatória como resultado do aparecimento de diversos marcadores plasmáticos de fase aguda (alfa 1 anti-tripsina e amiloide A) e liberação de um grande número de citocinas inflamatórias comandadas pelo interferon-alfa e interleucina (IL), paralelo ao aumento expressivo da carga viral plasmática<sup>36</sup>.

Embora as células dendríticas da submucosa intestinal sejam as primeiras a produzir grande quantidade de citocinas, com a evolução da infecção, inúmeras outras células passam a produzi-las (monócitos, macrófagos, células *natural killer* e células T). Assim, desencadeando uma resposta anti-HIV cuja eficácia costuma ser baixa em razão da ativação imune excessiva e da perda importante de linfócitos T CD4<sup>39</sup>.

Essa alteração da imunidade local facilita a disseminação do HIV para a circulação sanguínea e contribui para o processo de disfunção e ativação imune que caracteriza a evolução da doença. A ativação dos linfócitos T CD8 citotóxicos ocorre precocemente, após a infecção pelo HIV e sua atividade antiviral modula a evolução da doença, correlacionando-se com redução da carga viral e lenta progressão clínica. Apesar da carga viral plasmática apresentar redução significativa após a fase de

infecção aguda, a ativação imune persiste no estágio crônico da doença<sup>40</sup>. Na fase crônica, notam-se níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF), IL-1, IL-6, elevação da proteína C reativa e dímero D, havendo também aumento da produção e da destruição de linfócitos T CD4 e linfócitos B. Não obstante, há uma alteração da arquitetura do tecido linfóide associado ao trato gastrointestinal (GALT) e dos linfonodos, com importante deposição de colágeno<sup>39</sup>. Reitera-se que a ativação dos linfócitos T CD4 e CD8 é recorrente e está associada tanto à presença do HIV, quanto a de outros fatores comuns em indivíduos vivendo com HIV/aids, fato também evidenciado em outras doenças infecciosas<sup>24</sup>.

Durante o desenvolvimento da doença, na fase de latência clínica, o exame clínico, em geral, apresenta-se dentro dos parâmetros de normalidade, mas pode ocorrer linfadenopatia que persiste após infecção aguda. Esta alteração generalizada e persistente é frequente<sup>24</sup>. Seu diagnóstico está associado ao desenvolvimento de doenças proliferativas e tuberculose ganglionar. Alterações em exames laboratoriais de rotina são um achado frequente. A plaquetopenia, embora sem repercussão clínica está presente na maioria dos casos. A anemia (normocítica e normocrômica) e leucopenia leves podem estar presentes<sup>41</sup>. Enquanto a contagem de linfócitos T CD4 permanece acima de 350 células/mm<sup>3</sup>, os episódios infecciosos mais frequentes são geralmente bacterianos, como as infecções respiratórias ou mesmo tuberculose, incluindo a forma pulmonar cavitária<sup>20</sup>.

A partir da progressão da infecção pelo HIV, o desenvolvimento de infecções atípicas, como resposta tardia a antibioticoterapia e/ou reativação de infecções antigas começam a ser observadas. Alguns sintomas constitucionais (febre baixa, perda ponderal de peso, sudorese noturna, fadiga), diarreia crônica, cefaleia, alterações neurológicas, infecções bacterianas (pneumonia, sinusite, bronquite) e lesões orais, como a leucoplasia oral pilosa, tornam-se mais frequentes, além de manifestações do herpes zoster. Nesse período, já é possível encontrar diminuição na contagem de linfócitos T CD4 situada entre 200 e 300 células/mm<sup>3</sup> <sup>20,21</sup>.

Um marcador clínico importante de imunodepressão grave é a candidíase oral, que pode estar associada ao subsequente desenvolvimento de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Diarreia crônica e febre de origem indeterminada, bem como leucoplasia oral pilosa, também são preditores de evolução para aids<sup>24</sup>. Diante da ausência do diagnóstico e tratamento precoce ou em tempo, o desfecho da aids é o óbito, decorrente destas doenças oportunistas ou neoplásicas, no curso natural da

doença. Mas, como alternativa de evolução destas doenças e da própria aids, a TARV pode mudar este cenário<sup>42</sup>.

### 1.1.6 Uso de terapia antirretroviral

No início da epidemia de aids não havia tratamento farmacológico efetivo no combate a replicação viral<sup>9</sup>. A introdução da terapia antirretroviral foi iniciada pela monoterapia com zidovudina (AZT), de 1994 a 1996, pelo Programa Nacional de Combate à Aids<sup>43</sup>. O Brasil foi o primeiro país a ofertar de forma gratuita os antirretrovirais pelo Sistema Único de Saúde (SUS), a partir de 1996<sup>43,44</sup>.

A política de acesso ao tratamento antirretroviral tem como referência a Lei nº 9.313/1996, que estabelece a distribuição gratuita pelo SUS de medicamentos a todos os doentes de aids<sup>24</sup> e consolidou-se com a associação de dois medicamentos como padrão terapêutico. O primeiro antirretroviral a ser lançado foi o AZT, que foi lançado em 1987, sob o nome comercial de Retrovir®, pelo laboratório GlaxoSmithKline. Depois vieram a didanosina (Videx®) em 1991 e a zalcitabina (Hivid®) em 1992<sup>42</sup>. Mas, apenas em 2007, o Governo Brasileiro licenciou compulsoriamente a produção local de TARV<sup>43</sup> e em 2016 ampliou o acesso de medicamentos a portadores do HIV<sup>45</sup>.

O tratamento com antirretrovirais, independentemente do número de linfócitos T CD4, baseia-se em resultados recentes da pesquisa *Strategic Timing of Antirtroviral Treatment* (START) – que significa Momento Estratégico de Tratamento Antirretroviral, que mostrou que o risco de desenvolver doença grave ou morte foi reduzido em 53% no grupo de tratamento precoce, em comparação com os do grupo de tratamento tardio<sup>43,46</sup>. Com o uso da TARV, há condições favoráveis para a reconstituição imune, manutenção da contagem de linfócitos T CD4 acima de 500 células/mm<sup>3</sup> e carga viral indetectável<sup>46</sup>. A partir disso, as indivíduos infectados pelo HIV atingem expectativa de vida semelhante a da população não infectada<sup>30,47</sup> e não há progressão da doença<sup>48,49</sup>. O tratamento antirretroviral precoce reduziu a transmissão do HIV em 96%<sup>50</sup>.

Com o desenvolvimento da TARV e seu amplo acesso no Brasil a partir de 1996, o perfil epidemiológico da infecção pelo HIV, que ocasionava doença aguda e com sobrevida reduzida, passou a ser o de doença crônica, tornando os indivíduos infectados em risco de desenvolver doenças não transmissíveis, em particular as

cardiovasculares. Além disso, o tratamento reverteu os efeitos imunossupressores inerentes à história natural da doença<sup>21,51</sup>.

Cada classe de medicamentos antirretrovirais atua em diferentes etapas do ciclo de replicação do HIV. A TARV está dividida atualmente em cinco classes medicamentosas<sup>52,53</sup>. São elas:

- Os inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleotídeos (ITRN), que atuam na enzima transcriptase reversa, incorporando-se a cadeia de DNA viral, tornando essa cadeia defeituosa e impedindo que o vírus se reproduza. Exemplos: abacavir, didanosina, estavudina, lamivudina, tenofovir, zidovudina e a combinação lamivudina/zidovudina;

- Os inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleotídeos (ITRNN), que bloqueiam diretamente a ação da enzima, sua multiplicação e o desenvolvimento da disseminação viral no organismo. Exemplos: efavirenz, nevirapina e etravirina;

- Os inibidores de protease (IP), atuam na enzima protease, bloqueando sua ação e impedindo a produção de novos vírus<sup>34</sup>. Exemplos: atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e tipranavir;

- Os inibidores de fusão (IF), que impedem a entrada do vírus na célula, impedindo sua reprodução. Exemplo: enfuvirtida.

- Os inibidores da integrase (II) bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA humano. Assim, inibem a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células. Exemplo: raltegravir<sup>53</sup>.

A implementação do tratamento contribuiu para a redução da mortalidade, relevante aumento da sobrevida, diminuição da carga viral plasmática e melhora da qualidade de vida. Bem como, a prevenção da transmissão vertical da doença, com queda significativa dos episódios de doenças oportunistas no decorrer da sobrevida com a doença<sup>44,54,55</sup>.

Embora a TARV seja uma estratégia farmacológica para reconstituição imune em indivíduos com HIV, ela pode apresentar efeitos adversos agudos e tardios<sup>56</sup>. Os efeitos agudos incluem desde cefaleias, febre, náuseas, diarreia e cansaço, *rash* cutâneo, agitação, insônia, causando algumas vezes desconforto e mal-estar. As alterações tardias incluem alterações metabólicas, manifestações hepáticas e renais, resistência insulínica, síndrome metabólica ou morfológicas, como lipodistrofia e, em

consequência das anormalidades, maior risco de doenças cardiovasculares (DVC)<sup>57,58</sup>. Esses efeitos adversos são atribuídos a toxicidade do tratamento antirretroviral e resultantes da ação inflamatória do HIV somado aos fatores individuais e genéticos, assim como a idade e hábitos de estilo de vida<sup>53</sup>. Os indivíduos infectados pelo HIV têm maior risco de desenvolvimento destas reações adversas, quando comparados a indivíduos com a mesma idade não infectados<sup>59,60</sup>.

As manifestações clínicas dos efeitos adversos podem incluir fadiga severa, perda de peso, cardiomiopatia, hiperlactatemia, alterações no metabolismo das gorduras, acidose láctica, entre outras<sup>11,61</sup>. Há ainda as mudanças na redistribuição da gordura corporal, que podem ser seguidas de alterações metabólicas. Estas últimas são denominadas de síndrome lipodistrófica do HIV (SLHIV)<sup>8,61</sup>.

### **1.1.7 Síndrome lipodistrófica do HIV e obesidade**

A SLHIV foi descrita oficialmente em 1997 pelo *Food and Drug Administration* (FDA), órgão norte-americano regulador da liberação e do uso de medicamentos<sup>62,63</sup>. Ela é caracterizada por alterações morfológicas na distribuição de gordura corporal e/ou alterações metabólicas de lipídeos e carboidratos, incluindo dislipidemia, resistência à insulina, e hiperglicemia ou diabetes. Além de alterações ósseas, como osteopenia, osteonecrose e osteoporose e, mais raramente, acidose láctica, alterações estas que podem levar os indivíduos ao óbito<sup>64-66</sup>. O desenvolvimento dos sinais físicos da lipodistrofia é geralmente progressivo em um período de 18 a 24 meses, aumentando em gravidade e estabilizando-se, em média, após dois anos<sup>6</sup>.

A lipodistrofia é caracterizada pela redistribuição da gordura corporal em indivíduos que vivem com HIV e pode ser classificada em três categorias: a lipo-hipertrofia, a lipoatrofia e a forma mista<sup>67</sup>. A lipo-hipertrofia é caracterizada pelo acúmulo de gordura na região abdominal, dorso cervical e nas mamas. A lipoatrofia ou atrofia periférica se refere a perda de tecido adiposo subcutâneo na face, glúteos, membros inferiores e superiores, podendo apresentar proeminência dos vasos sanguíneos<sup>13</sup>. A forma mista é a associação da lipo-hipertrofia com a lipoatrofia<sup>3,52</sup>.

A definição de síndrome lipodistrófica é dada através da presença dos componentes de dislipidemia e/ou alterações glicêmicas e lipodistrofia<sup>43</sup>.

O diagnóstico de lipodistrofia é realizado com a aferição de medidas objetivas<sup>13,51</sup> associada a dados subjetivos. As medidas objetivas são determinadas por aferição de aumento ou diminuição da gordura corporal, com uso de metragem de circunferências e dobras cutâneas<sup>13,68</sup>. Todas essas alterações também podem ser notadas pelo próprio indivíduo (autopercepção), amigos, familiares ou profissionais de saúde, gerando dados subjetivos. Na prática clínica, estas alterações presentes, têm repercussão estética, psicológica, social e laboral; fato este, que interfere na adesão ao tratamento<sup>35,69</sup>.

Até o momento não existe um consenso ou método de referência para o diagnóstico de lipodistrofia associada ao HIV. Os pesquisadores utilizam diferentes métodos para a definição de caso, o que implica em variações nas taxas de prevalência, que variam de 18 a 83%<sup>70</sup>. Critérios objetivos, com valores normativos para o diagnóstico da lipodistrofia associada ao HIV ainda não foram determinados. O diagnóstico é realizado por métodos que incluem a autoavaliação do paciente, avaliação médica, medidas antropométricas e exames de imagem como a ultrassonografia, a absorciometria de raios-X de dupla energia (DEXA -*dual energy X-ray absorptiometry*), a tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética. Os exames de imagem apresentam alto custo e difícil acesso para indivíduos da rede pública, inviabilizando seu uso como método diagnóstico no atendimento clínico<sup>3,9,71,72</sup>.

O MS indica a utilização do método do autorrelato com confirmação médica para o diagnóstico da lipodistrofia associada ao HIV<sup>24</sup>. A presença de lipodistrofia é estabelecida quando o médico e o paciente concordarem com o aspecto de alteração na distribuição da gordura corporal. A utilização desse método justifica-se devido à falta de uma caracterização consensual da lipodistrofia<sup>67</sup>.

A antropometria é um dos métodos utilizados para caracterizar e estimar a composição corporal dos indivíduos<sup>73</sup>. Este método consiste na análise das medidas de estatura, massa corporal, diâmetros ósseos, perímetros corporais e espessura de dobras cutâneas. Sua aplicação possibilita maior facilidade na prática clínica e menor custo sendo reprodutível em grandes populações<sup>74-76</sup>. O uso de indicadores antropométricos de gordura corporal, como os somatórios de espessura de dobras cutâneas para o cálculo do percentual de gordura, o índice de massa corporal (IMC), a razão cintura/quadril (RCQ), têm sido utilizados nos indivíduos que vivem com HIV no auxílio do diagnóstico da lipodistrofia<sup>66,71,77</sup>.

Atualmente não existe um consenso sobre o tratamento padrão para a síndrome lipodistrófica do HIV. O tratamento instituído é dependente do quadro clínico, classes de antirretrovirais em uso e tempo de uso da medicação, presença de sinais e sintomas, e presença de um ou mais fatores de risco cardiovasculares<sup>52</sup>. Opções terapêuticas estão sendo utilizadas com o objetivo de reduzir as alterações decorrentes da SLHIV. Algumas das opções terapêuticas são as mudanças no estilo de vida (prática de atividade física, cessação do tabagismo e do etilismo, orientação nutricional), tratamento farmacológico, tratamento cirúrgico, assim como a modificação no esquema terapêutico da TARV, sendo sempre avaliada a relação risco/benefício<sup>12,22,78,79</sup>.

Os procedimentos cirúrgicos indicados no tratamento da lipodistrofia incluem: tratamento cirúrgico da região dorsocervical e submandibular, por lipoaspiração; tratamento cirúrgico da parede abdominal anterior e/ou dorso, por lipoaspiração; tratamento cirúrgico da hipertrofia mamária; tratamento cirúrgico da ginecomastia ou pseudoginecomastia; tratamento cirúrgico da lipoatrofia glútea pela técnica de lipoenxertia; tratamento cirúrgico da lipoatrofia glútea por meio do implante de prótese associado ou não a lipoenxertia ou polimetilmetacrilato; tratamento cirúrgico da lipoatrofia facial por meio de lipoenxertia; tratamento cirúrgico da lipoatrofia facial por meio de preenchimento facial com polimetilmetacrilato<sup>22,24</sup>.

As mudanças na forma do corpo e na aparência decorrentes da lipodistrofia nas indivíduos que vivem com HIV que utilizam a TARV geram impacto psicossocial negativo, tais como baixa autoestima, isolamento social e depressão, afetando sua qualidade de vida, podendo, ainda, limitar a adesão ao tratamento<sup>80-82</sup>.

Indivíduos com HIV e lipodistrofia, em especial com lipo-hipertrofia, apresentam mudanças metabólicas importantes associadas a repercussões cardiovasculares<sup>41</sup>. Envolve desde infarto agudo do miocárdio, isquemia cerebral e necessidade de intervenções médicas como angioplastias e endarterectomia, com uma incidência de 3,5 casos para 1.000 indivíduos ano no mundo. Nem sempre esses eventos são fatais<sup>38</sup>. Aproximadamente um terço das indivíduos que vivem com HIV, nos Estados Unidos, apresenta síndrome metabólica, o que aumenta em duas vezes a chance de um evento cardiovascular como infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico<sup>83</sup>.

A patogênese da lipodistrofia em indivíduos que vivem com HIV é multifatorial e ainda não está totalmente esclarecida. Provavelmente é resultado da interação entre

a TARV, a infecção pelo vírus, os fatores genéticos e o estilo de vida do indivíduo<sup>77,84</sup>. Está estabelecida, na literatura científica, a associação entre a lipodistrofia em indivíduos que vivem com HIV e em uso de TARV, principalmente quando são utilizados os IP e INNTR<sup>38,84,85</sup>. Evidências apontam que os INNTR desencadeiam lesão e/ou disfunção mitocondrial nos adipócitos, de forma que o DNA mitocondrial sofre alterações a partir da enzima DNA polimerase. Dentre os efeitos adversos causados pela disfunção mitocondrial, estão a acidose láctica, neuropatias periféricas, miopatias, esteatose hepática, hipergonadismo, diabetes, anemia e lipoatrofia<sup>9</sup>. Os IP prejudicam a diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos, levando a apoptose nos tecidos subcutâneos, ou seja, quem faz uso de IP, apresenta uma redução na expressão de fatores de transcrição na adipogênese, podendo ainda gerar resistência insulínica. Ambos aumentam a secreção de citocinas inflamatórias e redução da adiponectina<sup>86,87</sup>.

Embora a lipodistrofia pareça ser mais comum entre os usuários de TARV, alguns estudos evidenciaram casos de indivíduos infectados pelo HIV e sem uso de TARV que apresentaram mudanças na composição da gordura corporal desde a infecção pelo HIV<sup>13,14,88</sup>. Isso demonstra que a fisiopatologia desta síndrome não está totalmente elucidada e permite elencar a hipótese de que a coinfeção pelo Adv36 possa ser um dos fatores causais para as alterações que envolvem a distribuição da gordura corporal<sup>89</sup>.

### **1.1.8 Obesidade e as alterações corporais no HIV**

Entende-se por transição epidemiológica as mudanças ocorridas no tempo nos padrões de morte, morbidade e invalidez que caracterizam uma população específica e que, em geral, ocorrem em conjunto com outras transformações demográficas, sociais e econômicas. Na população geral ela ocorreu pelo controle de doenças infecciosas e aumento de doenças crônicas não transmissíveis e causas externas, com diminuição das taxas de fecundidade e natalidade, culminando no achatamento das pirâmides etárias, maior expectativa de idade e aumento da população idoso.

No mesmo sentido, entre pessoas que vivem com HIV, houve uma transição epidemiológica na epidemia da aids. Na última década houve mudanças no perfil antropométrico das indivíduos que vivem com HIV/aids.<sup>1,2</sup> No início da epidemia, antes da introdução da TARV, os indivíduos infectados apresentavam caquexia e inúmeras

infecções oportunistas<sup>41</sup>, o que afetava diretamente seu estado nutricional<sup>3</sup>. O estado de emaciamento (síndrome de *wasting*) era uma das principais formas de manifestação da doença, que em geral dependia da idade do paciente e do tempo de infecção pelo HIV<sup>4,13</sup>. A literatura destaca uma mudança deste perfil, sendo encontradas indivíduos vivendo com HIV com sobrepeso e obesidade<sup>60</sup>, com acúmulo do tecido adiposo na região abdominal/dorsal associado com as alterações metabólicas e DCV<sup>3,52</sup>.

Em especial a lipo-hipertrofia desperta atenção pelas repercussões sistêmicas e sua associação com a obesidade, que é considerada um grande problema na saúde pública mundial nas últimas décadas<sup>90</sup>. A obesidade tem sido motivo de preocupação entre profissionais de saúde e entre indivíduos que vivem com HIV que percebem as alterações corporais, principalmente com o aumento de gordura corporal em algumas partes do corpo. A lipo-hipertrofia é um tipo de obesidade, que é considerada uma doença crônica<sup>91</sup> e um fator de risco para o surgimento de outras doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). A obesidade e/ou alterações de composição corporal trazem riscos ao indivíduo como diabetes melitus tipo 2, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia, e aumentam estes riscos a partir de um IMC de 25,0 kg/m<sup>2,92,93</sup>.

Estima-se que em 2030 a concentração de indivíduos obesos no mundo poderá ser de 3,38 bilhões<sup>94</sup>. De 1980 a 2014, a prevalência de obesidade dobrou no mundo e na última década aumentou de forma significativa, de maneira que a prevalência de obesos dobrou entre os adultos e triplicou entre as crianças<sup>22,91</sup>. Essas mudanças caracterizam a transição epidemiológica, pois, mostra alterações no padrão de morbidade e mortalidade em populações específicas, juntamente com outras transformações demográficas, sociais e econômicas. As principais características da transição epidemiológica são substituição das doenças transmissíveis por doenças não-transmissíveis e causas externas; deslocamento da carga de morbi-mortalidade dos grupos mais jovens aos grupos mais idosos; e transformação de uma situação em que predomina a mortalidade para outra na qual a morbidade é dominante <sup>46</sup>.

O apetite e o desejo de comer são determinados pela integração de dois sistemas neurais ao nível central, nomeadamente o sistema homeostático e o sistema hedônico. O sistema homeostático é controlado diretamente pelo balanço energético e por todas as suas vias de sinalização. Desta forma, uma queda nos níveis de energia estimula o centro de fome do cérebro e quando os níveis de energia se equilibram, o centro de saciedade é estimulado<sup>95</sup>.

A gênese da obesidade é objeto de muitos estudos<sup>58</sup>. Supõe-se que o consumo de alimentos e o sedentarismo são os principais fatores relacionados as causas da obesidade, embora seja considerada multifatorial, pode ser classificada em nove grupos: neural, endócrina, farmacológica, nutricional, ambiental, sazonal, genética, idiopática ou de origem viral. Nos últimos anos, estudos experimentais em animais vêm mostrando que infecções por diversos patógenos podem ter associação com sobrepeso ou obesidade<sup>52</sup> e a obesidade de causa viral tem despertado interesse recente dos pesquisadores<sup>96</sup>.

Considerando que a lipo-hipertrofia é sinônimo de acúmulo de gordura corporal (especialmente central e visceral), pode-se relacioná-la ao processo de sobrepeso e obesidade<sup>97</sup>. O tecido adiposo é composto de adipócitos, pré-adipócitos, fibroblastos, células endoteliais, leucócitos, monócitos e macrófagos. Este tecido é considerado patogênico quando a adiposidade corporal, isolada ou associada a efeitos deletérios, está relacionada a alterações metabólicas. Há duas variedades de tecido adiposo, com distribuição, estrutura, fisiologia e patologia diferentes: tecido adiposo comum, amarelo ou unilocular, cujas células, quando completamente desenvolvidas, contêm apenas uma gotícula de gordura, que ocupa todo o citoplasma; e tecido adiposo pardo ou multilocular, formado por células que apresentam numerosas gotículas de gordura e muitas mitocôndrias<sup>98</sup>.

Este tecido possui várias funções, entre elas: armazenamento de energia, regulação hormonal dos sistemas homeostáticos, termogênese e proteção de impacto contra as vísceras. Tem uma importante função endócrina, pois secreta uma variedade de proteínas sintetizadas e liberadas pelos adipócitos, denominadas adipocinas. As adipocinas têm diferentes funções como regulação de apetite e balanço energético, imunidade, sensibilidade à insulina, angiogênese, inflamação e resposta de fase aguda, manutenção da pressão sanguínea e metabolismo de lipídeos. Dentre as adipocinas mais conhecidas e estudadas no ambiente científico estão a leptina, adiponectina e resistina. A unidade funcional das adipocinas ainda não está totalmente esclarecida cientificamente, porém, pode-se afirmar que muitas dessas adipocinas são ligadas à imunidade e inflamação<sup>99</sup>.

Entre os mecanismos fisiopatológicos propostos para explicar a obesidade estão o processo de inflamação crônica de baixa intensidade<sup>100</sup>, que ocorre em resposta ao aumento da adiposidade corporal em áreas específicas de acordo com o sexo do indivíduo. E a partir deste processo inflamatório, o corpo secreta mediadores

inflamatórios e humorais, que podem favorecer o aumento da pressão arterial sistêmica e resistência insulínica, elevando as chances de complicações<sup>101</sup>. É conhecido que a obesidade é um fator de risco para diabetes mellitus e DCV. O risco aumentado de DCV foi descrito entre obesos e lipo-hipertrofiados na população geral, mas também em adultos infectados pelo HIV, o que desperta a relação entre obesidade e lipodistrofia<sup>52</sup>.

A instalação do processo inflamatório no tecido adiposo é proporcional ao aumento da adiposidade corporal. Quanto maior a infiltração de macrófagos em relação ao tamanho dos adipócitos, maior a produção de citocinas pró-inflamatórias e proteína quimiotática de monócitos (MCP-1), conhecidas como proteínas da fase aguda da inflamação. Reitera-se que tanto os macrófagos quanto os adipócitos hipertrofiados secretam citocinas<sup>102</sup>.

No tecido adiposo, quando há adipócitos hipertrofiados, há compressão da vascularização entre os adipócitos, o que reduz a chegada de oxigênio. Em consequência da hipóxia, há um estímulo à produção de citocinas pró-inflamatórias com o objetivo de aumentar a angiogênese e o melhorar o fluxo sanguíneo. Ocorre a infiltração de macrófagos com liberação das citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$ , IL-6, resistina, proteína C reativa, inibidor da ativação do plasminogênio-1 (PAI-1), leptina, desencadeando o processo inflamatório, e conseqüentemente a liberação de leucócitos<sup>101,103</sup>.

A produção de adipócitos ocorre em qualquer estágio da vida, aumentando tanto em tamanho (hiperplasia) quanto em número de adipócitos (hipertrofia). Sabe-se que há diferenciação nas células adiposas de acordo com o compartimento do tecido adiposo, ou seja, a localização dos adipócitos influencia a característica dos adipócitos<sup>104-106</sup>. Quanto maior o número de adipócitos, maior a produção de citocinas pró-inflamatórias e proteínas da fase aguda, a MCP-1. A IL-6 e a leptina são adipocinas inflamatórias que estão presentes em grande concentração em amostras de sangue entre indivíduos com obesidade mórbida<sup>106</sup>.

A obesidade é uma doença multifatorial<sup>101</sup> e diversos fatores podem estar envolvidos no seu desenvolvimento, tal como a quantidade de células adiposas, alterações no sistema nervoso central (SNC)<sup>95</sup>, bem como alteração na síntese ou receptores da leptina. Ainda, o ganho de peso corporal pode estar relacionado a fatores genéticos que são transmitidos através das gerações levando a alterações metabólicas e desencadeando a obesidade<sup>107</sup>. Outro determinante para ganho de

peso excessivo é o comportamento alimentar, que geralmente caracteriza-se pela alta ingestão de gordura animal, açúcar e alimentos refinados, associado ao baixo consumo de fibras, vegetais e carboidratos complexos<sup>108</sup>.

Micro-organismos como *Helicobacter pilory*, *Selenomonas noxia*, *Chlamydomphila pneumoniae* e vírus herpes 2, foram considerados possíveis promotores da obesidade. Contudo, o adenovírus vem se destacando pelo seu maior potencial de associação com a obesidade como mostram estudos realizados desde 1990<sup>52,53</sup>.

Existem cinco vírus animais e três vírus humanos que estão documentados como causadores de obesidade. Os vírus obesigênicos incluem vírus da cinomose, vírus 7 Rous associado, vírus da doença de Borna e adenovírus aviário (SMAM -1). Embora a maioria das infecções conhecidas atualmente possa causar obesidade por lesões no SNC, a infecção por adenovírus Adv36 afeta diretamente o tecido adiposo. O Adv36 foi descoberto na Índia, atua nos adipócitos e é considerado o único vírus animal que atua na obesidade humana, podendo não só levar a obesidade, como alterar perfil glicêmico independente da obesidade<sup>109</sup>. Os adenovírus humanos Adv36, Adv37 e Adv5 estimulam a maturação de pré-adipócitos em adipócitos maduros<sup>107</sup>.

### **1.1.9 Adenovírus**

#### **1.1.9.1 Caracterização**

Os adenovírus pertencem à família *Adenoviridae*, conforme a taxonomia do Comitê Internacional de Taxonomia Viral. Ele é filogeneticamente distinto em cinco grupos: *Mastadenovírus*, *Aviadenovírus*, *Siadenovírus*, *Atadenovírus* e *Fihadenovírus*. O adenovírus humano pertence ao gênero *Mastadenovirus*, que infectam mamíferos<sup>110,111</sup>.

O adenovírus é um vírus de 60-90 nm de diâmetro (Figura 3). Apresenta forma icosaédrica e é composto de uma cápsula proteica constituída por 252 capsômeros (240 são hexágonos e 12 pentágonos) que representam 87% do peso e um núcleo que contém o genoma de DNA viral com quatro proteínas internas: uma proteína terminal, que serve para a replicação viral; duas proteínas básicas denominadas como V e VII para estabilização do DNA e a proteína Mu, proteína com função transativadora<sup>52,111</sup>.

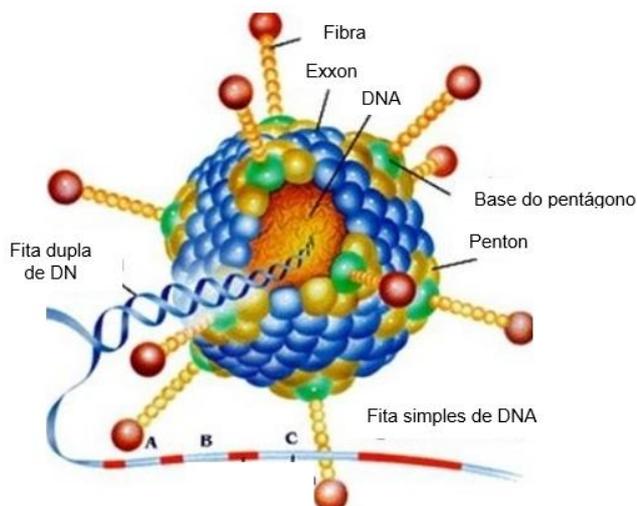


Figura 3 – Estrutura do Adenovírus 36.

Fonte: Okynawa Institute of Science Technology Graduate University, <sup>112</sup>.

Todos os genomas adenovirais humanos têm uma mesma organização geral. O genoma consiste numa única molécula linear de DNA de cadeia dupla com repetições terminais invertidas curtas em cada extremidade. O cromossomo viral tem cinco unidades de transcrição precoces (E1A, E1B, E2, E3 e E4), que estão envolvidas na regulação da replicação do DNA. As proteínas tardias (L1-L5), produtos da tradução de RNA tardio, constituem proteínas estruturais do capsídeo, caracterizando vários tipos de adenovírus.

#### 1.1.9.2 Tipos de adenovírus

Foram identificados 51 tipos de adenovírus (Adv1-Adv51)<sup>113</sup>, os quais foram organizados e agrupados em sete espécies: A a F, baseados na propriedade de hemoaglutinação, com 49 sorotipos. Eles diferem em termos de tropismo e patogenicidade, e são comumente associados à infecções respiratórias, oculares, urinárias e gastrointestinais. A caracterização da estrutura molecular do adenovírus é necessária para identificação do seu tipo específico<sup>114</sup>.

Cada sorotipo de adenovírus tem uma associação com o desenvolvimento de doença viral. Os genótipos 40, 41 e raramente o 38, estão associados com gastroenterite aguda. Os sorotipos 1 a 11 e 19, são as causas primárias de

conjuntivites foliculares não específicas. A ceratoconjuntivite epidêmica é frequentemente causada pelos sorotipos 8, 19 e 37 do grupo Adv-D<sup>115</sup>. As infecções causadas pelo sorotipo 7, especificamente os sorotipos 7h e 7i, se associam com maior severidade e maior probabilidade a infecções com sequelas pulmonares graves<sup>114</sup>. Especificamente os sorotipos 1, 7, 8, 19 e 21 de adenovírus estão associados a enfermidades graves com alta mortalidade. Os problemas respiratórios e gastrointestinais são os mais frequentes<sup>116,117</sup>, embora também possam desencadear enfermidades de ordem neurológica, cardíaca, urinária, oculares e em praticamente todo o organismo humano<sup>110</sup>.

O adenovírus é altamente eficiente na infecção da célula hospedeira e geração de novos vírus. Possui tropismo celular por células mesenquimáticas, epitélio pulmonar e epitélio intestinal. Em média, um ciclo de replicação viral ocorre dentro de 20 a 24 horas. A entrada do vírus na célula hospedeira é mediada por um mecanismo de endocitose através de um receptor específico do vírus. Mais de 85% dos vírus que alcançam a membrana celular entram pelo mesmo meio receptor. Após a entrada pelo receptor, o segundo mecanismo é ativado e a efetivação da entrada é dada por reconhecimento da sequência arginina-glicina-aspartato dos cinco polipeptídeos III da base do pentágono. A mutação desta sequência enfraquece a eficiência da entrada do vírus<sup>87</sup>. O adenovírus possui uma capacidade infectiva nas células em qualquer fase do ciclo celular, é um vírus versátil no que se refere a sua replicação, possui facilidade de produção e titulação em laboratório<sup>115</sup>.

O efeito adipogênico dos adenovírus vem sendo estudado desde 1990, quando se observou que o SMAM-1<sup>102</sup> causava adiposidade tanto em frangos infectados experimentalmente quanto naquelas que compartilhavam a mesma gaiola<sup>118</sup>. Identificou-se oito tipos de obesidade induzidas por viroses que foram evidenciadas em animais, especificamente em camundongos e galinhas. Dos tipos de adenovírus identificados, o Adv36 e o SMAM-1 são os que apresentaram maiores características adipogênicas.

O adenovírus é facilmente transmitido pelas vias fecal, oral, sexual e através de objetos contaminados. Possui alta afinidade pelo tecido adiposo e seu DNA está relacionado com a presença de gordura corporal. Os mecanismos fisiopatológicos que envolvem o Adv36 e a obesidade permanecem não totalmente esclarecidos, embora muito já se saiba sobre sua fisiopatologia<sup>11</sup>.

### 1.1.9.3 Adenovírus 36

O Adv36 faz parte do grupo de adenovírus e apresenta as mesmas características de todo o grupo. O diagnóstico do adenovírus é feito pela presença do DNA viral no tecido adiposo através de reação em cadeia de polimerase (PCR), cultura celular ou ainda pela presença de anticorpos neutralizantes, por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA)<sup>119,120</sup> como realizado no estudo de Tosh<sup>121</sup>. Foi isolado pela primeira vez em 1978 na Alemanha, numa amostra de fezes de uma menina de seis anos de idade que sofria de diabetes e enterite<sup>62</sup>.

Embora o Adv36 seja estudado por ser adipogênico<sup>122,123</sup>, foi o vírus SMAM-1, identificado como um vírus aviário através de estudo na Índia<sup>2</sup>, que mostrou atuar diretamente nos adipócitos. Em animais, foram utilizados quatro espécies para avaliação do vírus com fator de desenvolvimento de obesidade: frangos, ratos<sup>124</sup>, camundongos e macacos. Mais tarde, estudos em modelos animais estabeleceram a relação causal das infecções pelo SMAM-1 e Adv36 com a obesidade, uma vez que não é eticamente permitido realizar estudos de inoculação viral (exposição proposital) em seres humanos<sup>125-127</sup>. A possibilidade de um vírus estar associado à obesidade em seres humanos foi inicialmente considerada em 1997 por Dhurandhar e colaboradores, que conduziram um estudo pioneiro ligando um vírus à obesidade<sup>128</sup>.

O Adv36 está associada à adipogênese exagerada na cultura celular e ao desenvolvimento da obesidade<sup>129,130</sup>. As alterações causadas pelo Adv36 especificamente em seres humanos<sup>131,132,133</sup> demonstram principalmente depósitos maciços de tecido adiposo especialmente no abdômen e tórax<sup>134</sup>. Embora seja estudado como um agente infeccioso implicado na obesidade por mais de uma década, a sequência completa do genoma e sua análise ainda não são relatadas. Sabe-se que seu genoma tem alta estabilidade, o que é de grande utilidade para fins diagnósticos, desenvolvimento de vacinas e terapias farmacológicas<sup>135</sup>.

Estudo realizado para determinar a prevalência de anticorpos Adv36 em adultos obesos e não obesos, nas Universidades de Wisconsin, Madison, Napoles e Flórida- EUA, apontou que entre os estudados, a prevalência de anticorpos anti-Adv36 era de 30% em obesos e 11% em não obesos, e se observou que paradoxalmente os níveis de triglicerídeos e colesterol eram menores em indivíduos infectados<sup>1</sup>. Estudos em animais demonstram resultados muito similares<sup>1,59,136</sup>. Estudos com grupos

específicos, como crianças, observou-se também maior prevalência de infecção pelo Adv36 entre indivíduos com sobrepeso e obesidade<sup>132,137,138</sup>.

Estudo de Trovato mostrou que 43% do total dos indivíduos estudados, europeus, tinham anticorpos anti-Adv36 presentes e evidenciou forte associação entre o Adv36 e obesidade<sup>139</sup>. Estudo realizado por Atkinson na Coreia, percebeu que o Adv36 induz a obesidade por um efeito direto em um gene chamado de E4orf1 viral (gene do adenovírus), que atua em enzimas lipogênicas em adipócitos hospedeiros e demonstra que a prevalência Adv36 é de 30% em adultos obesos<sup>119</sup>.

Estudo que investigou a associação entre Adv36 e obesidade em 1.179 adolescentes tchecos, mostrou que a infecção por Adv36 está também associada à obesidade e excesso de peso, aumento da massa gorda e diminuição do nível de glicose sanguínea<sup>140</sup>. Apesar de ser adipogênico, estudos são consistentes no achado de que o Adv36 reduz significativamente a concentração de colesterol e triglicerídeos comparados a controles não infectados<sup>52,128</sup>.

As alterações metabólicas nem sempre são consistentes em todos os componentes do sangue e tecido adiposo, pode haver alteração isolada, como mostra o estudo de Karamese, com alteração apenas na leptina<sup>141</sup>. O Adv36 neutraliza o efeito de perda de peso por meio de exercício físico e mantém o estado inflamatório crônico, embora o controle glicêmico seja melhorado pelo exercício sinérgico devido ao aumento da atividade mitocondrial no fígado<sup>124,120</sup>.

O Adv36 acelera a diferenciação e proliferação de pré-adipócitos em adipócitos e aumenta a concentração de conteúdo lipídico dentro das células de gordura<sup>135</sup>. Neste mecanismo, há ativação de uma enzima não-dependente de insulina que aumenta a absorção de glicose pela célula, ou seja, melhora a sensibilidade da insulina, principalmente nos pré-adipócitos, o que aumenta o acúmulo de gordura e a diferenciação destas células em adipócitos, além possibilitar o aumento de tamanho e de número de células adiposas<sup>62,123,142,143</sup>.

Independente do Adv36, a obesidade apresenta um processo de inflamação crônica, entretanto, o Adv36 também causa esta inflamação, aumentando os níveis de marcadores inflamatórios como MCP-1, que ativa o fator nuclear Kapa B (NF-KB)<sup>144</sup>, e induz a infiltração de macrófagos em adipócitos, desta forma altera o metabolismo lipídico. O NF-KB é um fator de transcrição envolvido no controle de expressão de diversos genes ligados à resposta inflamatória. Dentre os marcadores, elevados níveis de IL-6 e proteína C reativa são observados em indivíduos obesos e

esses marcadores de inflamação podem prever ganho de peso em adultos de meia-idade<sup>145</sup>.

O mecanismo responsável pelo aumento da adiposidade são mediados pela alterações genéticas de várias enzimas e fatores de transcrição do vírus. O mecanismo indutor de obesidade, especificamente em seres humanos, aponta a presença de glicerol-3-fosfato desidrogenase, um marcador de diferenciação de adipócitos, aumentada em 3T3-L1 (pré-adipócitos) e células humanas infectadas por Adv36<sup>132</sup>.

O Adv36 pode causar obesidade agindo em distintas vias: 1) aumento do acúmulo de lipídios, via leptina e adiponectina<sup>146</sup>; 2) manutenção da inflamação crônica no tecido adiposo via ativação de macrófagos alternativamente<sup>143</sup>; 3) aumento da captação de glicose pelo transportador de glicose 1 (GLUT1) e transportador de glicose 4 (GLUT4)<sup>147</sup>. Aparentemente, a ativação dos transportadores de glicose GLUT1 e GLUT4<sup>137,146</sup> parece ser o principal mecanismo da obesidade relacionada à Adv36, realizada pelo seu gene E4orf1. Este mecanismo molecular da absorção da glicose é explicado pelos receptores da via Ras/PI3K do adipócito<sup>148</sup>, que possui papel fisiológico importante na sobrevivência celular<sup>149</sup>. Nos adipócitos, o esterol, que faz a ligação com a proteína E4orf1, facilita a entrada através da Via Ras e capta a glicose para dentro da célula, o que resulta em aumento nos níveis de elemento regulador de esterol e da proteína sintase de ligação dos ácidos gordos<sup>61</sup>. Esse efeito leva a uma diminuição nos níveis de glicose no sangue<sup>150,151</sup>, através da absorção de glicose e melhora a hiperglicemia, sem reduzir a adiposidade<sup>147</sup>.

Identificou-se que o E4orf1 é "suficiente" para regular a absorção de glicose<sup>147</sup>, independente da ação da insulina. O aumento da absorção de glicose pode contribuir para o melhor controle glicêmico, fato encontrado em animais e seres humanos infectados com Adv36<sup>148,152</sup>. Este processo é induzido pelo E4orf1<sup>119</sup>, que tem um efeito direto nas enzimas lipogênicas e na síntese de ácidos graxos. Este gene ainda potencializa a via de sinalização da insulina, ou seja, mantém a sensibilidade aumentada da insulina<sup>152</sup>. Estudos *in vivo* e *in vitro* mostraram que a proteína E4orf1 viral media o efeito Adv36, incluindo seu potencial adipogênico. A infecção Adv36 deve, portanto, ser considerada como um possível fator de risco para a obesidade<sup>58</sup>. Conseqüentemente, a proteína E4orf1 oferece um excelente modelo para o desenvolvimento de drogas antidiabéticas<sup>118,124,135,153,154</sup>.

Embora se tenha observado alterações no mecanismo de várias células corporais, o Adv36 não foi observado no hipotálamo ou em outras regiões do cérebro quando estudado, ou seja, não há evidências de lesão no SNC<sup>155,156</sup>. Mas a nível periférico, o vírus causa uma redução da secreção da leptina e elevada sensibilidade a glicose<sup>146</sup>.

Sabe-se que o Adv36 tem uma relação com a obesidade<sup>10,61,157,158</sup> e que não há interação entre os adenovírus no mesmo grupo, ou seja, há uma baixa reatividade cruzada entre o Adv36 e outros adenovírus em virtude da neutralização soro clássica. As possíveis explicações apontam associações de obesidade com citocinas e marcadores de inflamação. Outra teoria ainda estuda o adenovírus como um agente que provoca estresse oxidativo que culmina na adiposidade<sup>126</sup>.

Identificou-se também a ampla diferenciação entre o Adv36 de outros adenovírus de seres humanos, o que aponta de forma mais contundente sua relação com o tecido adiposo<sup>135</sup>. A Figura 4 mostra o mecanismo de infecção pelo Adv36. A identificação do vírus é dada pelo DNA<sup>95</sup> e pela presença dos anticorpos neutralizantes no soro ou tecido adiposo<sup>1</sup>.

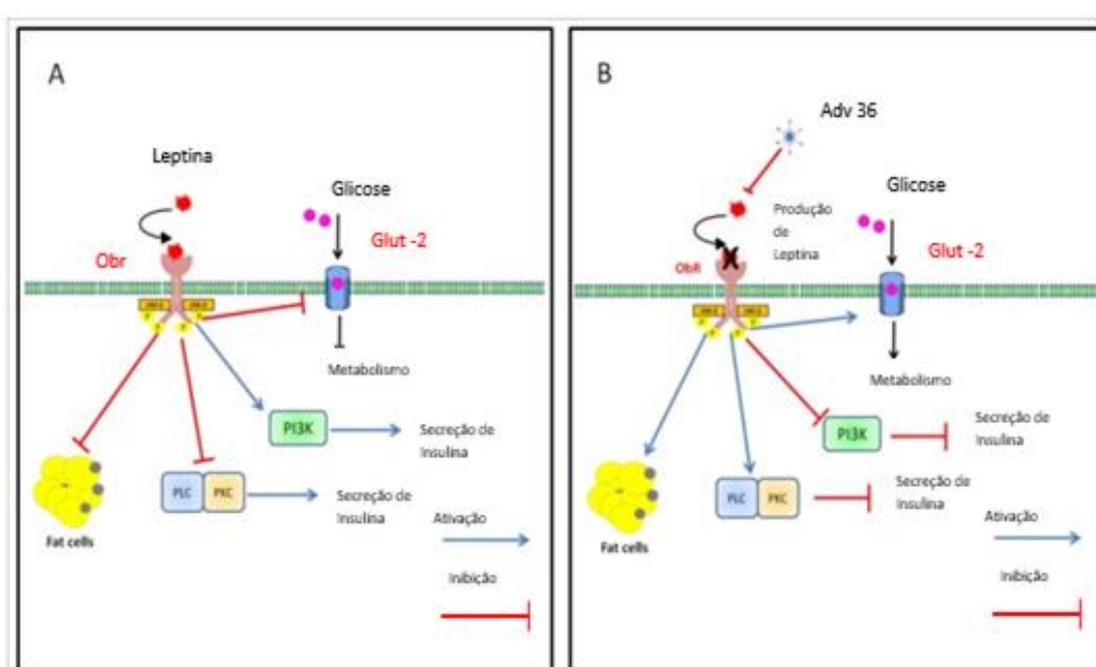


Figura 4 – Mecanismo de infecção pelo Adv36.

Fonte: Pontério, Gnessi<sup>8</sup>.

O Adv36 aumenta a absorção da glicose nas células de gordura, através da via GLUT2. Na presença do Adv36, ocorre inibição da produção de leptina, que é o

hormônio da saciedade, desta maneira provoca o aumento da ingesta alimentar e automaticamente da cessação de sensação de saciedade. O mecanismo da infecção pelo Adv36 e as alterações nos sistemas de seres humanos é dada pelo controle da glicemia, pelo aumento da absorção da glicose independente da insulina, queda da produção da leptina e, logo, um acúmulo de lipídeos; diminuição da norepinefrina, que atua na absorção da glicose, diminuindo o metabolismo. Todas essas alterações, provocam um aumento do consumo alimentar, aumento no número de adipócitos e, conseqüentemente, um processo inflamatório crônico, o que causa um aumento de marcadores inflamatórios, entre eles, aumento do MCP-1, o que provoca entrada de macrófagos nas células adiposas, alteração no processamento destas células e logo seu aumento em tamanho e número, conforme mostra a Figura 5. Portanto, as células humanas infectadas com Adv36 apresentam maior diferenciação e maiores níveis de acumulação de lipídios do que as células de controle não infectadas<sup>155</sup>.

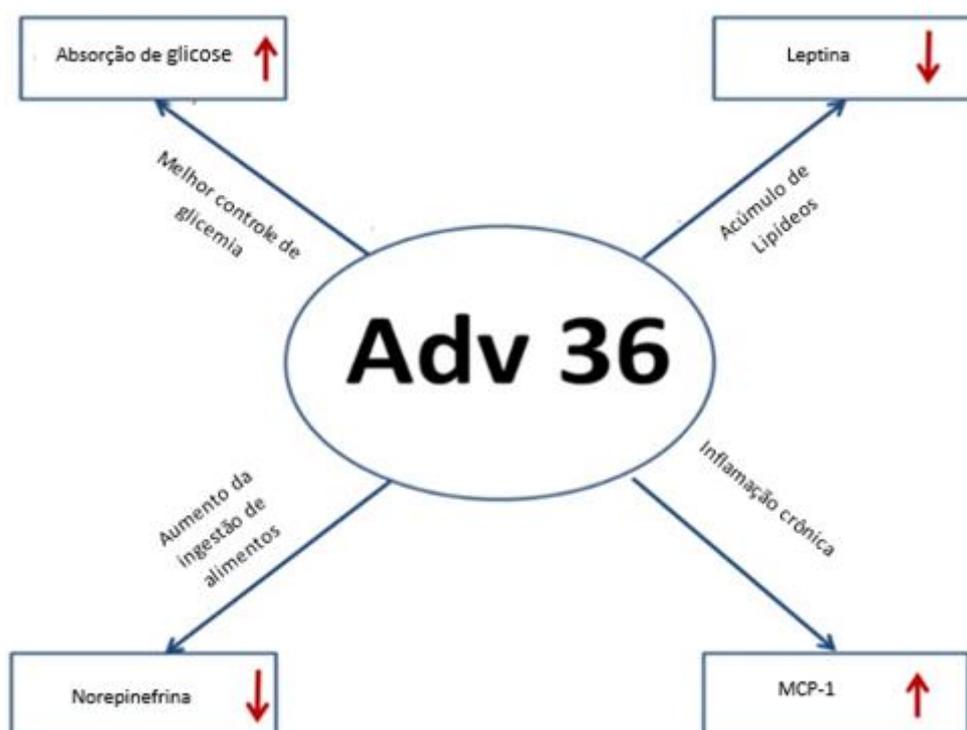


Figura 5 – Influência do Adv36 na fisiopatologia da obesidade.

Fonte: Pontério, Gnessi<sup>8</sup>.

Ressalta-se que há estudos sobre imunobiológicos (vacinas) e terapias farmacológicas<sup>93</sup>, com o objetivo de suprimir o hormônio estimulador do apetite e bloquear a ação do Adv36<sup>159</sup>, além de imunoprofilaxia contra o Adv36. O

conhecimento do seu genoma foi estudado e verificou-se sua estabilidade num período de 14 anos e não se percebeu qualquer variabilidade genética viral. De particular importância, não houve mutações no gene E4orf1, decisivo na relação do vírus com a obesidade. A estabilidade genética permite viabilizar o desenvolvimento de imunobiológicos, métodos diagnósticos e medidas terapêuticas<sup>160</sup>.

Desta forma, a relação do Adv36 com a lipo-hipertrofia é a hipótese deste estudo, pressupondo-se que a infecção viral, se presente, pode ser um dos fatores causais do acúmulo de gordura em vs vivendo com HIV. Há na literatura apenas um estudo que menciona a relação de indivíduos infectados com HIV e pesquisa com adenovírus e apenas com os subtipos Adv31, Adv5, Adv11, Adv16, Adv21<sup>161</sup>.

Embora os estudos já relacionem a obesidade com o Adv36, ainda, alterações metabólicas e em tecido adiposo associadas a ele, não foi encontrado nenhum trabalho referindo-se a indivíduos vivendo com HIV/aids. Por isso, este estudo justifica-se pelo ser caráter original, inédito e que permitirá elucidar uma das causas ou fatores associados à lipo-hipertrofia em indivíduos vivendo com HIV. Identificar a prevalência de Adv36 na população estudada e comparar os grupos de infectados e não infectados pelo Adv36 permitirá avaliar sua relação com lipo-hipertrofia e sobrepeso/obesidade.

Supõe-se que além dos antirretrovirais, ainda há outros mecanismos que desencadeiam a síndrome lipodistrófica e obesidade em indivíduos que vivem com HIV. Diante do exposto, o estudo justifica-se por não haver estudos propondo a existência de coinfeção do Adv36 e indivíduos vivendo com HIV e a sua associação com lipo-hipertrofia e obesidade nesta população.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Estimar a prevalência de lipodistrofia e obesidade em pessoas com HIV e verificar a exposição ao Adv36 e sua relação com lipo-hipertrofia e obesidade.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar a frequência de lipo-hipertrofia e obesidade entre os indivíduos do estudo, bem como a frequência da infecção pelo Adv36.
- Caracterizar o perfil sociodemográfico e clínico dos indivíduos com e sem lipo-hipertrofia.
- Comparar a composição corporal em indivíduos com a presença ou ausência de Adv36 no tecido adiposo.
- Avaliar se há diferença nos perfis glicêmico e lipídico dos indivíduos com presença ou ausência de Adv36 no tecido adiposo.

### 3. MÉTODOS

#### 3.1 TIPO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo epidemiológico do tipo caso-controle aninhado a um estudo transversal, realizado com indivíduos vivendo com HIV atendidos no Centro de Atendimento Especializado em Saúde (CAES) de Tubarão, Santa Catarina.

O estudo transversal foi um macroprojeto que envolveu, além da presente tese, uma Dissertação de Mestrado, uma Tese de Doutorado e um estágio Pós-Doutoral de três alunos do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) da Universidade de Sul de Santa Catarina (UNISUL).

#### 3.2 POPULAÇÃO, LOCAL, TEMPO E AMOSTRA

O CAES é um serviço municipal de saúde especializado, referência para doenças infecciosas que atende indivíduos com DST/aids, hepatites virais, tuberculose e hanseníase para a região da Associação dos Municípios da Região de Laguna (AMUREL). É composto por uma equipe multiprofissional formada por médicos especialistas, enfermeiros, psicólogo, farmacêutico, assistente social e técnicos de enfermagem e de laboratório. Apesar de ser um serviço público do município de Tubarão, Santa Catarina, contempla o atendimento referência de HIV/aids de 18 municípios da região: Armazém, Braço do Norte, Capivari de Baixo, Grão Pará, Gravatal, Imaruí, Imbituba, Jaguaruna, Laguna, Pedras Grandes, Pescaria Brava, Rio Fortuna, Sangão, Santa Rosa de Lima, São Ludgero, São Martinho, Treze de Maio e Tubarão.

A rotina do serviço compreende coleta de materiais para a determinação de contagem de CD4 e carga viral de indivíduos que vivem com HIV. Faz ainda coleta de exames para o diagnóstico de HIV, e outras doenças infecciosas. O serviço faz o monitoramento do seguimento dos indivíduos infectados por meio de consultas de enfermagem e médica. O serviço de assistência farmacêutica do CAES garante a entrega do medicamento e o monitoramento do uso, bem como quanto a reações adversas e adesão ao tratamento.

Foram estudadas pessoas infectadas pelo HIV, com idade igual ou superior a 18 anos no momento da entrevista. Segundo dados do serviço, havia 1.417 indivíduos cadastrados. O cálculo de tamanho amostral foi feito utilizando-se o software *Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health* (OpenEpi), versão 2.3.1. Considerou uma prevalência desconhecida do desfecho de 50%, com nível de confiança de 5% e efeito do desenho de 1, resultando em 303 indivíduos para compor a amostra mínima do estudo. A partir da classificação dos indivíduos quanto a lipodistrofia, procedeu-se um novo recrutamento para uma subamostra para coleta de tecido adiposo a fim de determinar a presença ou ausência de Adv36.

Para o estudo de caso-controle, a amostra foi calculada considerando dados prévios encontrados por Atkinson (dados não publicados) que evidenciaram 50% de presença de Adv36 em adipócitos de tecido adiposo extraído por lipoaspiração de indivíduos infectados pelo HIV com presença de lipo-hipertrofia. A partir deste achado, estimou-se 20% de infecção pelo Adv36 em indivíduos infectados pelo HIV sem lipo-hipertrofia (porcentagem de controles expostos) e 50% para casos com exposição, nível de confiança de 95%, poder 80% e razão 1:1. O cálculo da amostra para o estudo de caso-controle resultou em uma amostra mínima de 40 indivíduos em cada grupo.

A segunda etapa do estudo recrutou indivíduos com lipo-hipertrofia (casos) e sem alterações (controle). Semanalmente, durante o agendamento para a coleta de exames de carga viral e CD4 nas quartas-feiras, os indivíduos que participaram da etapa I deste estudo, foram convidados a participar da etapa II. A amostragem não propabilística foi por conveniência, seguindo a classificação da lipodistrofia pré-estabelecida. O grupo caso foi composto por indivíduos com lipo-hipertrofia, diagnosticados por autopercepção e concordantes com a aferição das medidas objetivas (antropométricas), a partir dos dados do estudo transversal. O grupo controle foi composto por indivíduos sem lipodistrofia.

### **3.2.1. Amostra**

## **3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Considerou-se critérios de inclusão para a etapa do estudo transversal e de caso-controle:

- indivíduos com diagnóstico de infecção pelo HIV;

- de ambos os sexos;
- maiores de 18 anos;
- acompanhados pelo CAES.

### 3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Indivíduos que não completavam o protocolo de estudo, seja na antropometria ou coleta de material biológico e que tiveram algum impedimento por condição física na hora da coleta (mal-estar súbito).
- Indivíduos com incapacidade de permanecer em posição ortostática.
- Gestantes.

### 3.5 COLETA DE DADOS

A coleta de dados dos indivíduos que participaram da pesquisa foi dividida em dois momentos, conforme descrito a seguir.

#### **3.5.1 Coleta de dados – Etapa I (Estudo transversal)**

O primeiro momento da coleta de dados foi realizado com base nos trabalhos de mestrado, doutorado e um pós-doutorado de alunos do Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Sul de Santa Catarina – Campus Tubarão. A doutoranda do presente estudo participou no recrutamento e coleta de dados de parte da amostra. Estes dados após analisados, determinaram a população-alvo da Etapa II. Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade do Sul de Santa Catarina, dos referidos projetos e com a permissão da Secretaria Municipal de Saúde de Tubarão, os indivíduos foram convidados a participar do estudo e sua anuência foi dada mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A coleta foi realizada todas as quartas-feiras, entre outubro de 2016 e novembro de 2018, por ocasião da coleta de sangue para determinação de contagem de linfócitos T CD4 e carga viral ou exames complementares, conforme os indivíduos agendados para este procedimento.

Os indivíduos foram submetidos a entrevista individual guiada por um roteiro estruturado para coleta de dados demográficos, comportamentais e clínicos. Neste estudo foram incluídas informações sobre idade, sexo, tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, uso de TARV e adesão ao tratamento medicamentoso. Para avaliação da adesão ao tratamento foi utilizada a versão em português do questionário validado de Morisky-Green, que em caso de uma resposta afirmativa já era considerada não adesão ao tratamento<sup>162</sup>. As informações clínicas e laboratoriais foram extraídas dos prontuários médicos. Neste caso, foram incluídos no instrumento de coleta dados referentes a última contagem de CD4 e carga viral, esquema terapêutica em uso e o último registro do perfil lipídico (colesterol total e frações HDL e LDL, e triglicerídeos) e glicemia. Em seguida, foram aferidas as medidas antropométricas como peso e altura. O peso corporal e a altura foram aferidos em equipamento da marca Wiso modelo W721 constituído por balança e estadiômetro fixo. Foi solicitado ao paciente que ficasse descalço, usando roupas leves e em posição ortostática.

As medidas das circunferências da cintura, pescoço ou cervical, braço e quadril foram realizadas de acordo com a padronização de Heyward e Stolarczyk<sup>72</sup>. Foi utilizada uma fita métrica inelástica, com resolução de um milímetro para aferir as medidas das circunferências. O paciente ficou posicionado de forma ereta, com os membros superiores pendentes ao longo do tronco, de frente para o avaliador. A circunferência de braço foi aferida no ponto médio entre o acrômio da escápula e o olecrano da ulna. Para obtenção desse ponto o avaliado estava em pé, com o braço flexionado a 90 graus. Após a obtenção da medida da circunferência do braço o avaliado foi orientado a deixar o membro superior pendente para ser circundado pela fita. A circunferência da cintura foi medida com a fita métrica circundando o paciente na linha da cintura, no ponto médio entre o último arco costal e a crista íliaca. A circunferência do quadril foi mensurada no ponto de maior proeminência da região glútea, com o avaliado em pé e com as pernas unidas. A circunferência de pescoço ou cervical foi aferida com o paciente sentado, em área descoberta, posicionando a fita na margem superior da cartilagem tireóidea (pomo de Adão)<sup>72</sup>.

A relação cintura-quadril (RCQ) foi obtida pelo quociente entre as medidas de CC (circunferência da cintura) e do quadril. Para a classificação dos indivíduos com obesidade central foi considerado CC  $\geq 94$  cm para os homens e para mulheres CC

≥80 cm, e para a classificação da RCQ foi utilizado os índices elevados com valores >0,90 cm para homens e >0,85 cm para mulheres<sup>163</sup>.

O IMC foi calculado considerando-se o peso em quilogramas (kg) dividido pela altura em metros ao quadrado (m<sup>2</sup>). O IMC foi categorizado conforme as definições da Organização Mundial da Saúde<sup>9</sup>, sendo <18,5 kg/m<sup>2</sup>: baixo peso; 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>: peso normal; 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>: pré-obeso e >30 kg/m<sup>2</sup>: obesidade<sup>163</sup>. Neste estudo foi considerado excesso de peso valores de IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>.

As pregas cutâneas foram aferidas com auxílio de um plicômetro Cescorf. Foi aferidas as pregas cutâneas da região bicipital, tricipital, subescapular, supra íliaca, abdominal e panturrilha medial. As medidas das dobras cutâneas foram realizadas no hemitorço direito do avaliado, utilizando o dedo indicador e o polegar da mão esquerda para diferenciar o tecido adiposo do tecido muscular. Para a medida das dobras, seguiu-se a padronização de Guedes<sup>72</sup>:

- Bicipital: determinada no sentido do eixo longitudinal do braço, na sua face anterior, no ponto de maior circunferência aparente do ventre muscular do bíceps.

- Tricipital: determinada paralelamente ao eixo longitudinal do braço, na face posterior, sendo seu ponto exato de reparo a distância média entre a borda súperolateral do acrômio e o olecrano.

- Subescapular: obtida obliquamente ao eixo longitudinal, seguindo a orientação dos arcos costais, localizando-se 2 cm abaixo do ângulo inferior da escápula.

- Supra íliaca: determinada no sentido oblíquo, 2 cm acima da crista-íliaca anteroposterior, na altura da linha axilar anterior.

- Axilar média: obtida obliquamente, acompanhando o sentido dos arcos intercostais. Sua localização é o ponto de intersecção da linha axilar média com uma linha imaginária horizontal, que passaria pelo apêndice xifoide.

- Abdominal: determinada paralelamente ao eixo longitudinal do corpo, aproximadamente a 2 cm à direita da borda lateral da cicatriz umbilical.

- Panturrilha medial: obtida com o indivíduo sentado, com o joelho em 90 graus de flexão, tornozelo em posição anatômica e o pé sem apoio. A dobra verificada no sentido paralelo ao eixo longitudinal do corpo, na altura de maior circunferência da perna, destacando-se com o polegar apoiado no bordo medial da tíbia.

Todas as medidas foram realizadas por profissional de Educação Física, tecnicamente capacitado para realizar estas aferições. Foi considerado paciente com

lipodistrofia aquele que apresentou, pelo menos, duas alterações corporais verificadas por auto percepção e concordantes com a aferição das medidas objetivas (antropométricas) na mesma área corporal. A classificação das medidas antropométricas foi realizada utilizando o menor e o maior percentil, 25 e 75, respectivamente. Assim, indivíduos com lipoatrofia relataram diminuição de gordura corporal em partes específicas do corpo, por autorrelato, sendo a medida objetiva concentrada no percentil 25; a lipo-hipertrofia foi mensurada pelo autorrelato de aumento da gordura corporal em parte específica do organismo, concordante com a medida objetiva no percentil 75. A lipodistrofia mista foi mensurada pela combinação de aumento e diminuição de gordura corporal em partes específicas do corpo. Neste estudo, considerou-se lipo-hipertrofia a soma dos casos isolados e com forma mista.

O protocolo para estimar o percentual de gordura (%G) foi de Jackson e Pollock<sup>164,165</sup>. As circunferências de pescoço e panturrilha foram utilizadas para cálculo do percentual de gordura. Para a classificação do %G utilizou-se Lohman conforme o sexo<sup>166</sup>. Para fins de análise, utilizou-se a variável de forma dicotômica, sendo considerado %G inadequado para homens valores maiores que 15% e para mulheres maiores que 23%.

A coleta de dados realizada da Etapa I está apresentada no fluxograma da Figura 6. Como definição de caso, considerou-se lipo-hipertrofia, indivíduo com duas medidas antropométricas alteradas (acima do normal) concomitante com a autopercepção da alteração do aumento de acúmulo de gordura no corpo.

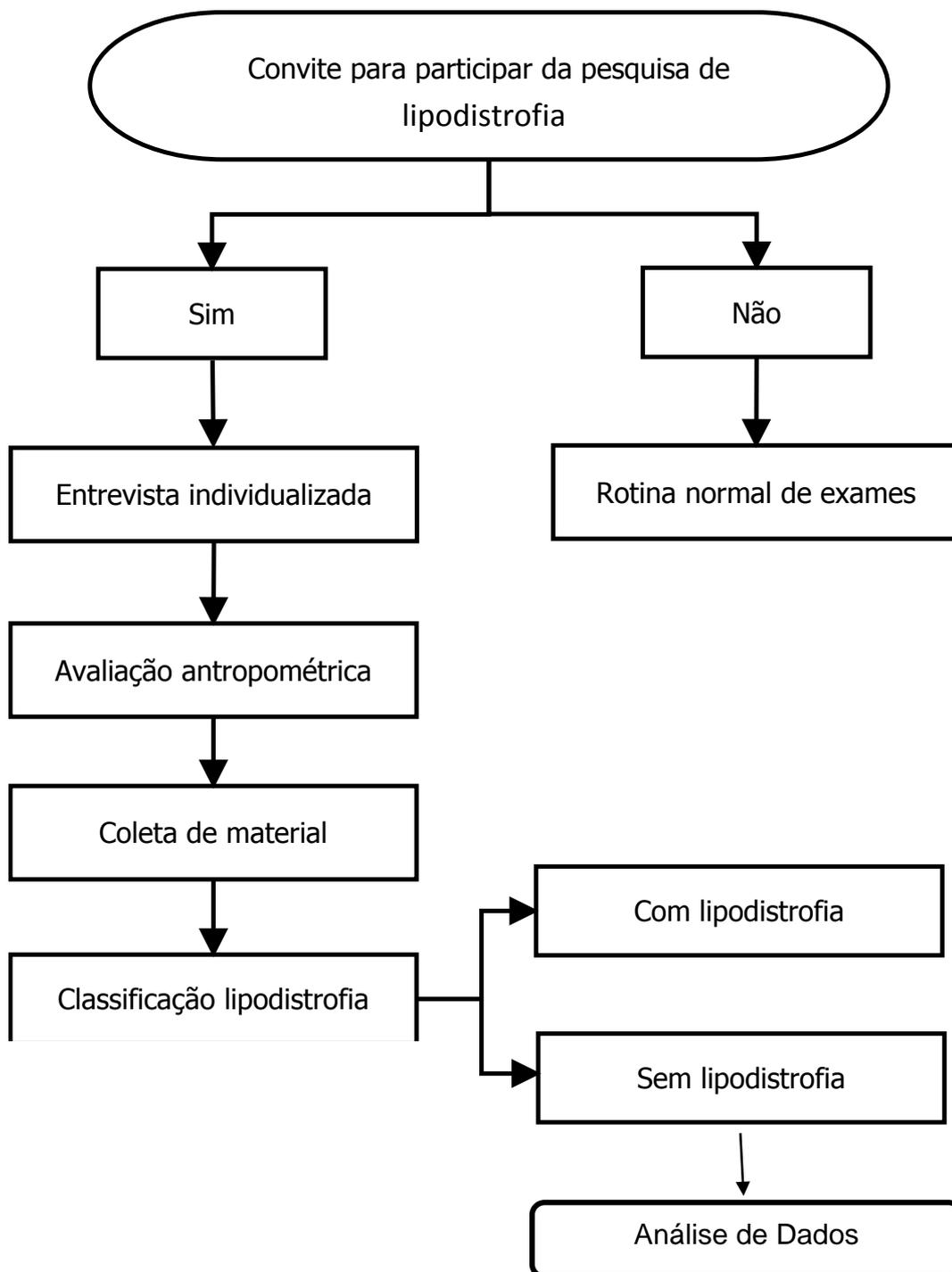


Figura 6 – Fluxograma de coleta de dados – Etapa I.

A partir da classificação dos tipos de lipodistrofia, iniciou-se o novo recrutamento dos indivíduos para a Etapa II do estudo.

### 3.5.2 Coleta de dados – Etapa II (caso-controle)

A partir do diagnóstico dos casos de lipo-hipertrofia (considerada a lipo-hipertrofia isolada ou a forma mista) ou controles (indivíduos sem lipodistrofia), os indivíduos foram abordados e convidados a participar da etapa II, caso-controle. Considerou-se que houveram mais perdas que recusas, pois quando selecionou-se os indivíduos com lipohipertrofia, foram identificados aproximadamente 70 pessoas, das quais não foi possível de realizar a extração de tecido adiposo, pelo não comparecimento no momento da coleta, embora os mesmo aceitassem participar da pesquisa. Foram coletados 10 ml de sangue periférico para obtenção de amostra de soro para determinação do perfil lipídico e glicêmico (naqueles em que não havia registro no prontuário médico ou cujos exames tivessem data superior a seis meses), realizado no momento da coleta de sangue para contagem de CD4 e carga viral e, posteriormente, para a realização de extração de tecido adiposo na região abdominal para determinação da coinfeção pelo Adv36. Após a coleta de sangue, o paciente recebeu instruções do procedimento a ser realizado em sala anexa ao serviço. Mediante o aceite e com a anuência pelo TCLE, os indivíduos foram encaminhados para a sala preparada para a coleta de tecido adiposo.

As coletas foram realizadas nas quartas-feiras, no período das 7h40min às 8h30min da manhã por um médico cirurgião tecnicamente capacitado nas dependências do CAES.

O procedimento foi realizado em cerca de quinze minutos através de um pequeno corte na derme de aproximadamente 1 cm na região periumbilical e extração de cerca de 1 cm<sup>3</sup> de tecido adiposo. Após a sutura, o paciente foi orientado quanto a higiene, realização de curativos, retirada de pontos (cerca de um ou dois) e entregue um informativo sobre cuidados no domicílio com os contatos da pesquisadora responsável, bem como uma prescrição médica para uso de analgésico, em caso de dor.

As amostras biológicas (sangue) foram processadas em centrífuga biológica a 3500 rpm por 5 minutos. O soro foi separado e armazenado para congelamento posterior. A amostra de tecido adiposo foi identificada com dois códigos para a confirmação de segurança e identificação dos indivíduos, e acondicionamos em eppendorfs imersos em solução salina, armazenados em ultrafreezer -80°C até o

momento da realização das análises laboratoriais. A coleta de dados realizada na Etapa II está apresentada no fluxograma da Figura 7.

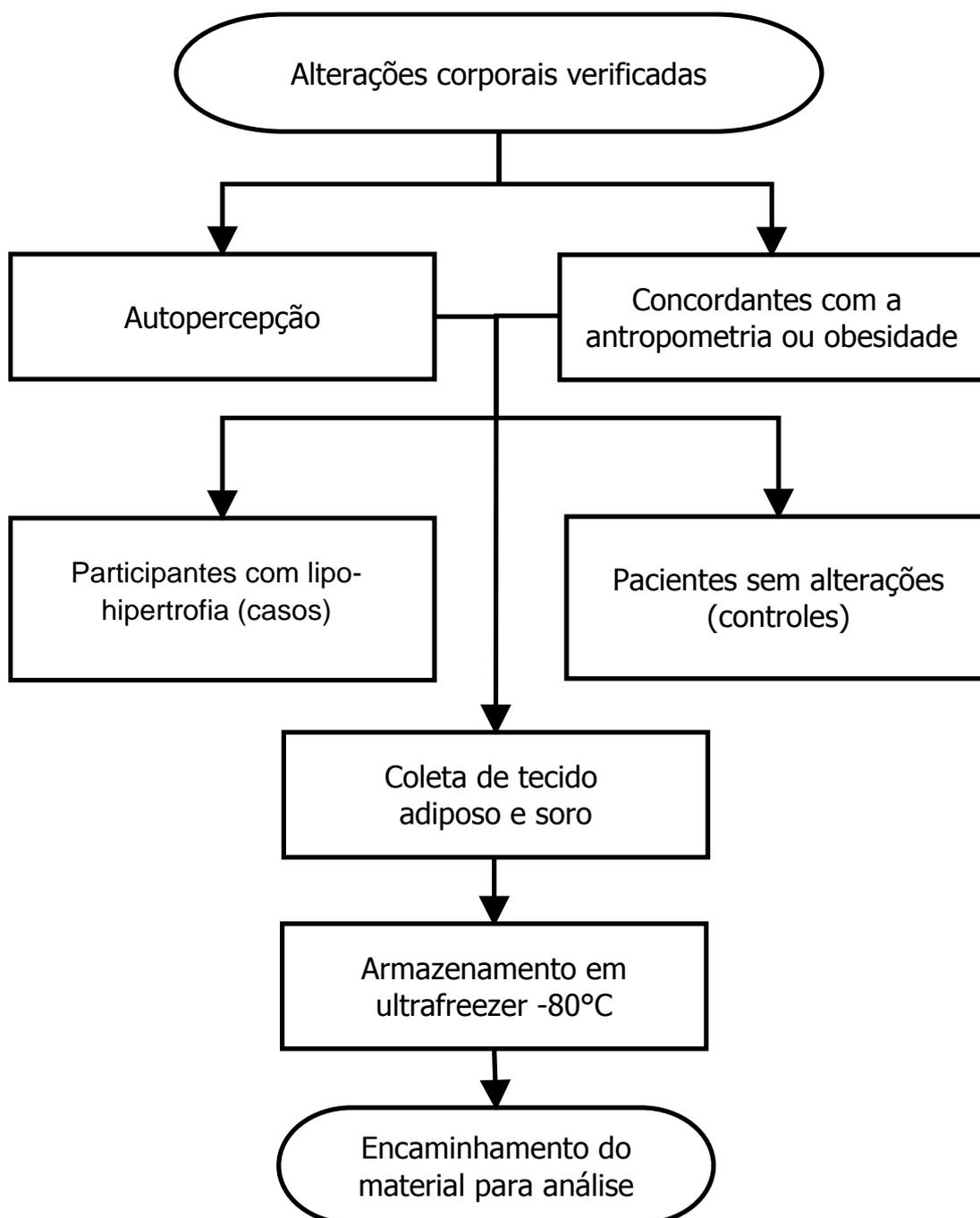


Figura 7 – Fluxograma de coleta de dados – Etapa II.

### 3.5.3. Descrição da Realização do procedimento de coleta de tecido adiposo

A sala de coleta do tecido era equipada com todos os materiais necessários para a realização do procedimento. Os materiais utilizados para a realização do procedimento foram de uma sala de pequenos procedimentos no próprio CAES. A sala tinha a disposição uma maca, uma mesa de mayo, kits com material estéril para pequenos procedimentos (cuba rim, campo estéril, gaze), seringas e agulhas, lâmina de bisturi, mononylon 2.0), povidine tópico, soro fisiológico, frasco para acondicionar o tecido adiposo, anestésico local com xilocaína sem vasoconstritor, materiais estéreis para curativo, um isopor, um gelo reciclável para a manutenção da temperatura até o encaminhamento para o congelamento das amostras no Centro de Pesquisas do Hospital Nossa Senhora da Conceição. A coleta do material biológico foi realizada da seguinte forma:

- Após a abordagem da pesquisadora ao paciente e assinatura do TCLE, ele foi encaminhado a sala já preparada.
- O profissional médico cirurgião e assistente, realizaram além da higienização das mãos, a paramentação com gorro, máscara, avental descartáveis e luvas estéreis.
- O paciente foi orientado sobre a realização do procedimento e das possíveis reações locais que poderiam apresentar.
- O paciente foi posicionado de modo a permitir o acesso ao abdome, região da área periumbilical.
- Foi feita a colocação de campo cirúrgico fenestrado estéril descartável, expondo o local.
- O material utilizado foi exposto pelo médico cirurgião e seu assistente em mesa de suporte.
- O paciente foi orientado quanto ao posicionamento das mãos e a não se movimentar.
- Foi realizado anestesia local com xilocaína 2% sem vasoconstritor, com aproximadamente 1ml, no ponto da punção aspirativa realizada.
- Foi realizada uma incisão de 1,0 cm no tecido adiposo, na região periumbilical, expondo a parte externa do tecido adiposo e desta forma, realizada a extração 1cm<sup>3</sup> de tecido adiposo.
- Imediatamente foi feita a sutura com o material apropriado.

- O material extraído foi colocado em um eppendorf de 2,5 ml junto a soro fisiológico 0,9% para evitar o ressecamento da amostra.
- Foi realizada pressão no local com uma almofada de gaze, durante 2-3 min, revisão da incisão e sutura antes do curativo.
- Foi empregado um curativo com gaze estéril.
- O paciente foi orientado a se recompor com sua roupa, após levantado e aguardado sua movimentação natural, foi acompanhado até a sala de espera.
- O material foi acondicionado em isopor com gelo para o encaminhamento ao Centro de Pesquisas Clínicas no Hospital Nossa Senhora da Conceição para o acondicionamento das amostras em um ultrafreezer -80°C.

### 3.6 ENCAMINHAMENTO DAS AMOSTRAS PARA IDENTIFICAÇÃO DO ADV36

As análises do Adv36 em tecido adiposo foram possíveis mediante parceria com o Doutor Richard Atkinson, cuja empresa desenvolveu a técnica de ELISA e PCR para o diagnóstico do Adv36 nos EUA.

Para a garantia de todo o transporte e acondicionamento ideais, foi realizado um teste piloto para que fosse verificado o comportamento das amostras e dos materiais utilizados no processo de 72 horas, período previsto para a chegada do material até seu destino. Foi realizado o acondicionamento de 20 eppendorfs congelados em caixas (as mesmas utilizadas para o envio). Todas foram embaladas com sacos plásticos e envoltas com papel absorventes, conforme preconizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Foram acondicionadas em isopor, com gelo seco e lacradas. Após 72 horas o isopor foi aberto para verificar as condições do material. O material manteve-se íntegro, porém havia necessidade de adicionar mais gelo seco além do recomendado. O gelo seco foi utilizado devido a sua baixíssima temperatura (-79°C), além de possuir efeito de sublimação, que permite a manutenção dos produtos por longos períodos, mantendo a qualidade deles até seu local de destino. Sua utilização se justifica por ser atóxico e bacteriostático, que inibe a proliferação de microrganismos e bactérias.

Todo material foi acondicionado em ultrafreezer (-80°C) durante todo o período de coleta de dados. O material de cada paciente foi identificado com dois códigos para

garantir que não haveria perda de informações no corpo do eppendorf. Todas as amostras foram colocadas em caixa de papelão resistente de 15 x 15 cm, com capacidade de acondicionamento de 81 amostras, totalizando 2 caixas. As caixas seguiram o mesmo padrão do teste piloto, porém foram utilizados 8 kg de gelo seco para garantir a integridade da amostra, colocados em isopor e logo em caixa resistente, com identificação de transporte para material biológico. Todo o protocolo seguiu as determinações da ANVISA para envio de materiais biológicos para o exterior, desde sua preparação, acondicionamento e envio. O envio foi programado após realização de teste piloto para entrega em três dias úteis.

O despacho das amostras foi realizado em julho de 2018, com prazo de entrega em 72 horas. O protocolo de envio foi realizado conforme orientação da ANVISA, sob o número de autorização AWB 7727 1213 9699. O destino do envio foi *Division of Endocrine Metabolism, Richmond (VA), United States of América (USA)*. Para garantia da destruição das amostras após análise, solicitou-se carta de responsabilidade do pesquisador colaborador.

### 3.7 TESTES E TÉCNICAS

#### 3.7.1 Análise de tecido adiposo

As amostras foram transportadas para os Estados Unidos para realização PCR para detecção do Adv36, conforme realizado por Pontério<sup>131</sup>. A prevalência de infecção por Adv36 identificada por PCR é semelhante aquela identificada pela sorologia de neutralização em adultos obesos nos Estados Unidos<sup>167</sup>.

Inicialmente foi realizada a extração de DNA a partir do adipócito utilizando o kit Promega PRA2052 (A2052). A detecção de vírus foi realizada utilizando protocolos de PCR com iniciadores contra proteína de fibra Adv36<sup>131</sup>. Ao final do experimento, as amostras foram destruídas conforme acordado no contrato (Anexo A).

Para a execução do procedimento foram necessários os seguintes materiais:

- Mistura Principal para PCR Universal TaqMan®, Sem AmpErase® UNG (2X) (ABI, P / N 4324018)
- Mistura de 60X de primers de PCR não marcados e sondas TaqMan® MGB específicas para Ad-36 (marcada com corante FAM TM)

- Tubos de microcentrífuga de 1,5 ml sem DNase
- MicroAmp Fast Optical Placa de reação de 96 poços com código de barras (0.1ml, ABI, P / N 4346906)
- Capas adesivas ópticas Compatível com PCR DNA / RNA / RNase Free (ABI, P / N 4360954)
- 0.5-10ml de pipeta, 10-100ml de pipeta, pipeta de 1000ml.
- Pontas de filtro de pipetas de 0,5-10 ml, pontas de filtro de pipetas de 10-100 ml, pontas de filtro de pipetas de 1000 ml (estéreis)
- H<sub>2</sub>O sem Nuclease
- Sistema de PCR em tempo real Stepone Plus® (ABI)

O procedimento foi realizado da seguinte forma:

1. Retirou-se as alíquotas do primer TaqMan e dos conjuntos de sondas de – 20 ° C, descongelou-as.

2. Preparou-se a mistura de reação de PCR em tempo real como abaixo (não adicionou-se os modelos de DNA na mistura):

3. Para amostras de teste e reação de controle positivo, utilizou-se:

- Mistura Principal Universal para PCR TaqMan® 2X: 12,5ml

- Primer 60XTaqMan e conjunto de sondas: 0,42 ml

- Modelo de DNA: 10ml

- H<sub>2</sub>O sem Nuclease: 2,08ml

Total: 25ml

Para a reação de controle negativo (controle não direcionado), foi utilizado:

- Mistura Principal Universal para PCR TaqMan® 2X: 12,5ml

- Conjunto de primer e sonda TaqMan: 0.42ml

- Controle negativo (H<sub>2</sub>O livre de nuclease): 10ml

- H<sub>2</sub>O sem Nuclease: 2,08ml

- Total: 25ml

3. Aliquotou-se a mistura de PCR em cada tubo.

4. Adicionou-se amostras de DNA ou controles positivos às placas de reação.

Sempre incluiu-se dois conjuntos de controle negativo para garantir que não houvesse

contaminação cruzada e um controle positivo para garantir que o sistema de reação da PCR funcionasse bem. Todas as amostras de teste e controles negativos foram executados em duplicatas. Dois conjuntos de controles negativos de água em duplicatas foram incluídos em cada ensaio. O primeiro conjunto de controle negativo (em duplicado) foi adicionado às placas qPCR antes de carregar outras amostras. O segundo conjunto (em duplicado) foi adicionado após o carregamento de todas as amostras. O ensaio seria considerado inválido se houvesse DNA detectável em qualquer um dos controles negativos.

5. Selou-se a placa com as tampas adesivas ópticas e colocou-se a placa em uma centrífuga e gire por 1min a 1000rpm a 4 ° C.

6. Colocou-se a placa no sistema Stepone Plus® Real-time PCR e configure o seguinte programa:

- Método de execução: Quantificação Taqman

- Correr reação: 25ml

Ciclos de :

- 50 °C /2 min

- 95 °C /10 min

Em seguida, mais 45 ciclos de:

- 95°C /15seg

- 60 °C /1 min (os dados são coletados nesta etapa)

7. Iniciou-se o termociclador. Demorou aproximadamente 3 horas para completar o programa.

8. Leu-se os valores de Ct e análise os dados. O ensaio foi considerado inválido se o valor de Ct para o controle positivo fosse indeterminado e nenhum DNA detectável fosse encontrado no controle negativo.

### 3.8 VARIÁVEIS

As variáveis do estudo são apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1 – Variáveis em estudo.

(continua)

Variáveis	Tipo	Natureza	Utilização
-----------	------	----------	------------

Sexo	Independente	Qualitativa Dicotômica	Masculino; Feminino Em proporção
Idade	Independente	Quantitativa Discreta	Em anos completos, calculada pela data da entrevista menos a data de nascimento Média e desvio padrão Proporção das faixas etárias 18-35 anos 36-59 anos >59 anos
Tempo de Infecção pelo HIV	Independente	Quantitativa discreta	Em meses Média e desvio padrão ou mediana
CD4	Independente	Quantitativa contínua	Células por ml de sangue Em proporção dicotomizada em 0-349 e $\geq 350$ células/ml
Carga viral	Independente	Quantitativa contínua	Em cópias por $\text{mm}^3$ de sangue Em proporção dicotomizada em detectável e indetectável – limite de detecção 40 cópias por/ml
TARV	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim; Não Em proporção
Esquema Terapêutico	Independente	Qualitativa nominal policotômica	Por classe de antirretrovirais (ITRN, ITRNN, IP, IF, II) Em proporção
Adesão ao tratamento Moriski Green	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim; Não Em proporção
Lipo-hipertrofia	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Sim; Não Em proporção
IMC	Independente	Quantitativa contínua	<18,5kg/m <sup>2</sup> : baixo peso 18,5-24,9kg/m <sup>2</sup> : peso normal 25-29,9 kg/m <sup>2</sup> : pré-obeso >30kg/m <sup>2</sup> : obesidade. Excesso de peso definido pelo ponto de corte $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>

(conclusão)

Percentual de gordura	Independente	Quantitativa contínua	Em porcentagem – número relativo. Utilizada a calculadora de Pollock para determinar o percentual. Dicotomizada, considerado aumentado acima de: 15% para homens; 23% para mulheres Foram utilizadas as seguinte pregas: bicipital, tricipital, subescapular, supra-iliaca, axilar média, abdominal, panturrilha medial,
-----------------------	--------------	-----------------------	---

Variáveis	Tipo	Natureza	Utilização
Circunferência de cintura	Independente	Quantitativa contínua	Em centímetros Dicotomizada, considerada aumentada quando: ≥94 cm para os homens; ≥80 cm para as mulheres
Razão cintura-quadril	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Considerada aumentada: >0,90 para homens; >0,85 para mulheres
Colesterol total	Independente	Quantitativa contínua	Média e desvio padrão ou mediana em miligramas por decilitro
HDL	Independente	Quantitativa contínua	Média e desvio padrão ou mediana em miligramas por decilitro
LDL	Independente	Quantitativa contínua	Média e desvio padrão ou mediana em miligramas por decilitro
Triglicerídeos	Independente	Quantitativa contínua	Média e desvio padrão ou mediana em miligramas por decilitro
Glicemia	Independente	Quantitativa contínua	Média e desvio padrão ou mediana em miligramas por decilitro
Presença de adenovírus 36	Dependente	Qualitativa dicotômica	Sim; Não Em proporção

### 3.9 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS

Os dados coletados foram digitados no programa *Epi Data Association, Odense, Denmark* (EpiData) versão 3.1. A análise estatística foi realizada com o auxílio do software IBM SPSS (for Windows v 20 Chicago, IL, USA). Foi utilizada a epidemiologia descritiva para apresentação dos dados, sendo as variáveis qualitativas

expressas em proporções e as variáveis quantitativas em medidas de tendência central e dispersão. Para se verificar a associação entre as variáveis de interesse foi utilizado o teste de qui-quadrado de Pearson, para as variáveis categóricas e o teste de t de Student para a comparação entre médias. Nos casos de distribuição não paramétrica, verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, foi empregado a estatística não paramétrica com aplicação do teste U de Wilcoxon-Mann-Whitney para comparação das medianas. O nível de significância estabelecido foi de 5%. Calculou-se o Odds Ratio nos grupos caso controle.

### 3.10 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Este estudo foi submetido e aprovado pelo CEP da UNISUL, sob os pareceres 1.197.743 e 1.768.561. O resultados dos exames foram devolvidos em laudo escrito e anexado no prontuário de cada paciente. Isso incluiu os dados referentes a coinfeção pelo Adv36, perfil nutricional, lipodistrofia, além dos exames de rotina do serviço (CD4, carga viral, perfil lipídico e glicêmico). Da mesma forma, todos os profissionais do CAES foram comunicados da devolução do resultado e orientados para entregá-los no momento mais oportuno ao paciente na consulta médica.

#### 4. RESULTADOS

Participaram do estudo 420 indivíduos vivendo com HIV em atendimento no serviço. A média de idade dos indivíduos foi de 43,8 anos (DP 11,7), com idade mínima 18 e máxima de 77 anos. A Tabela 1 apresenta a distribuição dos indivíduos quanto aos dados demográficos e clínicos, e sua associação com lipo-hipertrofia. A prevalência de lipodistrofia encontrada foi de 35,7%. Destes, 82 (54,7%) eram casos de lipo-hipertrofia, 61 (40,7%) de lipoatrofia e 7 (4,6%) da forma mista. Ressalta-se que dois indivíduos do estudo haviam sido submetidos previamente a preenchimento facial com polimetilmetacrilato (PMMA) e um deles a lipoaspiração, sendo considerados indivíduos com lipodistrofia.

Tabela 1 – Comparação dos indivíduos com e sem lipo-hipertrofia com relação as variáveis demográficas e clínicas (n=420).

Variável	n (%)	Lipo-hipertrofia		Valor de p*
		sim	não	
*Sexo				<0,001
Masculino	241 (57,4)	21 (23,6)	220 (66,5)	
Feminino	179 (42,6)	68 (76,4)	111 (33,5)	
Idade				0,321
18-35	114 (27,1)	20 (22,5)	94 (28,4)	
36-59	274 (65,2)	64 (71,9)	210 (63,4)	
>59	32 (7,6)	5 (5,6)	27 (8,2)	
Uso de TARV				0,393
Sim	382 (91,0)	83 (93,3)	299 (90,3)	
Não	38 (9,0)	6 (6,7)	32 (9,7)	
Adesão ao tratamento (n=382)				0,629
Sim	212 (50,5)	48 (57,8)	164 (54,8)	
Não	170 (49,5)	35 (42,2)	135 (45,2)	
Contagem de CD4 (cel/mm <sup>3</sup> )				0,907
0-349	130 (31,0)	28 (31,5)	102 (30,8)	
≥350	290 (69,0)	61 (68,5)	229 (69,2)	
Carga viral HIV-RNA				0,137
Indetectável	294 (70,0)	68 (76,4)	226 (68,3)	
Detectável	126 (30,0)	21 (23,6)	105 (31,7)	
IMC				<0,001
Normal	203 (48,2)	13 (14,6)	201 (60,7)	

%G	Aumentado	217 (51,8)	76 (85,4)	130 (39,3)	<b>&lt;0,001</b>
	Normal	76 (18,1)	2 (2,2)	74 (22,4)	
CC	Aumentado	344 (81,9)	87 (97,8)	257 (77,6)	<b>&lt;0,001</b>
	Normal	235 (56,0)	8 (9,0)	227 (68,6)	
RCQ	Aumentada	185 (44,0)	81 (91,0)	104 (31,4)	<b>&lt;0,001</b>
	Normal	258 (61,4)	37 (41,6)	221 (66,8)	
	Aumentada	162 (38,6)	52 (58,4)	110 (33,2)	

---

IMC = Índice de Massa Corporal, %G = Percentual de Gordura, CC = Circunferência de cintura, RCQ = Razão cintura-quadril.

\*Teste de qui-quadrado de Pearson, IC 95%.

Considerando cada classe de antirretroviral separadamente, o maior percentual de TARV utilizado foi da classe dos ITRN com 364 (86,7%) indivíduos, seguido dos ITRNN com 256 (61,0%), IP com 143 (34,0%), II com 31 (7,4%) e IF com 1 (0,2%) paciente. O tempo de uso de antirretroviral variou entre 0 e 278 meses, com média de 62,3 (DP 56,5) meses e mediana de 45 meses. Não houve associação estatisticamente significativa entre o tempo de uso de TARV e a ocorrência de lipodistrofia ( $p = 0,227$ ), mesmo quando analisado cada classe separadamente. O perfil lipídico e glicêmico é apresentado na Tabela 2, mostrando sua comparação entre indivíduos com e sem lipo-hipertrofia.

Tabela 2 – Distribuição dos valores de medida central e dispersão do perfil lipídico e glicêmico dos indivíduos e sua associação com a presença ou não de lipo-hipertrofia.

Variável	Total	Lipo-hipertrofia		Valor de p
		Sim	Não	
Colesterol total (n=231) <sup>a</sup>	191 (38,7)	202 (32,9)	187 (39,9)	<b>0,015*</b>
LDL (n=212) <sup>a</sup>	113 (34,8)	122 (28,7)	110 (36,2)	<b>0,028*</b>
HDL (n=216) <sup>b</sup>	42 (11,0)	42 (12,0)	41 (11,0)	0,345**
Triglicerídeos (n=233) <sup>b</sup>	141 (105,0)	164 (75,8)	135 (112,5)	0,119**
Glicemia (n=258) <sup>b</sup>	95 (15,0)	95 (15,5)	95 (15,0)	0,858**

LDL = Lipoproteína de baixa densidade, HDL = Lipoproteína de alta densidade.

<sup>a</sup> Média e (desvio padrão); <sup>b</sup> Mediana e (intervalo interquartil).

\*Teste t de Student; \*\*teste de U de Mann-Whitney, nível de confiança de 95%.

Na subamostra com 100 indivíduos, foi realizada a coleta de tecido adiposo para identificação da presença do Adv36. Do total de 100 indivíduos, em 11 (11,0%) houve detecção do Adv36 em tecido adiposo. A descrição dos casos com presença de Adv36 são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 – Descrição dos indivíduos com presença do Adv36 em tecido adiposo.

(continua)

Casos Adv36	Sexo	Idade em anos	Diagnóstico de HIV (meses)	Tempo de tratamento (meses)	Carga viral Adv36
1	feminino	53	12	52	
2	masculino	56	60	63	

3	feminino	38	72	104
4	masculino	66	18	43
5	feminino	45	24	23
6	feminino	51	180	149
7	feminino	42	12	44
8	masculino	56	60	48
9	masculino	61	72	98
10	feminino	42	60	132
11	masculino	58	12	15

A Tabela 4 apresenta a comparação entre indivíduos com e sem Adv36 com relação a lipo-hipertrofia e obesidade geral e central.

Tabela 4 – Comparação entre infectados e não infectados pelo Adv36 com relação a lipo-hipertrofia e perfil nutricional (n=100).

Variável	Adenovírus 36			n (%) Odds ratio	Valor de p*
	Total	Sim	Não		
Lipo-hipertrofia					0,065
Não	62 (62,0)	4 (36,4)	58 (65,2)	1,0	
Sim	38 (38,0)	7 (63,6)	31 (34,8)	0,305 (0,08-1,13)	
IMC					0,133
<18,5-24,9	38 (38,0)	2 (18,2)	36 (40,4)	1,0	
≥25,0	62 (62,0)	9 (81,9)	53 (59,6)	0,330 (0,07-1,60)	
%G					0,406
Normal	17 (17,0)	1 (9,1)	16 (18,0)	1,0	
Alterado	83 (83,0)	10 (90,9)	73 (82,0)	0,460 (0,05-3,82)	
CC					0,088
Normal	51 (51,0)	3 (27,3)	48 (53,9)	1,0	
Alterado	49 (49,0)	8 (72,7)	41 (46,1)	0,320 (0,08-1,29)	
RCQ					0,336
Normal	47 (47,0)	4 (36,4)	43 (48,3)	1,0	
Alterado	53 (53,0)	7 (63,6)	46 (51,7)	0,610 (0,17-2,24)	

IMC = Índice de Massa Corporal, %G = Percentual de Gordura, CC = Circunferência de cintura, RCQ = Razão cintura-quadril.

A Tabela 5 compara o perfil lipídico e glicêmico entre a presença ou não da infecção pelo Adv36. Por apresentarem distribuição não normal, os resultados são expressos em mediana e erro padrão.

Tabela 5 – Distribuição dos níveis do lipidograma e glicemia em medidas de tendência central e dispersão em relação a presença ou não de Adv36 (n=100).

Variável	Total	Variação	Adv36		Valor de p
			Sim	Não	
Colesterol total	192 (3,1)	111-295	184 (7,5)	192 (3,4)	0,434
LDL	112 (3,5)	38-225	119 (7,7)	111 (3,8)	0,511
HDL	41 (1,2)	30-99	44 (2,2)	40 (1,4)	0,254
Triglicerídeos	166 (7,6)	51-472	146 (11,9)	169 (8,3)	0,175
Glicemia	95 (1,6)	70-208	90 (3,0)	97 (1,7)	<b>0,029</b>

LDL = Lipoproteína de baixa densidade, HDL = Lipoproteína de alta densidade.

Teste de U de Wilcoxon-Mann-Whitney, nível de confiança de 95%.

## 5. DISCUSSÃO

No presente estudo houve prevalência de 35,7% de lipodistrofia e do total 21,2% de lipo-hipertrofia entre os indivíduos do estudo. Estes achados são concordantes com a revisão sistemática de Della Justina e colaboradores<sup>70</sup>, que encontrou prevalência de 32,4% a 88,6% de lipodistrofia em indivíduos que vivem com HIV, sendo a lipo-hipertrofia estimada entre 12,1% a 49,2%.

No Brasil, evidencia-se que 65% das indivíduos que vivem com HIV possuem alterações compatíveis com lipodistrofia e que estas alterações tem relação ao uso de TARV<sup>71,168</sup>. Embora a maioria dos casos de lipo-hipertrofia faça uso de TARV no presente estudo, seis casos foram identificados em indivíduos que não usavam a TARV, o que determina a necessidade de se encontrar outras causas de lipo-hipertrofia nesta população. Ressalta-se, também, que em cinco indivíduos identificou-se a presença de lipoatrofia, sem uso de TARV nestes indivíduos.

A lipo-hipertrofia apresentou associação positiva com o sexo feminino. Esse dado é concordante com a literatura, uma vez que mulheres infectadas pelo HIV tem maior risco de apresentarem lipo-hipertrofia quando comparadas aos homens<sup>13</sup>. Além disso, na população em geral, assim como nas indivíduos infectadas pelo HIV<sup>169-171</sup> também se observa maior prevalência de sobrepeso e obesidade no sexo feminino em comparação ao sexo masculino.

Percebeu-se que as mulheres apresentam maior adiposidade que os homens na região da cintura, principalmente no que se refere a gordura visceral e central. Estudo de Foulds e colaboradores<sup>172</sup>, reporta que a gordura abdominal está mais associada ao sexo feminino<sup>172</sup>. Isso pode ser atribuído ao fato de a mulher armazenar maior quantidade de gordura no período pós-prandial, já que o estrógeno tem o efeito de reduzir a oxidação do ácido que atuaria na quebra da gordura<sup>173</sup>. As mulheres por natureza têm maior adiposidade e menor massa muscular do que os homens, e estas alterações são hormônio-dependente (estrogênios *versus* testosterona)<sup>172</sup>. Já os homens têm maior tendência à adiposidade visceral (gordura abdominal)<sup>173</sup>, mesmo quando em sobrepeso. Diversos estudos<sup>14,63,171,174</sup>, corroboram com os achados que demonstram a associação com o sexo e que a mulher apresenta mais lipo-hipertrofia central e lipodistrofia mista (43% e 40%) quando comparadas ao sexo masculino que

apresentaram lipoatrofia periférica, lipodistrofia mista e lipo-hipertrofia (34%, 34% e 32%, respectivamente).

Da mesma forma que a lipodistrofia e lipo-hipertrofia, o sobrepeso e a obesidade também são achados do presente estudo. Segundo a Associação Brasileira para o estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO), o IMC e percentual de gordura são os principais métodos utilizados para a avaliação corporal<sup>107</sup>. Estudo sobre a condição nutricional em indivíduos que vivem com o HIV afirma que estes indivíduos possuem uma capacidade ímpar de composição nutricional<sup>175</sup>, o que em parte justifica a heterogeneidade de composição corporal entre as indivíduos com lipodistrofia.

Ao se comparar a lipo-hipertrofia com os quatro parâmetros de aferição de obesidade ou excesso de peso no presente estudo (IMC, %G, CC e RCQ), todos se associaram positivamente a ocorrência de lipo-hipertrofia. Isso pode ser justificado pelo fato de que parte destes métodos são compostos por medidas objetivas que foram utilizadas para se verificar a concordância com a autopercepção do indivíduo, sobre o aumento de gordura corporal em partes específicas do corpo. Ou seja, as variáveis de aferição da obesidade ou excesso de peso são componentes da definição de lipo-hipertrofia, o que justifica a associação estatística.

Estudo brasileiro mostra que atualmente a obesidade é a mais importante alteração nutricional entre os indivíduos portadores de HIV<sup>176</sup>, enquanto a caquexia e a desnutrição eram o perfil nutricional predominante no início da epidemia de aids<sup>176</sup>. Essa diferença de perfil de caquexia<sup>68</sup> e lipodistrofia encontrada há quase duas décadas, mostra um padrão de mudança significativa entre indivíduos que vivem com HIV/aids. Da mesma forma, traz consigo achados clínicos que anteriormente não eram comuns. Assim como na população em geral em que há aumento da prevalência de obesidade em adultos e crianças, o mesmo parece acontecer com indivíduos que vivem com HIV. Assim, o indivíduo que vive com HIV também está sujeito às complicações por DCNT. Os indivíduos infectados pelo HIV têm atualmente a cronicidade da aids, com longevidade garantida pelo tratamento farmacológico entre indivíduos que vivem com HIV/aids. Diante dessas informações, observa-se que há uma nova realidade, e o manejo destes indivíduos deve levar em consideração as características da infecção, do tratamento e da vulnerabilidade à agravos agudos e crônicos, relacionados ao acúmulo excessivo de gordura corporal<sup>177</sup>.

Estudos recentes<sup>5,13,17-19</sup>, demonstram uma mudança no perfil antropométrico de mulheres vivendo com HIV/aids, alteração de CC e com propensão a quadros de obesidade conforme descritos nos resultados deste estudo. Observa-se relação entre o maior tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV e ocorrência de lipo-hipertrofia<sup>30</sup>, contudo este achado não foi encontrado no presente estudo.

Estudo<sup>175</sup> afirma que os mecanismos responsáveis pelas alterações lipídicas nos portadores de HIV não estão completamente esclarecidos e que existem fatores que interagem simultaneamente, não se esclarecendo se a dislipidemia ocorre como consequência da TARV ou se corresponde a um resultado multicausal entre o tipo de tratamento antirretroviral, predisposição genética, fatores ambientais ou resultado da resposta à própria infecção<sup>9</sup>. A lipo-hipertrofia/obesidade tem relação direta com a ocorrência de doenças metabólicas, o que acarreta em outros problemas de saúde. No presente estudo, houve maior média de níveis sanguíneos de colesterol total e fração LDL entre indivíduos com lipo-hipertrofia. Esses achados são explicados por Carr<sup>9,12</sup> e Lazzaroto<sup>31</sup>, porque a lipodistrofia leva a uma redução da diferenciação de adipócitos e eleva a apoptose de adipócitos periféricos. O desfecho é a hiperlipidemia por redução do armazenamento periférico e aumento da liberação de lipídeos na corrente sanguínea. Isso, por consequência, eleva muito o risco para as doenças cardiovasculares, acidentes vasculares cerebrais, entre outros desfechos fatais e não fatais<sup>10,54,56,163</sup>.

Na subamostra utilizada identificou-se frequência de 11% na coinfeção pelo Adv36. Houve tendência de associação com lipo-hipertrofia. Embora haja estudos que confirmam a associação entre Adv36 e obesidade<sup>2,159,178</sup>, há estudos que não mostram essa relação<sup>179,180</sup>. Essas diferenças podem ser causadas por variações nas faixas etárias estudadas, nas regiões geográficas investigadas, pelo uso de métodos diagnósticos distintos, além do tamanho amostral utilizado nos diferentes estudos.

A co-infecção entre Adv36 e lipohipertrofia, através dos resultados encontrados, mostram a tendência para aumento de peso corporal. Essa alteração pode ser identificada pela lipohipertrofia, aumento de peso sem alterações na redistribuição de gordura, sobrepeso ou obesidade. Sabe-se que dos indivíduos que foram estudados, 38 apresentavam lipohipertrofia e destes, 7 com adenovírus, determinando uma prevalência de 18% entre os indivíduos com lipohipertrofia. Quando comparados aos que não apresentavam alterações de distribuição corporal, identificou-se que destes, 4 tinham Adv36, determinando uma prevalência de 6%, ou

seja, um terço da prevalência entre os indivíduos com lipohipertrofia. Embora tenha identificado que a maioria dos que tem lipo-hipertrofia e HIV não tem adv36.

As alterações identificadas entre os indivíduos com lipohipertrofia, variam entre os sexos, faixa etária, tempo de antirretroviral e adesão ao tratamento. Essas variáveis levam a pensar que os indivíduos que não tinham lipohipertrofia, ou seja, sem alterações, podem não ter apresentado alterações nas variáveis, pelo tempo em que estão com a doença e conseqüentemente, não houve ainda tempo para o desenvolvimento de alterações pela própria co-infecção pelo Adv36. Embora não se saiba como é o mecanismo de infecção no corpo e tempo de desenvolvimento de produção de tecido adiposo de forma anormal, a infecção pelo Adv36 aumenta a chance do desenvolvimento de sobrepeso e obesidade, como já discutido anteriormente<sup>139,165</sup>.

Ainda sobre a lipohipertrofia, identificou-se uma prevalência de 26% entre os indivíduos com HIV. Este achado está abaixo do que encontrado na literatura, que embora tenha uma variação, é em média de 40 a 43%<sup>14</sup>. Esta informação também nos leva a pensar na hipótese de que o tempo da doença e a idade sejam fatores que podem ter interferido na análise de alterações e da forma nos resultados e conclusão.

Com relação ao perfil lipídico e glicêmico, apenas a glicemia de jejum apresentou mediana inferior no grupo com infecção pelo Adv36 em comparação aos não infectados, sendo esta diferença estatisticamente significativa. Mesmo assim, em outros parâmetros, a mediana foi inferior entre os infectados pelo Adv36, ainda que sem significância estatística. Há vários estudos<sup>109,140,181-183</sup> realizados que evidenciam que indivíduos infectados pelo Adv36 apresentam paradoxalmente obesidade e sobrepeso, alterações dos níveis de colesterol total e frações, e diminuição de triglicerídeos e glicose, ainda que estes achados não sejam consenso em todos os estudos realizados<sup>139</sup>.

Outro achado que chama a atenção para a possibilidade de novos estudos, é o fato de que percentual de gordura está inadequado enquanto a circunferência de cintura, RCQ, e IMC estão na maioria, adequados, em paciente com HIV. Isso mostra que a quantidade de depósito de gordura estão em regiões de não podem ser medidas e identificadas com a utilização de instrumentos básicos, mas sim talvez com diagnósticos mais sofisticados.

Dentre as limitações do presente estudo destaca-se um potencial viés de seleção. Isso porque a amostragem foi por conveniência, utilizando usuários de um serviço especializado, em dias de consultas de rotina. Fato pode interferir na extrapolação dos achados para toda a população que vive com HIV. Entretanto, por questões éticas e legais, não foi permitido a busca ativa de infectados pelo HIV em abandono de tratamento ou não comparecimento ao serviço. Também houve algumas perdas e recusas na participação das etapas I e II do estudo. Vários indivíduos não tinham exames recentes do perfil lipídico e glicêmico e não os realizaram durante a fase de coleta de dados.

Principalmente na etapa II, por ser um procedimento invasivo, com potencial risco e cuidados pós-procedimento, houve resistência por parte de alguns indivíduos para a realização do exame, o que impediu uma divisão mais equilibrada de indivíduos com e sem lipo-hipertrofia. Vale ressaltar que o alto custo dos testes de PCR para a identificação do Adv36 em tecido adiposo também foi uma limitação importante.

Apesar disso, o tamanho amostral é considerável e apresenta uma margem adicional em vista da amostra mínima calculada. Além disso, destaca-se a originalidade e ineditismo dos resultados, sendo o primeiro estudo no mundo a investigar a presença da coinfeção pelo Adv36 em indivíduos que vivem com HIV e sua relação com lipo-hipertrofia e obesidade.

## 6. CONCLUSÃO

Diante do exposto, conclui-se que houve tendência de associação entre a infecção Adv36 e a presença de lipo-hipertrofia em indivíduos infectados pelo HIV. Há necessidade de estudos com maior tamanho amostral para se confirmar/refutar a hipótese formulada. Indivíduos com lipo-hipertrofia eram na maioria mulheres, com idade entre 36 e 72 anos, em uso de TARV, com boa adesão ao tratamento farmacológico prescrito e maiores médias de colesterol total e fração LDL. A presença de lipo-hipertrofia foi associada positivamente aos parâmetros de obesidade geral e central utilizados (IMC, %G, CC, RCQ).

Houve 11% de coinfeção pelo Adv36 na subamostra analisada. Apesar do perfil lipídico e glicêmico apresentar menores níveis entre infectados pelo Adv36 em comparação aos não infectados, apenas a glicemia de jejum apresentou diferença estatisticamente significativa.

### 6.1 PERSPECTIVAS FUTURAS

Este foi o primeiro trabalho a investigar a presença de Adv36 em indivíduos infectados pelo HIV e sua relação com a lipo-hipertrofia. Há necessidade de novos estudos com maior tamanho amostral e com utilização de métodos diagnósticos combinados, pois ainda não há um método de referência. Novo projeto pretende realizar a investigação de Adv36 em amostras sanguíneas utilizando imunoensaio enzimático, inclusive para ver a concordância com os resultados de PCR utilizados. A partir da publicação destes achados, pretende-se propor novas parcerias para se investigar a relação Adv36 e obesidade no Brasil, não somente em infectados pelo HIV, mas em outros estratos populacionais.

O estudo proporcionou desenvolvimento na prática da execução de métodos de pesquisa em bancada e oportunizou conhecer sobre a execução de técnicas específicas para diagnóstico clínico, especificamente de métodos como a extração de DNA e realização de PCR. Oportunizou ainda conhecer os meios técnicos adequados

para exportação para o exterior de materiais biológicos, através de um rotina até então não realizada dentro da universidade que executou o estudo.

Todos estes aspectos, refletem de forma positiva nas demais áreas de atuação da aluna, que traz para outro ambiente de aprendizagem e trabalho, novas experiências e oportunidades para outros alunos, diminuindo dificuldades e minimizando problemas que foram identificados e corrigidos ao longo do estudo.

Como perspectiva futura, tem-se ainda a possibilidade de avançar em outros estudos relacionados ao tema, e levar estes resultados a outros níveis de discussão de forma a proporcionar reflexão sobre estes resultados e compará-los a estudos afins, abrindo caminhos inclusive para além das parcerias internacionais, para discussões internacionais.

## REFERÊNCIAS

1. Atkinson RL, Dhurandhar N V, Allison DB, Bowen RL, Israel BA, Albu JB, et al. Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *Int J Obes*. 2005 Mar 21;29(3):281–6.
2. Atkinson RL. Viruses as an Etiology of Obesity. *Mayo Clin Proc*. 2007 Oct;82(10):1192–8.
3. Bedimo RJ. Body-Fat Abnormalities in Patients With HIV: Progress and Challenges. *J Int Assoc Physicians AIDS Care*. 2008 Dec;7(6):292–305.
4. Lima da Silva G, Andreza T, Barboza R, de Andrade D, Silva Cunha de Medeiros D, Catherine R, et al. Relationship between dietary intake and use of protease inhibitors with anthropometric and biochemical parameters of lipodystrophy in people living with HIV. *Nutr Hosp*. 2014;3030(44).
5. Christini W, Reis T, Scopel CT, Correr CJ, Mari V, Andrzejewski S. Análise das intervenções de farmacêuticos clínicos em um hospital de ensino terciário do Brasil Analysis of clinical pharmacist interventions in a tertiary teaching hospital in Brazil. *einstein*. 2013;11(2):190–6.
6. ONU Brasil [Internet]. [cited 2018 Jan 16]. Available from: <https://nacoesunidas.org/>
7. Relatório sobre a aids no mundo- 2017 [Internet]. [cited 2018 Nov 26]. Available from: <https://unids.org.br/2017/07/19-mi-em-tratamento-hiv-mortes-relacionadas-aids-caem-no-mundo/>
8. Means AR, Risher KA, Ujeneza EL, Maposa I, Nondi J, Bellan SE. Impact of Age and Sex on CD4+ Cell Count Trajectories following Treatment Initiation: An Analysis of the Tanzanian HIV Treatment Database. Fitzgerald-Bocarsly P, editor. *PLoS One*. 2016 Oct 7;11(10):e0164148.
9. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*. 2000 Oct 21;356(9239):1423–30.
10. Beraldo RA, Santos AP dos, Guimarães MP, Vassimon HS, Paula FJA de, Machado DRL, et al. Redistribuição de gordura corporal e alterações no metabolismo de lipídeos e glicose em pessoas vivendo com HIV/AIDS. *Rev Bras Epidemiol*. 2017 Jul;20(3):526–36.
11. Esposito S, Preti V, Consolo S, Nazzari E, Principi N. Adenovirus 36 infection

- and obesity. Vol. 55, Journal of Clinical Virology. 2012. p. 95–100.
12. Carr A. Treatment strategies for HIV lipodystrophy. *Curr Opin HIV AIDS*. 2007 Jul;2(4):332–8.
  13. Alencastro PR. Characteristics Associated to Lipodystrophy Syndrome among HIV-Infected Patients Naive and on Antiretroviral Treatment. *J AIDS Clin Res*. 2012 Nov 22;3(9):1–9.
  14. Diehl LA, Dias JR, Paes ACS, Thomazini MC, Garcia LR, Cinagawa E, et al. Prevalência da lipodistrofia associada ao HIV em pacientes ambulatoriais brasileiros: relação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008 Jun;52(4):658–67.
  15. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining Morbidity and Mortality among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med*. 1998 Mar 26;338(13):853–60.
  16. Na H-N, Nam J-H. Proof-of-concept for a virus-induced obesity vaccine; vaccination against the obesity agent adenovirus 36. *Int J Obes*. 2014 Nov 11;38(11):1470–4.
  17. Stefani MM de A, Bevilacqua Vieira RB, de Souza Pereira GA, Teixeira Junior J, Ordália Ferro M. ENTENDENDO COMO O HIV INFECTA CÉLULAS HUMANAS: QUIMIOCINAS E SEUS RECEPTORES. *Rev Patol Trop*. 2007 Apr 19;27(1).
  18. Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1981 Jul 3;30(25):305–8.
  19. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. *Pneumocystis carinii* Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men. *N Engl J Med*. 1981 Dec 10;305(24):1425–31.
  20. Osorio J, Álvarez D, Barreto-Mora J, Casanova-Bermeo M, Vargas-Plazas H, Giraldo-Bahamon G, et al. Infecciones pulmonares en pacientes con VIH 20 años después de la terapia antirretroviral combinada. ¿Qué ha cambiado? *Infectio*. 2016 Jul;20(3):180–9.
  21. Magno L, Castellanos MEP. Meanings and vulnerability to HIV/AIDS among long-distance truck drivers in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2016 Dec 22;50:76.
  22. Saúde M da. Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. In: Ano V - nº 1 - 27ª a 53ª - semanas epidemiológicas -

- julho a dezembro de 2016 Ano V - nº 1 - 01<sup>a</sup> a 26<sup>a</sup> - semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2017.
23. WHO | Physical status: the use and interpretation of anthropometry. WHO. 2013;
  24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST A e HV. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis. In 2015. p. 120.
  25. Unaid. Fact sheet - Latest global and regional statistics on the status of the AIDS epidemic.
  26. Melo EB de, Bruni AT, Ferreira MMC. Inibidores da HIV-integrase: potencial abordagem farmacológica para tratamento da AIDS. *Quim Nova*. 2006 Jun;29(3):555–62.
  27. Rotta I, Almeida SM de. Genotypical diversity of HIV clades and central nervous system impairment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011 Dec;69(6):964–72.
  28. Costa Da Rosa M, Oliveira Da Silva NM. Patogênese do HIV-características do vírus e transmissão materno-infantil Pathogenesis of HIV-virus characteristics and mother-to-child transmission. 2016;48(4):301–7.
  29. D'arc M, Ayoub A, Esteban A, Learn GH, Boué V, Liegeois F, et al. Origin of the HIV-1 group O epidemic in western lowland gorillas. *Proc Natl Acad Sci*. 2015 Mar 17;112(11):E1343–52.
  30. Sabin CA. Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy? *BMC Med*. 2013 Nov 27;11:251.
  31. Lazzarotto AR, Deresz LF, Sprinz E. HIV/AIDS e Treinamento Concorrente: a Revisão Sistemática. *Rev Bras Med do Esporte*. 2010 Apr;16(2):149–54.
  32. Gräf T, Machado Fritsch H, de Medeiros RM, Maletich Junqueira D, Esteves de Matos Almeida S, Pinto AR. Comprehensive Characterization of HIV-1 Molecular Epidemiology and Demographic History in the Brazilian Region Most Heavily Affected by AIDS. *J Virol*. 2016 Sep 15;90(18):8160–8.
  33. Schuelter-Trevisol F, da Silva MV, Oliveira CM, Rodrigues R. HIV genotyping among female sex workers in the State of Santa Catarina. *Rev Soc Bras Med Trop*. 40(3):259–63.
  34. Cunico W, Gomes CRB, Vellasco Junior WT. HIV - recentes avanços na pesquisa de fármacos. *Quim Nova*. 2008;31(8):2111–7.

35. Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, Puga E, Talavera L. Disseminated Histoplasmosis in Patients with AIDS in Panama: A Review of 104 Cases. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 15;40(8):1199–202.
36. Costa IB. Epidemiologia molecular do Vírus da imunodeficiência humana 1 (HIV-1) em mulheres (mães e grávidas) dos Estados do Acre e Tocantins, Brasil. 2009 Oct 7;
37. Centers for Disease Control and Prevention. HIV / AIDS | CDC [Internet]. [cited 2018 Nov 27]. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/>
38. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet*. 1998 Jun 20;351(9119):1881–3.
39. Sharp PM, Hahn BH. The evolution of HIV-1 and the origin of AIDS. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2010 Aug 27;365(1552):2487–94.
40. Aguilar-Jimenez W, Villegas-Ospina S, Gonzalez S, Zapata W, Saulle I, Garziano M, et al. Precursor Forms of Vitamin D Reduce HIV-1 Infection In Vitro. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Dec;73(5):497–506.
41. Alencar JMN de, Silva RP da, Rodrigues NR, LUna IC, Carneiro4 WS, Anjos UU dos, et al. Analysis of the sexual exposure trends to human immunodeficiency virus - HIV in Teresina, Piauí state. *DST - J bras Doenças Sex Transm*. 2016;28:2177–8264.
42. Jota FA, Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Fármacos. Rio de Janeiro RB. Os antirretrovirais através da história, da descoberta até os dias atuais. 2011;
43. Greco DB. Trinta anos de enfrentamento à epidemia da Aids no Brasil, 1985-2015. *Cien Saude Colet*. 2016 May;21(5):1553–64.
44. Cunha AP da, Cruz MM da, Torres RMC, Cunha AP da, Cruz MM da, Torres RMC. Tendência da mortalidade por aids segundo características sociodemográficas no Rio Grande do Sul e em Porto Alegre: 2000-2011\*. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2016 Sep;25(3):477–86.
45. MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Vigilância em Saúde Programa Nacional de DST e Aids.
46. Maddali M V, Dowdy DW, Gupta A, Shah M. Economic and epidemiological impact of early antiretroviral therapy initiation in India. *J Int AIDS Soc*. 2015;18(1):20217.

47. Teeraananchai S, Chaivooth S, Kerr SJ, Bhakeecheep S, Avihingsanon A, Teeraratkul A, et al. Life expectancy after initiation of combination antiretroviral therapy in Thailand. *Antivir Ther.* 2017;22(5):393–402.
48. Friedland G. Marking Time in the Global HIV/AIDS Pandemic. *JAMA.* 2016 Jul 12;316(2):145.
49. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults. *JAMA.* 2016 Jul 12;316(2):191.
50. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaldo HJ, Swindells S, Eron J, Chen YQ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2014 Apr 1;14(4):281–90.
51. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS.* 2003 May 23;17(8):1179–93.
52. Baril J-G, Junod P, Leblanc R, Dion H, Therrien R, Laplante F, et al. HIV-associated lipodystrophy syndrome: A review of clinical aspects. *Can J Infect Dis Med Microbiol = J Can des Mal Infect la Microbiol medicale.* 2005 Jul;16(4):233–43.
53. Freitas E de, CPF:28091103873, <http://lattes.cnpq.br/0240560071060458>. Prevalência de síndrome lipodistrófica em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1/AIDS) com ou sem utilização de terapia antirretroviral (TARV). 2011 May 27;
54. Castro A de CO, Silveira EA, Falco M de O, Nery MW, Turchi MD, Castro A de CO, et al. Overweight and abdominal obesity in adults living with HIV/AIDS. *Rev Assoc Med Bras.* 2016 Jul;62(4):353–60.
55. Silva RAR da, Silva RTS, Nascimento EGC do, Gonçalves OP, Reis MM, Silva BCO da, et al. Perfil clínico-epidemiológico de adultos hiv-positivo atendidos em um hospital de Natal/RN Clinical-epidemiological profile of hiv-positive adults attended in a hospital from Natal/RN. *Rev Pesqui Cuid é Fundam Online.* 2016 Jul 15;8(3):4689.
56. Melo BP, Pedro RE, Guariglia DA, Peres SB, Moraes SMF de, Melo BP, et al. RESPOSTAS AGUDAS DO EXERCÍCIO FÍSICO EM PESSOAS

- INFECTADAS PELO HIV: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. *Rev Bras Med do Esporte*. 2017 Apr;23(2):152–9.
57. Keith Alcorn SC e, Hughson G. Medicamentos antirretrovirais. 2013.
  58. Ponterio E, Gnessi L. Adenovirus 36 and Obesity: An Overview. *Viruses*. 2015 Jul;7(7):3719–40.
  59. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular Risk and Body-Fat Abnormalities in HIV-Infected Adults. *N Engl J Med*. 2005 Jan 6;352(1):48–62.
  60. Amado Costa L, Almeida AG. Patologia cardiovascular associada ao vírus da imunodeficiência humana. *Rev Port Cardiol*. 2015 Jul;34(7–8):479–91.
  61. Salehian B, Forman SJ, Kandeel FR, Bruner DE, He J, Atkinson RL. Adenovirus 36 DNA in Adipose Tissue of Patient with Unusual Visceral Obesity. *Emerg Infect Dis*. 2010 May;16(5):850–2.
  62. Wigand R, Gelderblom H, Wadell G. New human adenovirus (candidate adenovirus 36), a novel member of subgroup D. *Arch Virol*. 1980 Sep;64(3):225–33.
  63. Valente AMM, Reis AF, Machado DM, Succi RCM, Chacra AR. Metabolic alterations in HIV-associated lipodystrophy syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005 Dec;49(6):871–81.
  64. Batterham MJ, Garsia R, Greenop PA. Dietary intake, serum lipids, insulin resistance and body composition in the era of highly active antiretroviral therapy “Diet FRS Study”. *AIDS*. 2000 Aug 18;14(12):1839–43.
  65. Watson RR. Health of HIV infected people. Volume 1, Food, nutrition and lifestyle with antiretroviral drugs.
  66. Gouvêa-e-Silva LF, Said R do C, Kietzer KS, Freitas JJ da S, Xavier MB. NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA E SÍNDROME LIPODISTRÓFICA EM PACIENTES COM HIV/AIDS. *Rev Bras Med do Esporte*. 2016 Apr;22(2):147–52.
  67. Soares FMG, Costa IMC. Lipoatrofia facial associada ao HIV/AIDS: do advento aos conhecimentos atuais. *An Bras Dermatol*. 2011 Oct;86(5):843–64.
  68. Curti MLR, Almeida LB, Jaime PC. Evolução de parâmetros antropométricos em portadores do vírus da Imunodeficiência Humana ou com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida: um estudo prospectivo. *Rev Nutr*. 2010 Feb;23(1):57–64.
  69. Soares R de CA, Fundação Oswaldo Cruz. Centro de Pesquisas Aggeu

- Magalhães. Recife PB. A não adesão ao tratamento com antirretrovirais em adultos com infecção pelo HIV/AIDS, atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE. 2013;
70. Della Justina LB. Prevalence of HIV-Associated Lipodystrophy in Brazil: A Systematic Review of the Literature. *J AIDS Clin Res*. 2014;5(9).
  71. Brown TT, Xu X, John M, Singh J, Kingsley LA, Palella FJ, et al. Fat distribution and longitudinal anthropometric changes in HIV-infected men with and without clinical evidence of lipodystrophy and HIV-uninfected controls: A substudy of the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS Res Ther*. 2009 May 13;6(1):8.
  72. Florindo AA, Latorre M do RD de O, Santos ECM dos, Borelli A, Rocha M de S, Segurado AAC. Validação de métodos de estimativa da gordura corporal em portadores do HIV/Aids. *Rev Saude Publica*. 2004 Oct;38(5):643–9.
  73. Nobre R de S, Guimarães MR, Batista AMO, Sousa AF de, Lima LH de O, Silva ARV da, et al. INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS COMO PREDITORES DA SÍNDROME METABÓLICA EM ADOLESCENTES. *Texto Context - Enferm*. 2018 Mar 22;27(1).
  74. Guedes DP, Guedes JERP. Proposição de equações para predição de quantidade de gordura corporal em adultos jovens. *Semin Ciências Biológicas e da Saúde*. 1991 Dec 15;12(2):61.
  75. Mourão FG. A AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL - A MEDIÇÃO DE PREGAS ADIPOSAS COMO TÉCNICA PARA A AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL. *técnicoRESUMO* Com o nosso trabalho, pretendemos elaborar um documento de pesquisa e apoio, assim como de orientação para futuros "avaliad. *Rev Desporto e Saúde da Fundação Técnica e Científica do Desporto*. 1995;
  76. WHO | Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO. 2015;
  77. Lichtenstein KA. Redefining lipodystrophy syndrome: risks and impact on clinical decision making. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Aug 1;39(4):395–400.
  78. Cofrancesco J, Freedland E, McComsey G. Treatment Options for HIV-Associated Central Fat Accumulation. *AIDS Patient Care STDS*. 2009 Jan;23(1):5–18.
  79. PETERSON S, MARTINS C, COFRANCESCOJR J. Lipodystrophy in the Patient with HIV: Social, Psychological, and Treatment Considerations.

- Aesthetic Surg J. 2008 Jul;28(4):443–51.
80. Collins E, Wagner C, Walmsley S. Psychosocial impact of the lipodystrophy syndrome in HIV infection. *AIDS Read*. 2000 Sep;10(9):546–50.
  81. Power R, Tate HL, McGill SM, Taylor C. A qualitative study of the psychosocial implications of lipodystrophy syndrome on HIV positive individuals. *Sex Transm Infect*. 2003 Apr;79(2):137–41.
  82. Sanches RS, Mill J, Machado AA, Donadi EA, Morais Fernandes AP. Facial Lipoatrophy: Appearances Are Not Deceiving. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2009 May;20(3):169–75.
  83. Cornier M-A, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The Metabolic Syndrome. *Endocr Rev*. 2008 Dec;29(7):777–822.
  84. Martínez E, Mocroft A, García-Viejo MA, Pérez-Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet*. 2001 Feb 24;357(9256):592–8.
  85. Villarroya F, Domingo P, Giral M. Lipodystrophy associated with highly active anti-retroviral therapy for HIV infection: the adipocyte as a target of anti-retroviral-induced mitochondrial toxicity. *Trends Pharmacol Sci*. 2005 Feb;26(2):88–93.
  86. Valente. Síndrome Lipodistrófica do HIV. 2005;
  87. Kramer AS, Alexandre Ramos Lazzarotto, Eduardo Sprinz WCM. Alterações Metabólicas, Terapia Antirretroviral e doença Cardiovascular em Idosos Portadores de HIV. *Arq Bras Cardologia*. 2009;93(5):561–8.
  88. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Palella FJ, et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS*. 2001 Jul 27;15(11):1389–98.
  89. Morais JC, Couto S, José O., Carvalho M, Monteiro T. OBESIDADE: A INFECÇÃO COMO UM FACTOR ETIOLÓGICO? 2011;
  90. Dhurandhar N V. Contribution of pathogens in human obesity. *Drug News Perspect*. 2004 Jun;17(5):307–13.
  91. Esposito S, Preti V, Nazzari E, Consolo S, Principi N. Is there a link between infection due to adenovirus 36 and childhood obesity? *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012.
  92. ROSINI TC, ADELINO SANCHEZ RAMOS DA SILVA CDM. Diet-induced obesity : rodent model for the study of obesity-related disorders. 2012;58:383–

- 7.
93. Na H-N, Kim H, Nam J-H. Prophylactic and therapeutic vaccines for obesity. *Clin Exp Vaccine Res.* 2014 Jan;3(1):37–41.
94. Ferreira De Sousa T, Rodrigues Barbosa A. Prevalence of body weight excess in undergraduate students: analysis of repeated surveys. 2017;20(4):586–97.
95. Berthoud H-R, Münzberg H, Morrison CD. Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms. 2017;
96. CHAIM EA, PAREJA JC, GESTIC MA, UTRINI MP, CAZZO E, CHAIM EA, et al. Preoperative multidisciplinary program for bariatric surgery: a proposal for the Brazilian Public Health System. *Arq Gastroenterol.* 2017 Mar;54(1):70–4.
97. Carr A. HIV Protease Inhibitor-Related Lipodystrophy Syndrome. *Clin Infect Dis.* 2000 Jun 1;30(Supplement 2):S135–42.
98. Mantzoros CS. Obesity and diabetes. Humana Press; 2006. 555 p.
99. Huo L, Lyons J, Magliano DJ. Infectious and Environmental Influences on the Obesity Epidemic. *Curr Obes Rep.* 2016 Sep 9;5(3):375–82.
100. Park S, Kim J, Shin H-J, Hong YM, Sheen YH, Park H-L, et al. Tracking Study About Adenovirus 36 Infection: Increase of Adiposity. *J Microbiol Biotechnol.* 2015 Dec 28;25(12):2169–72.
101. Azevedo PS, Minicucci MF, Zornoff LAM. Obesity: A Growing Multifaceted Problem. *Arq Bras Cardologia.* 2015;105:448–9.
102. Jaworowska A, Bazylak G. [Obesity development associated with viral infections]. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2006;60:227–36.
103. César Farias de Queiroz J, Isabel Cardoso Alonso-Vale M, Curi R, Bessa Lima F. Controle da adipogênese por ácidos graxos Control of adipogenesis by fatty acids. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(5).
104. Trayhurn P, Bing C, Wood IS. Adipose tissue and adipokines--energy regulation from the human perspective. *J Nutr.* 2006 Jul;136(7 Suppl):1935S–1939S.
105. Stofkova A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. *Endocr Regul.* 2009 Oct;43(4):157–68.
106. Moraes-Vieira PMM, Bassi ÊJ, Araujo RC, Câmara NOS. Leptin as a link between the immune system and kidney-related diseases: leading actor or just a coadjuvant? *Obes Rev.* 2012 Aug;13(8):733–43.
107. ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 2016;

108. Maia EG, Silva LES da, Santos MAS, Barufaldi LA, Silva SU da, Claro RM. Padrões alimentares, características sociodemográficas e comportamentais entre adolescentes brasileiros. *Rev Bras Epidemiol*. 2018 Nov 29;21(suppl 1):e180009.
109. Na H-N, Hong Y-M, Kim J, Kim H-K, Jo I, Nam J-H. Association between human adenovirus-36 and lipid disorders in Korean schoolchildren. *Int J Obes*. 2010 Jan 13;34(1):89–93.
110. Barrios Patricia, Pera V Le, Icard LA, Chiparelli H, Algorta G, Stoll M, et al. *La Revista médica del Uruguay*. Vol. 25, *Revista Médica del Uruguay*. Sindicato Médico del Uruguay; 2009. 102-109 p.
111. Silva JS. ESTUDO DA INTERAÇÃO DO ADENOVÍRUS. Tese Doutorado. 2008;41:1–51.
112. Esquema 3D de um adenovírus | Instituto de Okinawa da Universidade de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia OIST [Internet]. [cited 2019 Jan 7]. Available from: <https://www.oist.jp/news-center/photos/3d-schematic-adenovirus>
113. Waye MMY, Chan JCN, Tong PCY, Ma R, Chan PKS. Association of human adenovirus-36 with diabetes, adiposity, and dyslipidaemia in Hong Kong Chinese. *Hong Kong Med J = Xianggang yi xue za zhi*. 2015 Jun;21 Suppl 4:45–7.
114. Machado K, Dieguez MC, Artucio C, Olivera V, Giachetto G, Pérez MC, et al. *Archivos de pediatría del Uruguay órgano oficial de la Sociedad Uruguaya de Pediatría*. Vol. 84, *Archivos de Pediatría del Uruguay*. Sociedad Uruguaya de Pediatría; 2013. 263-269 p.
115. Academia Mexicana de Cirugía. FJ-OFAV-CH. *Cirugia y cirujanos*. Vol. 74, *Cirugía y Cirujanos*. Academia Mexicana de Cirugía, A.C.; 2006.
116. Boccia D, Tozzi AE, Cotter B, Rizzo C, Russo T, Buttinelli G, et al. Waterborne outbreak of Norwalk-like virus gastroenteritis at a tourist resort, Italy. *Emerg Infect Dis*. 2002 Jun;8(6):563–8.
117. Parshionikar SU, Willian-True S, Fout GS, Robbins DE, Seys SA, Cassady JD, et al. Waterborne outbreak of gastroenteritis associated with a norovirus. *Appl Environ Microbiol*. 2003 Sep 1;69(9):5263–8.
118. Atkinson RL. Could viruses contribute to the worldwide epidemic of obesity? *Int J Pediatr Obes*. 2008 Jan;3(s1):37–43.

119. Atkinson RL, Lee I, Shin H-J, He J. Human adenovirus-36 antibody status is associated with obesity in children. *Int J Pediatr Obes*. 2010 Apr;5(2):157–60.
120. Na H-N, Hong Y-M, Ye MB, Park S, Kim I-B, Nam J-H. Adenovirus 36 Attenuates Weight Loss from Exercise but Improves Glycemic Control by Increasing Mitochondrial Activity in the Liver. Nevels M, editor. *PLoS One*. 2014 Dec 5;9(12):e114534.
121. Tosh AK, Wasserman MG, McLeay II MT, Tepe SK. Human adenovirus-36 seropositivity and obesity among Midwestern US adolescents. *Int J Adolesc Med Health*. 2017 Nov 23;0(0).
122. Dhurandhar N V, Israel BA, Kolesar JM, Mayhew GF, Cook ME, Atkinson RL. Increased adiposity in animals due to a human virus. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Aug;24(8):989–96.
123. Dhurandhar N V, Whigham LD, Abbott DH, Schultz-Darken NJ, Israel BA, Bradley SM, et al. Human adenovirus Ad-36 promotes weight gain in male rhesus and marmoset monkeys. *J Nutr*. 2002 Oct;132(10):3155–60.
124. Dhurandhar N V, Dhurandhar EJ, Ingram DK, Vaughan K, Mattison JA. Natural infection of human adenovirus 36 in rhesus monkeys is associated with a reduction in fasting glucose 36. *J Diabetes*. 2014 Nov;6(6):614–6.
125. Laing EM, Tripp RA, Pollock NK, Baile CA, Della-Fera MA, Rayalam S, et al. Adenovirus 36, adiposity, and bone strength in late-adolescent females. *J Bone Miner Res*. 2013 Mar;28(3):489–96.
126. Wayne MMY. New insights into how adenovirus might lead to obesity: An oxidative stress theory. *Free Radic Res*. 2011 Aug 26;45(8):880–7.
127. Pasarica M, Mashtalir N, McAllister EJ, Kilroy GE, Koska J, Permana P, et al. Adipogenic Human Adenovirus Ad-36 Induces Commitment, Differentiation, and Lipid Accumulation in Human Adipose-Derived Stem Cells. *Stem Cells*. 2008 Apr;26(4):969–78.
128. Dhurandhar N V, Kulkarni PR, Ajinkya SM, Sherikar AA, Atkinson RL. Association of adenovirus infection with human obesity. *Obes Res*. 1997 Sep;5(5):464–9.
129. Sabin MA, Burgner D, Atkinson RL, Pei-Lun Lee Z, Magnussen CG, Cheung M, et al. Longitudinal investigation of adenovirus 36 seropositivity and human obesity: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Int J Obes*. 2015 Nov 9;39(11):1644–50.

130. Parra-Rojas I, Del Moral-Hernández O, Salgado-Bernabé AB, Guzmán-Guzmán IP, Salgado-Goytia L, Muñoz-Valle JF. Adenovirus-36 Seropositivity and Its Relation with Obesity and Metabolic Profile in Children. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:1–6.
131. Ponterio E, Cangemi R, Mariani S, Casella G, De Cesare A, Trovato FM, et al. Adenovirus 36 DNA in human adipose tissue. *Int J Obes.* 2015 Dec 21;39(12):1761–4.
132. Suplicy H de L, Bornschein A. Infeccions as the etiology for obesity. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009 Mar;53(2):159–64.
133. Molloy CT, Adkins LJ, Griffin C, Singer K, Weinberg JB. Mouse adenovirus type 1 infection of adipose tissue. *Virus Res.* 2018 Jan 12;244:90–8.
134. Na H-N, Kim H, Nam J-H. Novel genes and cellular pathways related to infection with adenovirus-36 as an obesity agent in human mesenchymal stem cells. *Int J Obes.* 2012 Feb 3;36(2):195–200.
135. Arnold J, Jánoska M, Kajon AE, Metzgar D, Hudson NR, Torres S, et al. Genomic characterization of human adenovirus 36, a putative obesity agent. *Virus Res.* 2010 May;149(2):152–61.
136. Kapila M, Khosla P, Dhurandhar N V. Novel short-term effects of adenovirus Ad-36 on hamster lipoproteins. *Int J Obes.* 2004 Dec 5;28(12):1521–7.
137. Zamrazilová H, Aldhoon-Hainerová I, Atkinson RL, Dušátková L, Sedláčková B, Lee ZP, et al. Adenovirus 36 infection: a role in dietary intake and response to inpatient weight management in obese girls. *Int J Obes.* 2015 Dec 25;39(12):1757–60.
138. Kocazeybek B, Dinc HO, Ergin S, Saribas S, Ozcabi BT, Cizmecigil U, et al. Evaluation of Adenovirus-36 (Ad-36) antibody seropositivity and adipokine levels in obese children. *Microb Pathog.* 2017 Jul;108:27–31.
139. Atkinson RL. Prevalence of Infection With Adenovirus-36 in Belgium and Holland and Association With Obesity. *Obesity.* 2011 Jan;19(1):2–2.
140. Aldhoon-Hainerová I, Zamrazilová H, Atkinson RL, Dušátková L, Sedláčková B, Hlavatý P, et al. Clinical and laboratory characteristics of 1179 Czech adolescents evaluated for antibodies to human adenovirus 36. *Int J Obes (Lond).* 2014 Feb 14;38(2):285–91.
141. KARAMESE M, ALTOPARLAK U, TURGUT A, AYDOGDU S, KARAMESE SA. The relationship between adenovirus-36 seropositivity, obesity and metabolic

- profile in Turkish children and adults. *Epidemiol Infect.* 2015 Dec 16;143(16):3550–6.
142. Villavicencio F, Valladares M. Adenovirus 36 y su potencial contribución en el desarrollo de obesidad. *Rev Med Chil.* 2017 Aug;145(8):1054–9.
143. Na H-N, Nam J-H. Adenovirus 36 as an Obesity Agent Maintains the Obesity State by Increasing MCP-1 and Inducing Inflammation. *J Infect Dis.* 2012 Mar 15;205(6):914–22.
144. Aragão Filho WC. O papel do fator nuclear kappa B (NF-kB) e do eixo IL-12/23-IFN-g na ativação do sistema NADPH oxidase. [São Paulo]: Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo; 2009.
145. Medeiros Neto GA de (Geraldo A, Halpern A, Bouchard C. Progress in obesity research: 9. John Libbey Eurotext; 2003.
146. Vangipuram SD, Yu M, Tian J, Stanhope KL, Pasarica M, Havel PJ, et al. Adipogenic human adenovirus-36 reduces leptin expression and secretion and increases glucose uptake by fat cells. *Int J Obes.* 2007 Jan 16;31(1):87–96.
147. Wang ZQ, Cefalu WT, Zhang XH, Yu Y, Qin J, Son L, et al. Human Adenovirus Type 36 Enhances Glucose Uptake in Diabetic and Nondiabetic Human Skeletal Muscle Cells Independent of Insulin Signaling. *Diabetes.* 2008 Jul 1;57(7):1805–13.
148. Pasarica M, Shin AC, Yu M, Ou Yang H-M, Rathod M, Jen K-LC, et al. Human Adenovirus 36 Induces Adiposity, Increases Insulin Sensitivity, and Alters Hypothalamic Monoamines in Rats\*. *Obesity.* 2006 Nov;14(11):1905–13.
149. Silva CT da, Jasiulionis MG. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. *Cienc Cult.* 2014;66(1):38–42.
150. Dhurandhar N V, Kulkarni P, Ajinkya SM, Sherikar A. Effect of adenovirus infection on adiposity in chicken. *Vet Microbiol.* 1992 Jun 1;31(2–3):101–7.
151. van Ginneken V, Sitnyakowsky L, Jeffery JE. “Infectobesity: viral infections (especially with human adenovirus-36: Ad-36) may be a cause of obesity. *Med Hypotheses.* 2009 Apr;72(4):383–8.
152. Rogers PM, Fusinski KA, Rathod MA, Loiler SA, Pasarica M, Shaw MK, et al. Human adenovirus Ad-36 induces adipogenesis via its E4 orf-1 gene. *Int J Obes.* 2008 Mar 6;32(3):397–406.
153. Rogers PM, Fusinski KA, Rathod MA, Loiler SA, Pasarica M, Shaw MK, et al. Human adenovirus Ad-36 induces adipogenesis via its E4 orf-1 gene. *Int J*

- Obes. 2008 Mar 6;32(3):397–406.
154. Dhurandhar N V. Insulin sparing action of Adenovirus 36 and its E4orf1 protein. *J Diabetes Complications*. 2013 Mar;27(2):191–9.
  155. Mitra AK, Clarke K. Viral obesity: fact or fiction? *Obes Rev*. 2010 Apr;11(4):289–96.
  156. Vangipuram SD, Sheele J, Atkinson RL, Holland TC, Dhurandhar N V. A Human Adenovirus Enhances Preadipocyte Differentiation. *Obes Res*. 2004 May;12(5):770–7.
  157. Chappell CL, Dickerson M, Day RS, Dubuisson O, Dhurandhar N V. Adenovirus 36 antibody detection: Improving the standard serum neutralization assay. *J Virol Methods*. 2017;239:69–74.
  158. Berger PK, Pollock NK, Laing EM, Warden SJ, Hill Gallant KM, Hausman DB, et al. Association of adenovirus 36 infection with adiposity and inflammatory-related markers in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Sep;99(9):3240–6.
  159. Na H-N, Park S, Jeon H-J, Kim H-B, Nam J-H. Reduction of adenovirus 36-induced obesity and inflammation by mulberry extract. *Microbiol Immunol*. 2014 May;58(5):303–6.
  160. Nam J-H, Na H-N, Atkinson RL, Dhurandhar N V. Genomic stability of adipogenic human adenovirus 36. *Int J Obes*. 2014 Feb 6;38(2):321–4.
  161. Hierholzer JC, Wigand R, Anderson LJ, Adrian T, Gold JW. Adenoviruses from patients with AIDS: a plethora of serotypes and a description of five new serotypes of subgenus D (types 43-47). *J Infect Dis*. 1988 Oct;158(4):804–13.
  162. Ben AJ, Neumann CR, Mengue SS. Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. *Rev Saude Publica*. 2012 Apr;46(2):279–89.
  163. Romancini JLH, Guariglia D, Nardo Jr. N, Herold P, Pimentel GG de A, Pupulin ÁRT. Níveis de atividade física e alterações metabólicas em pessoas vivendo com HIV/AIDS. *Rev Bras Med do Esporte*. 2012 Dec;18(6):356–60.
  164. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr*. 1978 Nov;40(3):497–504.
  165. Atkinson BE, Krishnan S, Cox G, Hulgán T, Collier AC. Anthropometric Differences between HIV-Infected Individuals Prior to Antiretroviral Treatment and the General Population from 1998–2007: The AIDS Clinical Trials Group Longitudinal Linked Randomized Trials (ALLRT) Cohort and NHANES. *Sued*

- O, editor. PLoS One. 2013 Jun 3;8(6):e65306.
166. Barbosa RMR, Fornés NS. Avaliação nutricional em pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Adquirida. *Rev Nutr.* 2003 Dec;16(4):461–70.
  167. Goossens VJ. Adenovirus-36 prevalence paradox in development. *J Clin Virol.* 2013 Jan 1;56(1):5–6.
  168. Biraguma J, Mutimura E, Frantz JM. Health-related quality of life and associated factors in adults living with HIV in Rwanda. *SAHARA-J J Soc Asp HIV/AIDS.* 2018 Jan 10;15(1):110–20.
  169. De Senna AFK, De Oliveira SA, Velarde LGC, Setúbal S. Nutritional status of HIV-positive patients in Niterói, Rio de Janeiro, Brazil. *J Health Popul Nutr.* 2014 Dec;32(4):595–9.
  170. Semu H, Zack RM, Liu E, Hertzmark E, Spiegelman D, Sztam K, et al. Prevalence and Risk Factors for Overweight and Obesity among HIV-Infected Adults in Dar es Salaam, Tanzania. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2016;15(6):512–21.
  171. Mariz C de A, Albuquerque M de FPM de, Ximenes RA de A, Melo HRL de, Bandeira F, Oliveira TGBE, et al. Body mass index in individuals with HIV infection and factors associated with thinness and overweight/obesity. *Cad Saude Publica.* 2011 Oct;27(10):1997–2008.
  172. Foulds HJA, Bredin SSD, Warburton DER. The prevalence of overweight and obesity in British Columbian Aboriginal adults. *Obes Rev.* 2011 May;12(5):e4–11.
  173. Power ML, Schulkin J. Sex differences in fat storage, fat metabolism, and the health risks from obesity: possible evolutionary origins. *Br J Nutr.* 2008 May 1;99(5):931–40.
  174. Kroll AF, Sprinz E, Leal SC, Labrêa M da G, Setúbal S. Prevalence of obesity and cardiovascular risk in patients with HIV/AIDS in Porto Alegre, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012 Mar;56(2):137–41.
  175. Silva da Costa C, Lourenço de Arruda Neto C, Félix Câmpelo W, Luiza de Rezende Ferreira Mendes A. Associação entre diferentes métodos de avaliação nutricional em pacientes com HIV/AIDS em um hospital público. *Rev Bras em Promoção da Saúde.* 2017 Sep 29;30(3):1–9.
  176. Neves JS, Guerreiro V, Carvalho D, Serrão R, Sarmento A, Freitas P. Metabolically Healthy or Metabolically Unhealthy Obese HIV-Infected Patients:

- Mostly a Matter of Age? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Nov 16;9:681.
177. Watson RR (Ronald R. Health of HIV infected people. Vol. 1, Food, nutrition and lifestyle with antiretroviral drugs.
  178. Trovato GM, Martines GF, Trovato FM, Pirri C, Pace P, Garozzo A, et al. Adenovirus-36 Seropositivity Enhances Effects of Nutritional Intervention on Obesity, Bright Liver, and Insulin Resistance. *Dig Dis Sci*. 2012 Feb 28;57(2):535–44.
  179. Broderick MP, Hansen CJ, Irvine M, Metzgar D, Campbell K, Baker C, et al. Adenovirus 36 seropositivity is strongly associated with race and gender, but not obesity, among US military personnel. *Int J Obes*. 2010 Feb 10;34(2):302–8.
  180. Goossens VJ, deJager SA, Grauls GE, Gielen M, Vlietinck RF, Derom CA, et al. Lack of Evidence for the Role of Human Adenovirus-36 in Obesity in a European Cohort. *Obesity*. 2011 Jan 10;19(1):220–1.
  181. Vander Wal JS, Huelsing J, Dubuisson O, Dhurandhar N V. An Observational Study of the Association between Adenovirus 36 Antibody Status and Weight Loss among Youth. *Obes Facts*. 2013;6(3):269–78.
  182. Almgren M, Atkinson RL, Hilding A, He J, Brismar K, Schalling M, et al. Human adenovirus-36 is uncommon in type 2 diabetes and is associated with increased insulin sensitivity in adults in Sweden. *Ann Med*. 2014 Nov 21;46(7):539–46.
  183. Sapunar J, Fonseca L, Molina V, Ortiz E, Barra MI, Reimer C, et al. Adenovirus 36 seropositivity is related to obesity risk, glycemic control, and leptin levels in Chilean subjects. *Int J Obes*. 2019 Jan 18;

## **ANEXOS**

### **ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA**

UNIVERSIDADE DO SUL DE  
SANTA CATARINA - UNISUL



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** PREVALÊNCIA DE LIPODISTROFIA EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV EM TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL ATENDIDOS EM TUBARÃO, SANTA

**Pesquisador:** Fabiana Schueller Trevisol

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 47599415.0.0000.5369

**Instituição Proponente:** FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA-UNISUL

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.197.743

#### Apresentação do Projeto:

As autoras apresentam o projeto de pesquisa de um "estudo epidemiológico de delineamento transversal realizado com pacientes infectados pelo HIV em terapia antirretroviral, atendidos no Centro de Atendimento Especializado em Saúde (CAES) de Tubarão, Santa Catarina," que pretende "estimar a prevalência da lipodistrofia nos pacientes ( HIV ) atendidos na nossa região com o intuito de incentivar medidas de prevenção e tratamento adequadas antes que os primeiros sinais e sintomas apareçam e comprometam a adesão ao tratamento". O estudo será realizado em um serviço local, na cidade de Tubarão, especializado em atendimento a pacientes HIV positivos. Os dados serão coletados entre setembro de 2015 e fevereiro de 2016 pela autora, auxiliada por técnicos que realizarão corporais para avaliar a lipodistrofia.

#### Objetivo da Pesquisa:

**OBJETIVO GERAL:** Estimar a prevalência de lipodistrofia e fatores associados em pacientes infectados pelo HIV em uso de terapia antirretroviral em acompanhamento no serviço especializado localizado no município de Tubarão, Santa Catarina. **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Descrever a população de pacientes infectados pelo HIV em uso de terapia antirretroviral quanto às características demográficas, clínicas e laboratoriais em acompanhamento no serviço

Endereço: Avenida Pedro branco,25  
Bairro: Cid. Universitária Pedra Branca CEP: 88.132-000  
UF: SC Município: PALHOÇA  
Telefone: (48)3279-1036 Fax: (48)3279-1034 E-mail: cep.contato@unisul.br

UNIVERSIDADE DO SUL DE  
SANTA CATARINA - UNISUL



Continuação do Parecer: 1.187.740

especializado localizado no município de Tubarão;

- Verificar o tratamento farmacológico utilizado, adesão ao tratamento e tempo de infecção pelo HIV nos pacientes em estudo;
- Determinar a presença de lipodistrofia pelo autorrelato, associada a alterações nas medidas antropométricas dos pacientes infectados pelo HIV em terapia antirretroviral;
- Comparar os pacientes com a presença ou ausência de lipodistrofia quanto aos fatores sociodemográficos, clínicos e laboratoriais associados.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

De acordo com o que está preconizado pela Resolução CNS 466 2012, no que se refere aos aspectos éticos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

De acordo com o que está preconizado pela Resolução CNS 466 2012, no que se refere aos aspectos éticos.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

De acordo com a Resolução CNS 466 2012

**Recomendações:**

Sem recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto adequado conforme solicitações realizadas no primeiro parecer.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Protocolo de pesquisa em consonância com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Cabe ressaltar que compete ao pesquisador responsável: desenvolver o projeto conforme delineado; quando aplicável, aplicar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido previamente assinado pelos pesquisadores responsáveis; elaborar e apresentar os relatórios parciais e final; apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa; encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; realizar a devolutiva dos resultados da pesquisa aos participantes, e justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Endereço: Avenida Pedro branco,25  
Bairro: Cid.Universitária Pedra Branca CEP: 88.132-000  
UF: SC Município: PALHOÇA  
Telefone: (48)3279-1036 Fax: (48)3279-1034 E-mail: cep.contato@unisul.br

UNIVERSIDADE DO SUL DE  
SANTA CATARINA - UNISUL



Continuação do Parecer: 1.167.740

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Declaração de Instituição e Infraestrutura	prontuariosMaricele.pdf	21/07/2015 17:27:49		Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_concordancia.pdf	21/07/2015 17:29:23		Acelto
Outros	Folha de Rosto Unisul MARICELE.doc	24/07/2015 13:44:32		Acelto
Folha de Rosto	CONEP MARICELE.pdf	24/07/2015 13:52:41		Acelto
Outros	PB_XML_INTERFACE_REBEC.xml	24/07/2015 13:53:11	Fabiana Schuelter Trevisol	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetomodificado.docx	21/08/2015 20:38:43	Fabiana Schuelter Trevisol	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Agência	TCLEmodificado.doc	21/08/2015 20:38:57	Fabiana Schuelter Trevisol	Acelto
Outros	RespostaCEP.doc	21/08/2015 20:39:18	Fabiana Schuelter Trevisol	Acelto
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_551326.pdf	21/08/2015 20:39:33		Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Neecessita Aprovação da CONEP:

Não

PALHOCA, 24 de Agosto de 2015

Assinado por:  
Fernando Hellmann  
(Coordenador)

Endereço: Avenida Pedro branco,25  
Bairro: Cid. Universitária Pedro Branco CEP: 88.132-000  
UF: SC Município: PALHOCA  
Telefone: (48)3279-1036 Fax: (48)3279-1094 E-mail: cep\_contato@unisul.br

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**
**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Coinfecção pelo adenovirus 36 em pacientes com HIV e sua repercussão na síndrome lipodistrófica.

**Pesquisador:** Helena Caetano Gonçalves e Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 57681316.4.0000.5369

**Instituição Proponente:** Fundação Universidade do Sul de Santa Catarina - UNISUL

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.768.561

**Apresentação do Projeto:**

O presente projeto de pesquisa é um projeto de Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, tendo como doutoranda Helena Caetano Gonçalves e Silva e como orientadora Fabiana Schuelter Trevisol. Tem como objetivo principal estimar a prevalência lipodistrofia em pacientes HIV positivos e verificar se há associação entre a Infecção viral pelo Adv36 e a presença de lipohipertrofia. O cronograma do presente projeto está previsto para início em outubro de 2016 e final em maio de 2018. A partir de 2015, todas as pessoas infectadas com HIV ou Aids devem iniciar o uso de terapia antiretroviral, independente da evolução ou não da doença. A terapia medicamentosa, prolonga a vida das pessoas infectadas com o vírus em média em até 108 meses. Da mesma forma que prolonga a vida destas pessoas, também aumenta riscos à incapacidade gerada pelo vírus e pelo acúmulo de fatores de risco que a mesma pode causar. Com a utilização dos antiretrovirais e o aumento da abrangência do seu uso, a diminuição dos efeitos colaterais e a melhora do acesso às pessoas, um dos problemas emergentes e apontados como prevalentes é a síndrome lipodistrófica. É caracterizada pela redistribuição irregular de tecido adiposo no corpo. Pode

ser classificada como lipo-atrofia, pela diminuição do tecido; como lipo-hipertrofia pelo acúmulo do tecido adiposo e pode também se apresentar na forma mista, embora se comporte de forma

Endereço: Avenida Pedro Bernal, 25  
 Bairro: Cid. Universitária Pedro Bernal CEP: 88.132-000  
 UF: SC Município: PALHOÇA  
 Telefone: (48)3279-1036 Fax: (48)3279-1094 E-mail: cep.contato@unisul.br

Continuação do Parecer: 1.700.501

diferente em os gêneros e faixas etárias. Os indivíduos com lipo-hipertrofia tem suas auto-percepções prejudicadas quanto ao acúmulo de gorduras, que é aparente, principalmente para as mulheres, fato ligado à estética corporal.

Com este enfoque, existe apenas um trabalho que faz a referência da possível associação entre a lipodistrofia em pacientes HIV positivos e Adenovirus 36, embora este trabalho ainda esteja em processo de finalização, e aponta uma prevalência de 50%. O adenovirus é estudado quanto a sua associação com a obesidade e já aponta diversos resultados com prevalências importantes em grupos e faixas etárias específicas. Supõe-se, desta forma que o adenovirus 36 humano (Adv36) esteja intimamente ligada à lipodistrofia, sendo uma fator de risco para as pessoas infectadas com HIV. No Brasil, o estudo ainda não foi realizado e a utilização do método no país põe em questionamento qual a prevalência no país, levando em consideração as questões étnicas, padrões de estilo de vida, comportamentos e perfis diferentes, apresentando alterações de parâmetros da população avaliada. O estudo de referência encontrou 50% de adipócitos infectados pelo Adv36 em tecido adiposo extraído por lipospiração de pacientes HIV positivos. Tal achado fortalece a hipótese de que a coinfeção pode favorecer o surgimento de lipo-hipertrofia, piorando a condição clínica dos pacientes e, como consequência, pode gerar outros problemas de saúde a esta parcela da população. A hipótese do estudo concentra-se em identificar a prevalência do adenovirus 36 em indivíduos com HIV e comparar com a encontrada nos estudos realizados fora do Brasil. A importância da realização do estudo é avaliar se existe associação do adenovirus com HIV e apontar possíveis alternativas para prevenção no futuro, como uma vacina, que já também encontra-se em estudo para a utilização.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 HIV

A Aids se mantém como uma das principais causas de morte no mundo. No entanto, com o advento da Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) ou terapia antiretroviral (TARV), ocorreram reduções nas taxas de morbidade e mortalidade, prolongando a expectativa de vida e melhorando a qualidade de vida das pessoas que vivem com HIV (9). Entretanto, a TARV tem apresentado efeitos adversos associados ao seu uso contínuo, tais como alterações na distribuição de gordura corporal e alterações metabólicas, especificamente do perfil lipídico e glicêmico.

### 2.2 Síndrome lipodistrófica

O conjunto dessas alterações foi denominado síndrome lipodistrófica do HIV (10-12). A síndrome lipodistrófica do HIV (podendo apresentar outras denominações) foi descrita oficialmente em 1997 pelo Food and Drug Administration, órgão norte-americano regulador da liberação e uso de

Endereço: Avenida Pedro Branco, 25  
 Bairro: Cid. Universitária Pedro Branco CEP: 88.132-000  
 UF: SC Município: PALHOÇA  
 Telefone: (48)3279-1036 Fax: (48)3279-1034 E-mail: cep.contato@unisul.br

Continuação do Parecer: 1.768.581

medicamentos (13). A síndrome lipodistrófica do HIV pode ser melhor caracterizada pela perda de depósitos de gordura periférica (lipoatrofia) e/ou acúmulo de gordura central (lipo-hipertrofia), além de anormalidades metabólicas lipídicas e glicêmicas (2). Somado ao uso da TARV, as pessoas que vivem com HIV apresentam acúmulo de gordura no tecido subcutâneo, em vísceras abdominais, nas regiões abdominal e cervical (atrás do pescoço, conhecida por gibosidade dorsal), além de ginecomastia e aumento das mamas em mulheres

(2,12). Contudo, ocorre perda de massa muscular e óssea, com diminuição da gordura nas extremidades superiores e inferiores, tais como braços, pernas, face e glúteos (10). Não há uma definição única para as diferentes formas de lipoatrofia ou lipo-hipertrofia, bem como não há um teste de referência para seu diagnóstico; por esse motivo, há grandes variações nas taxas de prevalência, oscilando entre 11 e 83% (14).

Entre os fatores associados à lipodistrofia destaca-se sexo, idade, classe de antiretroviral e duração do uso de HAART (2,10). A patogênese da lipodistrofia em pessoas que vivem com HIV é multifatorial e ainda não está totalmente esclarecida (12). Está estabelecida, na literatura científica, a associação entre a lipodistrofia em pessoas que vivem com HIV e em uso de HAART, principalmente quando são utilizados os inibidores de protease e inibidores da transcriptase reversa (15).

Embora a lipodistrofia pareça ser mais comum entre pacientes em tratamento farmacológico, alguns estudos evidenciaram casos de pessoas que vivem com HIV e sem uso de HAART que apresentaram mudanças na composição da gordura corporal (16).

Entre os mecanismos fisiopatológicos propostos para explicar a síndrome lipodistrófica do HIV estão a disfunção mitocondrial, que leva a apoptose de células adiposas, sendo a explicação causal da lipoatrofia, geralmente associada ao uso de ITRN; a inativação de fatores de transcrição adipogênica, que aumenta os níveis glicêmicos e gera resistência à insulina (mais associada ao uso de IP); e a influência de citocinas pró-inflamatórias, como o fator alfa de necrose tumoral, na lipogênese e lipólise corporal (17,18). Dentre as alterações metabólicas encontradas em pessoas que vivem com HIV e em uso de HAART destacam-se: resistência à insulina, dislipidemia, hiperglicemia ou diabetes, alterações ósseas, como osteopenia, osteonecrose e osteoporose e, mais raramente, acidose láctica, podendo levar os pacientes ao óbito (15,19). Essas alterações estão fortemente associadas ao aumento do risco cardiovascular, tanto na população em geral como pessoas que vivem com HIV, e apresentam semelhanças com as detectadas na síndrome metabólica. Aproximadamente um terço das pessoas que vivem com HIV, nos Estados Unidos, apresenta síndrome

Endereço: Avenida Pedro Branco, 25  
Bairro: Cid. Universitária Pedro Branco CEP: 88.132-000  
UF: SC Município: PALHOÇA  
Telefone: (48)3279-1036 Fax: (48)3279-1094 E-mail: cep.contato@unisul.br

Continuação do Parecer: 1.768.581

metabólica, o que aumenta em duas vezes a chance de um evento cardiovascular como infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral (20). O desenvolvimento dos sinais físicos da lipodistrofia é geralmente progressivo por um período de 18 a 24 meses, aumentando em gravidade e estabilizando-se, em média, após dois anos (2).

A prevalência da SLHIV, em qualquer de suas três formas de manifestação (lipatrofia, lipodistrofia ou mista), não está bem estabelecida na literatura. Estudos internacionais procuram a associação de alterações ligadas ao tecido adiposo, como as manifestações clínicas do uso de antirretrovirais. Essas alterações precedem entender que por ser o tecido adiposo altamente innervado e vascularizado, secretam moléculas que tem impacto em múltiplos órgãos, numa ampla variedade de receptores e que têm numerosas respostas metabólicas, endócrinas e imunológicas. O tecido adiposo e sua distribuição no corpo são importantes para a determinação de risco, entre eles, cardio-metabólica (21).

### 2.3 Adenovirus

Pesquisas recentes têm apontado para o envolvimento de infecção com o desenvolvimento da obesidade. Nos últimos anos, estudos experimentais em animais vêm mostrando que infecções por diversos patógenos podem ter associação com sobrepeso ou obesidade (3). Micro-organismos como *Helicobacter pylori*, *Selenomonas noxia*, *Chlamydia pneumoniae* e vírus herpes 2 foram considerados possíveis promotores da obesidade, contudo o adenovirus vem se destacando pelo seu maior potencial de associação com a obesidade (3,22). O efeito adipogênico dos adenovirus vem sendo estudado desde 1990, quando se observou que o adenovirus aviário SMAM-1 causava adiposidade tanto em galinhas infectadas experimentalmente quanto naquelas que compartilhavam a mesma galoia. Os estudos com vírus sendo relacionados ao desenvolvimento da obesidade foram inúmeros, entretanto o Adv36 mostrou-se bastante constante em vários trabalhos em animais (4-6). Estudos que tentaram encontrar associação entre o Adv36 e a obesidade comprovaram tal fato em animais (4-6). Quanto a essa associação em seres humanos, a maioria dos estudos comprovou que indivíduos que tiveram infecção natural prévia por Adv36 apresentam maior índice de massa corpórea (IMC) do que indivíduos sem infecção (6,8).

#### 2.3.1 Adenovirus 36

O Adv36 foi isolado pela primeira vez em 1980 (23) e faz parte de um grupo composto por 54 espécies de adenovirus humanos. O adenovirus é facilmente transmitido pelas vias fecal, oral, sexual e através de objetos contaminados, possui alta afinidade pelo tecido adiposo e seu ácido

Endereço: Avenida Pedro Branco, 25  
 Bairro: Cid. Universitária Pedro Branco CEP: 88.132-000  
 UF: SC Município: PALHOÇA  
 Telefone: (48)3279-1036 Fax: (48)3279-1094 E-mail: cep.contato@unisul.br

Continuação do Projeto: 1.788.581

desoxirribonucleico (DNA) está relacionado com a presença de gordura corporal (23). Usualmente os adenovirus cursam com infecções leves do trato digestivo, trato respiratório alto e baixo e conjuntiva. Raramente causam hepatites, colites hemorrágicas, pancreatite, nefrite, encefalite e cistite hemorrágica. Porém os mecanismos fisiopatológicos que envolvem o Adv36 e a obesidade permanecem não esclarecidos (23). Nos estudos in vitro, comprovou-se que o Adv36 acelera a diferenciação e proliferação de pré-adipócitos em adipócitos e aumenta a concentração de conteúdo lipídico dentro das mesmas. Outro fator aparentemente envolvido é a ativação de uma enzima não-dependente de insulina que aumenta a absorção de glicose pela célula, principalmente pré-adipócitos, o que aumentaria o acúmulo de gordura e a diferenciação destas células em adipócitos (6,24,25). Atualmente o Adv36 vem sendo estudado, pois seu genoma tem alta estabilidade, o que é de grande utilidade para fins diagnósticos, desenvolvimento de vacinas e agentes terapêuticos. Em humanos, a infecção pelo Adv36 pode ser diagnosticada pela presença de DNA viral no tecido adiposo ou por pesquisa de anticorpos neutralizantes.

#### Objetivo da Pesquisa:

##### Objetivo Primário:

Estimar a prevalência de lipodistrofia em pacientes HIV positivos e verificar se há associação entre a infecção viral pelo Adv36 e a presença de lipohipertrófia.

##### Objetivo Secundário:

-Estimar a prevalência de lipodistrofia e fatores associados em pacientes infectados pelo HIV em uso de terapia antirretroviral.-Verificar as características demográficas, socioeconômicas, de estilo de vida e antropométricas entre os participantes do estudo;-Comparar a prevalência de infecção pelo Adv36 entre pacientes com e sem lipo-hipertrofia;-Avaliar se há diferença nos perfis glicêmico e lipídico dos participantes com presença e ausência de infecção pelo Adv36;-Avaliar se há diferença na distribuição de gordura corporal em participantes com presença e ausência de infecção pelo Adv36;-Avaliar se há diferença na dieta e atividade física em participantes com presença e ausência de infecção pelo Adv36.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores descrevem como riscos da presente pesquisa " A pesquisa apresenta risco moderado, visto que o método de coleta do material a ser analisado será tecido adiposo e será coletado através de procedimento invasivo paralelo a algum procedimento realizado pelos

Endereço: Avenida Pedro Branca, 25  
Bairro: Cid. Universitária Pedro Branca CEP: 88.132-000  
UF: SC Município: PALHOÇA  
Telefone: (48)3279-1036 Fax: (48)3279-1094 E-mail: cep\_contato@unisul.br

UNIVERSIDADE DO SUL DE  
SANTA CATARINA - UNISUL



Continuação do Parecer: 1.768.581

Indivíduos estudados. Embora o ato de coleta de material seja rápido e extremamente indolor visto o procedimento propriamente dito. A amostra será enviada para o exterior, especificamente para o laboratório Obetech, situado em Richmond (Virgínia, Estados Unidos da América), com o objetivo de realizar a análise das amostras. A patente dos exames é do laboratório citado. O exame será realizado neste laboratório para possibilitar à doutoranda, o acompanhamento das análises das amostras seguindo o mesmo padrão de análise de exame de estudo prévio realizado pelo mesmo laboratório. A amostra não será comercializada e terá apenas o fim será

exclusivo para o estudo citado. O pagamento dos kits será efetuado através de financiamento do Centro de Pesquisas Clínicas do Hospital Nossa Senhora da Conceição e Universidade do Sul de Santa Catarina. Ao laboratório apenas realiza e demonstrará a técnica realizada em estudo anterior. Não há conflitos de interesse por parte do laboratório Obetech. Há um contrato entre a pesquisadora e o Dr. Richard Atkinson sobre a utilização da amostra apenas para fins deste estudo, em respeito a resolução 441 de 2011. Este documento está sendo anexado a esta emenda na Plataforma Brasil."

E como benefícios "Benefícios: Diante do exposto considera-se que os benefícios individuais são: 1) O conhecimento da presença do ADV36 no tecido adiposo por parte do participante do estudo e possível explicação causal da lipo-hipertrofia, com possibilidade de tratamento com metformina, medicamento já disponível no Brasil e que tem mostrado eficácia em diminuir o acúmulo de conteúdo lipídico no interior do adipócito; 2) Ainda que identificada em pacientes sem lipo-hipertrofia, a identificação do vírus permitirá realizar ou planejar a curto, médio e longo prazo, intervenções para se evitar o surgimento de lipo-hipertrofia neste indivíduo. Reitera-se que a lipo-hipertrofia está associada ao gênero feminino e desencadeia muitas limitações de autoimagem e de auto aceitação deste paciente."

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O presente protocolo de pesquisa apresentado encontra-se em conformidade com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O presente protocolo de pesquisa apresentado encontra-se em conformidade com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Endereço: Avenida Pedro Branco, 25  
Bairro: Cid. Universitária Pedro Branco CEP: 88.132-000  
UF: SC Município: PALHOÇA  
Telefone: (48)3279-1036 Fax: (48)3279-1094 E-mail: cep.contato@unisul.br

UNIVERSIDADE DO SUL DE  
SANTA CATARINA - UNISUL



Continuação do Parecer: 1.766.581

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Os pesquisadores do presente projeto apresentaram carta resposta as pendências e se comprometem, tanto os pesquisadores brasileiros quanto os parceiros internacionais, a cumprir as normas/resolução brasileiras quanto aos aspectos éticos da pesquisa vigentes. Entre elas destaca-se a 466/12 do CNS e a 441/11 do CNS.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O presente protocolo de pesquisa encontra-se em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_735816.pdf	11/09/2016 16:07:41		Aceito
Outros	carta_resposta_2.pdf	11/09/2016 16:07:29	Helena Caetano Gonçalves e Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_ADV_36.doc	10/09/2016 19:05:56	Helena Caetano Gonçalves e Silva	Aceito
Outros	Tissue_handling_statement_Brazil_Sep4 .pdf	10/09/2016 09:55:50	Helena Caetano Gonçalves e Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	08/09/2016 09:55:25	Helena Caetano Gonçalves e Silva	Aceito
Outros	carta_resposta.pdf	21/07/2016 18:22:52	Helena Caetano Gonçalves e Silva	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_completa.pdf	08/07/2016 17:24:14	Helena Caetano Gonçalves e Silva	Aceito
Outros	autorizacao_partes.pdf	06/07/2016 14:28:48	Helena Caetano Gonçalves e Silva	Aceito
Outros	fluxograma_metodo.docx	24/06/2016 16:16:29	Helena Caetano Gonçalves e Silva	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Neecessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Avenida Pedro Branco, 25  
Bairro: Cid. Universitária Pedro Branco CEP: 88.132-000  
UF: SC Município: PALHOÇA  
Telefone: (48)3279-1036 Fax: (48)3279-1094 E-mail: cep.contato@unisul.br

UNIVERSIDADE DO SUL DE  
SANTA CATARINA - UNISUL



Continuação do Parecer: 1.766.581

PALHOCA, 10 de Outubro de 2016

---

Assinado por:  
Jociane Somariva Prophiro  
(Coordenador)

Endereço: Avenida Pedro Branco, 25  
Bairro: Cid. Universitária Pedro Branco CEP: 88.132-000  
UF: SC Município: PALHOCA  
Telefone: (48)3279-1035 Fax: (48)3279-1094 E-mail: cep.contato@unisul.br

