

**Desenvolvimento dos primeiros sinais clínicos de alterações da gordura corporal
em pessoas vivendo com HIV: Revisão integrativa da literatura**

Development of the first clinical signs of changes in body fat in people living with HIV: Integrative
literature review

*Nathalia Sernizon Guimarães¹, Milena Maria Moreira Guimarães², Anny Caroline Messias³,
Gabriela Fonseca Lopes³, Anelise Andrade de Souza⁴, Sônia Maria de Figueiredo⁵*

¹Universidade Federal de Ouro Preto, Escola de Nutrição, Programa de Pós-Graduação
em Saúde e Nutrição, Escola de Nutrição, Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil

²Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Clínica Médica-Endocrinologia,
Faculdade de Medicina, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

³Universidade Federal de Ouro Preto, Escola de Nutrição, Programa de Pós-Graduação
em Saúde e Nutrição, Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil

⁴Instituto René Rachou, Fiocruz Minas, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva,
Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

⁵Universidade Federal de Ouro Preto, Departamento de Alimentos, Escola de Nutrição,
Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil

Autor para correspondência: Sônia Maria de Figueiredo

Universidade Federal de Ouro Preto, Departamento de Alimentos

Campus Morro do Cruzeiro, s/n, Bauxita, CEP 35400-000, Ouro Preto, Minas Gerais,
Brasil

Tel: +55 31 98896 4089

Email: smfigue@gmail.com

Submetido em 27/06/2020

Aceito em 7/07/2020

RESUMO

A lipodistrofia é um dos diversos problemas metabólicos associados à infecção pelo Human Immunodeficiency Virus (HIV). Vem sendo associada ao estigma social, ao abandono da terapia antirretroviral (TARV) e ao consequente aumento da morbimortalidade. O objetivo deste trabalho foi responder a pergunta norteadora “Qual a incidência da lipodistrofia e o tempo médio dos primeiros sinais clínicos em pessoas vivendo com o HIV?” através da revisão integrativa realizada na Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Literatura Internacional em Ciências da Saúde (PubMed) e com a utilização dos seguintes descritores: Lipodystrophy, HIV-Associated Lipodystrophy Syndrome, Body Fat Distribution, Intra-Abdominal Fat, Abdominal Fat, Subcutaneous Fat, Fat Body, Adipose Tissue, Adiposity, Incidence, Epidemiology, HIV, AIDS. Após o crivo metodológico, sete estudos foram selecionados entre os anos de 2002 e 2014. Na síntese dos resultados encontrados, constatou-se que, após 12 meses de TARV, 19,7% dos pacientes avaliados pelos estudos apresentaram lipoatrofia e 27,25% apresentaram lipohipertrofia. A incidência da lipodistrofia mista foi avaliada por apenas um dos estudos, com taxa de incidência de 13 a cada 100 indivíduos avaliados. Segundo os estudos encontrados por esta revisão, os primeiros sinais da lipodistrofia podem aparecer no período de 1 ano de avaliação clínica após exposição a TARV. Estes dados sugerem que a redistribuição de gordura pode ser uma condição aguda associada à infecção pelo HIV.

Palavras-chave: Síndrome Lipodistrófica Associada ao HIV. Distribuição de Gordura Corporal. Composição Corporal. Sinais e Sintomas. Nutrição.

ABSTRACT

Component of several metabolic issues associated with the Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection, the lipodystrophy has been associated with a social stigma, the antiretroviral therapy abandonment, and the increase of morbimortality. The aim of this review was to respond to the leading question: “What is the incidence of lipodystrophy, and the mean time for the first clinical symptoms in people living with HIV?” The integrative review was performed in Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Health Science International Literature (PubMed), using the descriptors: Lipodystrophy, HIV-Associated Lipodystrophy Syndrome, Body Fat Distribution, Intra-Abdominal Fat, Abdominal Fat, Subcutaneous Fat, Fat Body, Adipose Tissue, Adiposity, Incidence, Epidemiology, HIV, AIDS. Subsequently to the methodological sieve, seven studies were selected between the years 2002 and 2014. Synthesizing the results, it was found that, after 12 months of antiretroviral treatment, 19.7% of the assessed patients presented lipoatrophy, and 27.25% lipohypertrophy. In one of the studies, which evaluated mixed lipodystrophy, the incidence was 13 out of 100 individuals. According to the studies found in this review, the primary lipodystrophy signs may appear in the first year after the antiretroviral treatment exposure. These data suggest that the fat redistribution may be associated with an acute condition of HIV infection.

Keywords: HIV- Associated Lipodystroph Syndrome. Body Fat Distribution. Body Composition. Signs and Symptoms. Nutrition.

INTRODUÇÃO

Segundo as estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), 30 a cada 100 mil habitantes se infectaram pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), em todo o mundo (WHO, 2019; UNAIDS, 2020), provocando inúmeros problemas metabólicos.

Alterações na composição de gordura são desfechos frequentemente observados em pessoas vivendo com HIV quando comparados à população geral (STANLEY & GRINSPOON, 2012; KIBIRIGE & SSEKITOLEKO, 2013; SANTOS et al., 2019). O termo Síndrome Lipodistrófica associada ao HIV (SLHIV) foi mencionado primeiramente por CARR et al. (1998) como sendo alterações da distribuição da gordura corporal, que podem provocar inúmeras modificações no metabolismo destes indivíduos.

Além das mudanças no perfil metabólico como dislipidemias, síndrome metabólica e *diabetes mellitus* do tipo 2, a SLHIV pode estar associada ao estigma social e abandono do tratamento pela terapia antirretroviral (TARV) (COLLINS et al., 2000; POWER et al., 2003; VALENTE et al., 2005; SIGNORINI et al., 2012; BERALDO et al., 2017). Estes fatores influenciam no aumento dos processos de morbimortalidade associados à infecção pelo HIV (COLLINS et al., 2000; BLANCH et al., 2002; POWER et al., 2003; DAI et al., 2019; GRAND et al., 2020).

Visto que a lipodistrofia pode estar relacionada a mudanças do perfil metabólico, ao estigma social e ao abandono da TARV, este artigo tem por objetivo revisar a literatura e responder a pergunta-central: “Qual a incidência da lipodistrofia e o tempo médio dos primeiros sinais clínicos em pessoas vivendo com HIV?”.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada nas bases de dados Literatura Internacional em Ciências da Saúde (PubMed) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A definição das palavras-chave (descritores/unitermos) foi realizada mediante consulta às bases de descritores *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). As palavras-chave foram pareadas entre dois grupos utilizando os seguintes operadores booleanos de pesquisa: “AND” e “OR”.

Dois autores extraíram os dados de forma independente. As discrepâncias foram identificadas e avaliadas por um terceiro autor. Os critérios de elegibilidade englobaram: (i) estudos transversais, longitudinais, caso-controle e ensaios clínicos que caracterizaram a

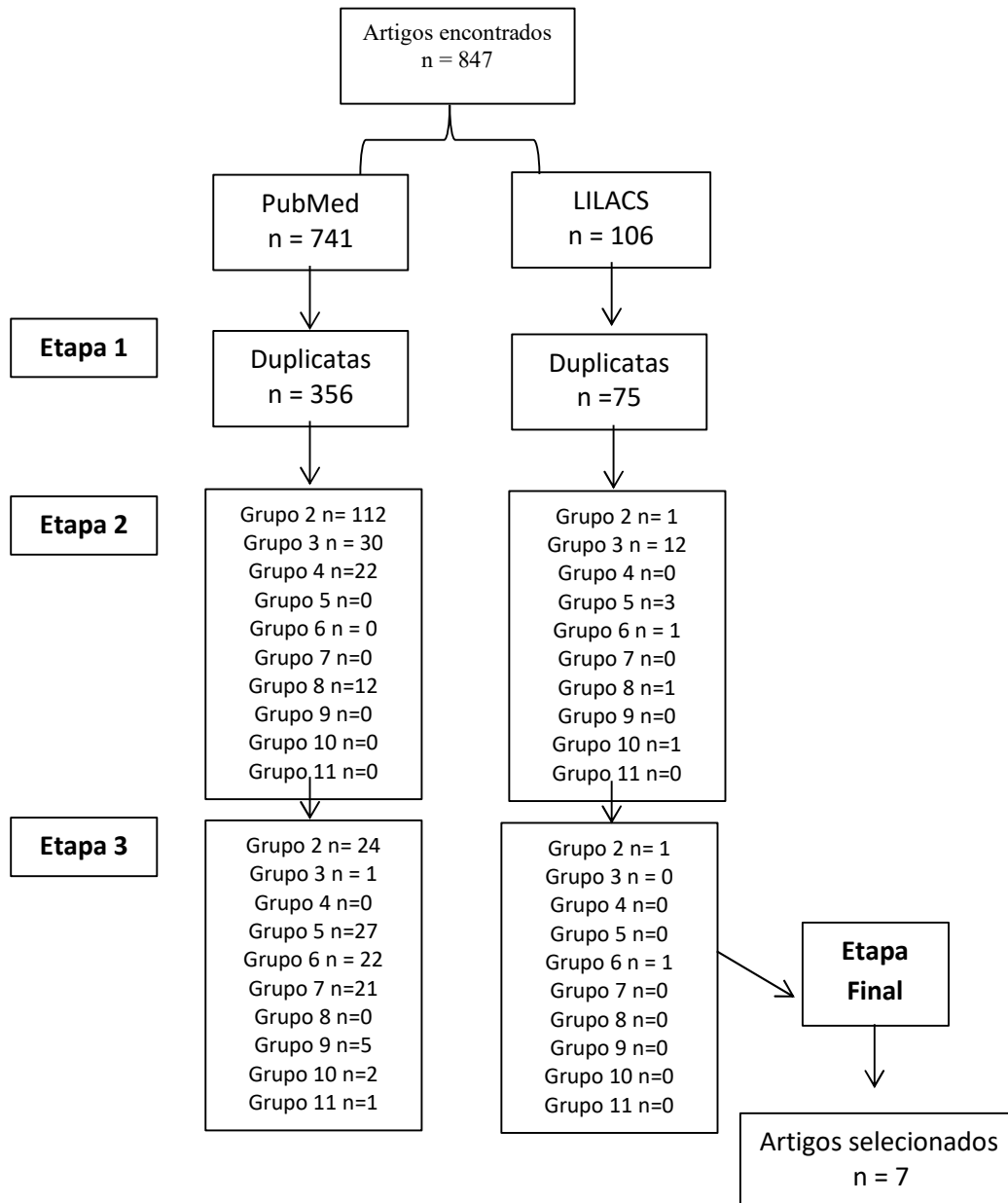
lipodistrofia; (ii) estudos que avaliaram a incidência de lipodistrofia; (iii) estudos realizados com pessoas vivendo com HIV de ambos os sexos e com faixa etária compreendida entre 18 e 60 anos. Os critérios de exclusão foram classificados em grupos: (i) Grupo 1 - artigos em duplicata; (ii) Grupo 2 - estudo de revisão; (iii) Grupo 3 - pesquisas realizadas com indivíduos fora da faixa etária estabelecida (<18 ou >60 anos); (iv) Grupo 4 - guias, diretrizes ou recomendações; (v) Grupo 5 - estudos que não caracterizaram a lipodistrofia; (vi) Grupo 6 - estudos realizados com indivíduos lipodistróficos; (vii) Grupo 7 - estudos que não avaliaram a incidência de lipodistrofia; (viii) Grupo 8 - estudos que avaliaram somente lipoatrofia facial; (ix) Grupo 9 - estudos realizados com amostra de pessoas vivendo com HIV muito específicas, por exemplo, usuários de drogas ilícitas ou atletas; (x) Grupo 10 - temática não condizente ao objetivo desta revisão; (xi) Grupo 11 - série de casos ou relatos de caso. Não houve restrição quanto ao idioma ou ano de publicação dos estudos.

RESULTADOS

O pareamento de descritores resultou em 847 artigos. A primeira etapa consistiu na exclusão de 431 estudos duplicados. Após a aplicação dos critérios de inclusão pela leitura de títulos e resumos, 308 artigos foram descartados. Na etapa de análise textual, 104 estudos foram excluídos por apresentarem informações insuficientes. Após o crivo metodológico sete estudos foram incluídos (Figura 1).

Quanto ao desenho de estudo, seis pesquisas eram coortes (HEALTH et al., 2002a; HEALTH et al., 2002b; MALLON et al., 2003; JACOBSON et al., 2005; WALMSLEY et al., 2008; DRAGOVIC et al., 2014) e uma estudo transversal (JOLY et al., 2002) (Tabela 1). O cálculo amostral não foi demonstrado pelos estudos selecionados. Dos seis estudos (JOLY et al., 2002; HEALTH et al., 2002a; HEALTH et al., 2002b; MALLON et al., 2003; WALMSLEY et al., 2008; DRAGOVIC et al., 2014) que citaram a forma de alocação dos indivíduos, todos optaram pela amostragem por conveniência (Tabela 1).

Figura 1. Crivo metodológico



Nota: n: amostra; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; PubMed: Literatura Internacional em Ciências da Saúde; SCIELO - Scientific Electronic Library Online. Etapa 1 - Remoção de duplicatas por leitura de títulos; Etapa 2 - Aplicação dos demais critérios de exclusão por leitura de títulos; Etapa 3 - Aplicação dos critérios de exclusão por leitura de resumos; Etapa final - Aplicação dos critérios de exclusão por análise textual. Grupo 1 - artigos em duplicata; Grupo 2 - estudo de revisão narrativa ou sistemática; Grupo 3 - pesquisas realizadas com indivíduos fora da faixa etária de 18-60 anos; Grupo 4 - guias, diretrizes ou recomendações; Grupo 5 - estudos que não citaram a definição de lipodistrofia avaliada; Grupo 6 - estudos realizados com indivíduos que já possuíam lipodistrofia; Grupo 7 - estudos que não avaliaram medidas de risco; Grupo 8 - estudos que avaliaram somente a lipoatrofia facial; Grupo 9 - estudos realizados com amostra de PVHA muito específicas, por exemplo, usuários de drogas ilícitas; Grupo 10 - temática não atribuída ao objetivo desta revisão e Grupo 11- estudo de série de casos ou relato de caso.

Tabela 1. Síntese dos artigos selecionados na presente revisão integrativa, 2020.

Autor, ano de publicação, local do estudo	Delineamento Amostral/ Cálculo Amostral	Amostra (N, sexo, faixa etária)	Mensuração da LD	Incidência da LD
Dragovic et al., 2014 (Belgrado, Sérvia)	Coorte (9 anos) Conveniência/S.I.	N= 840 ♂ (72,4%) Mediana = 43,5 (22-58)	<i>Clinico</i> : exame físico como descrito nas diretrizes da Sociedade Europeia Clínica AIDS	50% apresentaram em sete anos de uso da TARV e 100% apresentaram em 10 anos de uso da TARV
Heath et al., 2002 (Vancouver, Canadá)	Coorte (12 meses) Conveniência/S.I.	N= 366 ♂ (89,0%) Média = 38	<i>Auto-relato</i>	29% por lipohipertrofia 23% por lipoatrofia 9% colesterol ou TG aumentado 13% mista
Heath et al., 2002 (Vancouver, Canadá)	Coorte (6 anos) Conveniência/S.I.	N= 745 ♂ (94,0%) ♀ (6,0%) Mediana = 42 (37-49)	<i>Auto-relato</i>	20,8% por lipohipertrofia '6,0% buffalo-hump' 27,2% por lipoatrofia 32,9% por lipodistrofia
Jacobson et al., 2005 (Boston, EUA)	Coorte (12 meses) S.I./S.I.	N= 452 ♂ (67,9%) Mediana: ♂ 44(39-48) ♀ 41 (36-46)	<i>Clinico</i> : antropometria (lipoatrofia DCT < percentil 10, de acordo com o sexo e a idade do paciente (♂ < 6 mm ♀ < 14 mm); RCQ para avaliar excesso de gordura - RCQ ♂ > 0,95 ♀ > 0,85; lipodistrofia mista quando DCT < percentil 10 + RCQ ♂ > 0,95 ♀ > 0,85	Incidência acumulada: 22% por lipoatrofia 23% por lipohipertrofia
Joly et al., 2002 (Paris, França)	Subestudo Transversal de um ensaio clínico (30 meses) Conveniência/S.I.	N= 110 ♂ (81,2%) * Mediana (D4t/3TC/IDV): 38 (32-42) (ZDV/3TC/IDV): 39 (34-39)	<i>Auto-relato + Exame clínico</i> : exame físico	Lipoatrofia de membros inferiores: d4T (49%); ZDV (22%); Atrofia de nádegas d4T(47%); ZDV(20%) Venomegalia d4T (57%); ZDV(24%)
Mallon et al., 2002 (Darlinghurst)	Coorte (96 meses) Conveniência/ S.I.	N= 40 ♂ (100,0%) Mediana: 39 (30,3-48,8)	<i>Clinico</i> : DXA, antropometria (CA), exames bioquímicos (CT, LDL-c, TG, glicose)	24 semanas de TARV lipoatrofia: 13,6%
Walmsley et al., 2008 (Toronto) ¹⁷	Coorte (36 meses) Conveniência/ S.I.	N= 68 ♂ (85,0%) Mediana: 38,7 (35,2-44,6)	<i>Clinico</i> : antropometria (IMC, CC, CQ, CB, DCB, DCT, DCSE, DCSI), DXA e fotografia	Lipoatrofia por membros: 7%; %GC 14% Lipohipertrofia por membros: 36%; %GC 16%

Nota: et al. - colaboradores; SI - sem informação; ♂ - homens; ♀ - mulheres; 3TC - lamivudina; AZT - zidovudina; CA - circunferência abdominal; CB - circunferência do braço; CC - circunferência da cintura; CQ - circunferência do quadril; Ct - colesterol total; d4T - estavudina; DCB - dobra cutânea bicipital; DCSE - dobra cutânea subescapular; DCSI - dobra cutânea supra-iliaca; DCT - dobra cutânea tricípital; ddl - Didanosina; DP - desvio-padrão; DXA - absorciometria por raio-X de dupla energia; FR - Fator de Risco; HDL-c - colesterol HDL; IMC - Índice de Massa Corporal; IP - inibidor de protease; LDL-c - colesterol LDL; NA - não aplicável; RCQ - relação cintura-quadril; RTV- ritonavir; Sem. - semana; SQV- saquinavir; TARV - terapia antirretroviral; TG - triglicerídeos; ZDV - zidovudina.

Dos 2.621 voluntários avaliados, 2.128 (81,2%) eram homens. A faixa etária observada foi de 22 a 58 anos (Tabela 1). Três pesquisas avaliaram a lipodistrofia em relação ao auto-relato do paciente (JOLY et al., 2002; HEALTH et al., 2002a; HEALTH et al., 2002b), quatro avaliaram por exame clínico (MALLON et al., 2003; JACOBSON et al., 2005; WALMSLEY et al., 2008; DRAGOVIC et al., 2014) e apenas uma pesquisa considerou a combinação entre o auto-relato do paciente e o exame clínico (JOLY et al., 2002). Dos estudos que avaliaram a lipodistrofia por meio do exame clínico exclusivo ou combinação entre o auto-relato e o exame clínico (n=5), dois utilizaram parâmetros antropométricos associados a absorciometria por raio-X de dupla energia (DXA) (MALLON et al., 2003; WALMSLEY et al., 2008), um apenas antropometria (JACOBSON et al., 2005), um exame bioquímico (MALLON et al., 2003), e um por fotografia (WALMSLEY et al., 2008). Um estudo analisou a lipodistrofia segundo as diretrizes da Sociedade Europeia Clínica da AIDS (DRAGOVIC et al., 2014). A avaliação exclusiva por auto-relato do paciente foi utilizada em dois estudos (HEALTH et al., 2002a; HEALTH et al., 2002b).

O tempo de aparecimento dos sinais clínicos de lipodistrofia igual a 12 meses, após exposição ao TARV, foi avaliado por quatro pesquisas. De acordo com estes estudos, em média 19,7% dos pacientes apresentaram lipoatrofia e 27,25% apresentaram lipohipertrofia. A incidência da lipodistrofia mista foi avaliada por apenas um dos estudos, em que foi demonstrado taxa de incidência anual igual a 13% (HEALTH et al., 2002a; HEALTH et al., 2002b; JACOBSON et al., 2005; JOLY et al., 2002; MALLON et al., 2003).

Ao avaliar períodos de tempo mais extensos, Mallon et al. (2003) demonstraram que, após dois anos de TARV, 13,6% dos pacientes poderiam apresentar perda de gordura (lipoatrofia). Joly et al. (2002) demonstraram que em 30 meses, 49% dos pacientes em uso de estavudina e 22% dos pacientes em uso de zidovudina apresentaram lipoatrofia. Dragovic et al. (2014) concluíram que são necessários sete anos para o desenvolvimento dos primeiros sinais clínicos da lipodistrofia em 50% dos pacientes, acometendo a totalidade da amostra em 10 anos de uso da medicação.

DISCUSSÃO

Os mecanismos relacionados à lipodistrofia associada ao HIV envolvem alterações induzidas pela própria infecção pelo HIV e alterações metabólicas desencadeadas por certas classes de medicamentos anti-retrovirais (GUZMAN & VIJAYAN, 2020). Estudos recentes discutem que a diferença no conceito de casos novos de lipodistrofia e o tempo de aparecimento

dos primeiros casos estão associados à ausência de um consenso desta condição clínica em pessoas vivendo com HIV (JUSTINA et al., 2014; LANA et al., 2014; GRAND et al., 2020). Entretanto, nesta revisão, foi constatado que todos os estudos revisados consideram a lipodistrofia como redistribuição de gordura corporal caracterizada por perda de gordura periférica (face, nádegas, braços e pernas) e/ou aumento da gordura visceral abdominal, hipertrofia mamária e alargamento da gordura dorso-cervical. Associado à esta observação, chama-se a atenção para os variados diagnósticos de lipodistrofia utilizados pelos diferentes estudos. Apenas três pesquisas utilizaram o densitometria por emissão de raios x de dupla energia (DXA) para avaliar os distúrbios da distribuição de gordura corporal, método literariamente aceito como padrão-ouro de avaliação da composição corporal em pessoas vivendo com HIV (MAZESS et al., 1990; WANG et al., 1992; SANTOS et al., 2019). Com base nestas informações, sugere-se que, possivelmente a diversificação do critério diagnóstico de lipodistrofia não está associado à falta de padronização na definição do termo/conceito mas, sim, ao método pelo qual a lipodistrofia é avaliada.

As alterações dislipidêmicas, como parte do critério diagnóstico de lipodistrofia, expressas pelos níveis séricos de colesterol total ou triglicérides, foram avaliadas somente em um estudo. Segundo Dutra et al. (2008), o metabolismo alterado do colesterol-total, LDL, HDL, VLDL e triglicérides está diretamente associado à distribuição anormal de gordura corporal, sendo necessário avaliar a dislipidemia como componente da lipodistrofia.

Nenhum dos estudos avaliados apresentou o cálculo amostral. A amostragem por conveniência foi utilizada por todos os estudos, o que demonstra uma limitação importante na análise crítica dos resultados. Sabe-se que a realização do cálculo da amostra é uma etapa necessária para se garantir a validade externa do estudo, ou seja, a extensão com que os resultados possam ser generalizáveis ou aplicáveis a uma população-alvo específica e evitar o viés de seleção da amostra (ENG et al., 2003; GORDIS, 2010; NOORDZIJ et al., 2011). Associado a este fato, à ausência de informações referentes aos hábitos de vida dos participantes (prática de atividade física e consumo alimentar) e ausência da investigação do tempo de infecção pelo HIV, fatores associados ao desenvolvimento da lipodistrofia, podem justificar a variação das taxas de incidência encontrados (JACOBSON et al., 2005).

Em quatro estudos avaliados, observou-se que os primeiros sinais da lipodistrofia apareceram nos primeiros doze meses de acompanhamento dos pacientes participantes, sugerindo que a lipodistrofia pode ser considerada uma condição aguda associada à infecção pelo HIV e, quanto mais precocemente diagnosticada pode diminuir o risco de diversas complicações metabólicas (VALENTE et al., 2005; SIGNORINI et al., 2012; DAI et al., 2019;

GRAND et al., 2020). Ressalta-se a ausência da avaliação da dislipidemia como componente da SLHIV (anteriormente questionada nesta discussão) no cálculo de incidência da lipodistrofia, visto que a maioria dos estudos incluídos não avaliaram alterações bioquímicas do metabolismo dos lipídeos, o que pode subestimar o tempo médio de ocorrência do evento.

Apesar da definição clara da lipodistrofia como a redistribuição de gordura corporal caracterizada por perda de gordura periférica (face, nádegas, braços e pernas) e/ou aumento da gordura visceral abdominal, hipertrofia mamária e alargamento da gordura dorso-cervical, o método de avaliação destas alterações morfológicas de gordura corporal ainda é literariamente controverso e influenciou os achados desta revisão.

CONCLUSÃO

Concluimos que os primeiros sinais da lipodistrofia podem aparecer após um ano de avaliação clínica. Este dado pode nos sugerir que a redistribuição de gordura corporal possa ser uma condição aguda associada à infecção pelo HIV. Sugerimos que clínicos, infectologistas e nutricionistas possam avaliar a lipodistrofia em pessoas vivendo com HIV com objetivo do diagnóstico precoce para efetivar intervenções primárias de saúde como o incentivo à prática de atividades físicas e reeducação alimentar e, desta forma, diminuir o risco de diversas complicações metabólicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BLANCH J, ROUSAUD A, MARTINEZ E, DE LAZZARI E, PERI JM, MILINKOVIC A. Impact of lipodystrophy on the quality of life of HIV-1-infected patients. *JAIDS* 31: 404-407, 2002.
2. BERALDO RA, SANTOS AP, GUIMARÃES MP, VASSIMON HS, PAULA FJA, MACHADO DRL, FOSS-FREITAS MC, NAVARRO AM. Body fat redistribution and changes in lipid and glucose metabolism in people living with HIV/aids. *Rev Bras Epidemiol* 20(3): 526-536, 2017.
3. CARR A, SAMARAS K, CHISHOLM DJ, COOPER DA. Abnormal fat distribution and use of protease inhibitors. *Lancet* 351(9117): 1736-1737, 1998.
4. COLLINS E, WAGNER C, WALMSLEY S. Psychosocial impact of the lipodystrophy syndrome in HIV infection. *AIDS* 10(9): 546-550, 2000.

5. DAI L, LIU A, ZHANG H, WU H, ZHANG T, SU B, SHAO Y, LI J, YE J, SCOTT SR, MAHAJAN SD, SCHWARTZ SA, YU H, SUN L. Impact of Lopinavir/Ritonavir and Efavirenz-Based Antiretroviral Therapy on the Lipid Profile of Chinese HIV/AIDS Treatment-Naïve Patients in Beijing: A Retrospective Study”. *Curr HIV Res* 17(5): 324-334, 2019.
6. DRAGOVIC G, DANILOVIC D, DIMIC A, JEVTOVIC D. Lipodystrophy induced by combination antiretroviral therapy in HIV/AIDS patients: A Belgrade cohort study. *Vojnosanit Pregl* 71(8): 746-750, 2014.
7. DUTRA CDT, LIBONATI RMF. Abordagem metabólica e nutricional da lipodistrofia em uso da terapia anti-retroviral. *Rev Nutr Campinas* 21(4): 439-446, 2008.
8. ENG J. Sample Size Estimation: How Many Individuals Should Be Studied? *Radiology* 227(2): 309-13, 2003.
9. GORDIS L. Epidemiologia. 4.ed., Rio de Janeiro: Revinter, 2010, p.85-108.
10. GRAND M, BIA D, DIAZ A. Cardiovascular Risk Assessment in People Living With HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-Life Data. *Current HIV Research* 18(1): 5-18, 2020.
11. GUZMAN N, VIJAYAN V. HIV-associated Lipodystrophy In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493183/>. Accessed on May 12, 2020.
12. HEATH KV, HOGG RS, SINGER J, CHAN KJ, O'SHAUGHNESSY MV, MONTANER JS. Antiretroviral Treatment Patterns and Incident HIV-Associated Morphologic and Lipid Abnormalities in a Population-Based Cohort. *JAIDS* 30(4): 440-447, 2002a.
13. HEATH KV, CHAN KJ, SINGER J, O'SHAUGHNESSY MV, MONTANER JSG, HOGG RS. Incidence of morphological and lipid abnormalities: gender and treatment differentials after initiation of first antiretroviral therapy. *Intern J Epidemiol* 31(5): 1016-1020, 2002b.
14. JACOBSON DL, KNOX T, SPIEGELMAN D, SKINNER S, GORBACH S, WANKE C. Prevalence of, Evolution of, and Risk Factors for Fat Atrophy and Fat Deposition in a Cohort of HIV-Infected Men and Women. *Clin Infect Dis* 40(12): 1837-1845, 2005.
15. JOLY V, FLANDRE P, MEIFFREDY V, LETURQUE N, HAREL M, ABOULKER JP. Increased risk of lipodystrophy under stavudine in HIV-1-infected patients: results of a substudy from a comparative trial. *AIDS* 16(18): 2447-2454, 2002.

16. JUSTINA LBD, TREVISOL DS, TREVISOL FS. Prevalence of HIV-Associated Lipodystrophy in Brazil: A Systematic Review of the Literature. *J AIDS Clin Res* 5(9): 1-6, 2014.
17. KIBIRIGE D, SSEKITOLEKO R. Endocrine and metabolic abnormalities among HIV-infected patients: A current review. *Int J STD AIDS* 24(8): 603-611, 2013.
18. LANA LGC, JUNQUEIRA DRG, PERINI E, PÁDUA CM. Lipodystrophy among patients with HIV infection on antiretroviral therapy: a systematic review protocol. *BMJ Open* 4(3): 15, 2014.
19. MALLON PWG, MILLER J, COOPER DA, CARR A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 17(7): 971-979, 2003.
20. MAZESS RB, BARDEN HS, BISEK JP, HANSON J. Dual-energy X-ray absorptiometry for total body and regional bone mineral and soft-tissue composition. *Am J Clin Nutr* 51(6): 1106-1112, 1990.
21. NOORDZIJ M, DEKKER FW, ZOCCALI C, JAGER KJ. Sample Size Calculations. *Nephron Clin Pract* 118, 319-323, 2011.
22. POWER R, TATE HL, MCGILL SM, TAYLOR C. A qualitative study of the psychosocial implications of lipodystrophy syndrome on HIV positive individuals. *Sex Transm Dis* 79(2): 137-41, 2003.
23. SANTOS APD, MACHADO DRL, SCHWINGEL A, CHODZKO-ZAJKO WJ, ALVES TC, ABDALLA PP, VENTURINI ACR, BOLLELA VR, NAVARRO AM. Anthropometric cutoff points to identify lipodystrophy characteristics in people living with HIV/AIDS: an observational study. *Nutr Hosp* 36(6): 1315-1323, 2019.
24. SIGNORINI DJH, MONTEIRO MC, ANDRADE MDE F, SIGNORINI DH, EYER-SILVA WDE A. What should we know about metabolic syndrome and lipodystrophy in AIDS? *Rev Assoc Med Bras* 58(1): 70-75, 2012.
25. STANLEY TL, GRINSPOON SK. Body composition and metabolic changes in HIV infected patients. *J Infect Dis* 205(Suppl 3): 383-390, 2012.
26. UNAIDS. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 2019. Global AIDS Monitoring 2020. Available from:

https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-aidsmonitoring_en.pdf.

Accessed on May 25, 2020.

27. VALENTE AMM, REIS AF, MACHADO DM, SUCCI RCM, CHACRA AR. Alterações metabólicas da síndrome lipodistrófica do HIV. *Arq Bras Endocrinol Metab* 49(6): 871-81, 2005.
28. WALMSLEY S, CHEUNG AM, FANTUS G, GOUGH K, SMAILL F, AZAD A, DIONG CA, RABOUD J. A Prospective Study of Body Fat Redistribution, Lipid, and Glucose Parameters in HIV-Infected Patients Initiating Combination Antiretroviral Therapy. *HIV Clin Trials* 9(5): 314-323, 2008.
29. WANG ZM, PIERSON JR RN, HEYMSFIELD SB. The five live method: a new approach to organizing body composition research. *Am J Clin Nutr* 56(1): 19-28, 1992.
30. WHO. World Health Organization. HIV/AIDS. Overview. Geneva: World Health Organization 2019. Available from: https://www.who.int/health-topics/hivaids/#tab=tab_1. Accessed on Jun 20, 2020.