

PEDRO GABRIEL PITO LOPES



**RELAÇÃO DO ÂNGULO DE FASE,
COMPOSIÇÃO CORPORAL, EXERCÍCIO
FÍSICO E LIPODISTROFIA: UM ESTUDO
TRANSVERSAL EM PESSOAS VIVENDO
COM HIV**

PEDRO GABRIEL PITO LOPES

**RELAÇÃO DO ÂNGULO DE FASE, COMPOSIÇÃO
CORPORAL, EXERCÍCIO FÍSICO E LIPODISTROFIA: UM
ESTUDO TRANSVERSAL EM PESSOAS VIVENDO COM HIV**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano – PPGCMH/UENP, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual do Norte do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências do Movimento Humano.

Orientadora: Profa. Dra. Débora Alves Guariglia

PEDRO GABRIEL PITO LOPES

**RELAÇÃO DO ÂNGULO DE FASE, COMPOSIÇÃO
CORPORAL, EXERCÍCIO FÍSICO E LIPODISTROFIA: UM
ESTUDO TRANSVERSAL EM PESSOAS VIVENDO COM HIV**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano – PPGCMH/UENP, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual do Norte do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências do Movimento Humano.

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Débora Alves Guariglia
Universidade Estadual do Norte do Paraná

Prof. Dr. Claudinei Ferreira dos Santos
Universidade Estadual do Norte do Paraná

Prof. Dr. Luiz Alberto Gobbo
UNESP - Faculdade de Ciências e Tecnologia (Presidente
Prudente – SP)

Jacarezinho, XX de agosto de 2022.

Dedico esta dissertação a todos os professores do curso, a minha orientadora, aos meus familiares, amigos e todos aqueles que de certa forma contribuíram para a realização deste projeto.

AGRADECIMENTOS

Nesses dois anos de mestrado em meio a pandemia de Covid muitas coisas aconteceram, mas, independentemente de qualquer acontecimento seja ele bom ou ruim, algumas pessoas sempre estiveram ao meu lado, por isso, eu gostaria de utilizar este espaço para agradecê-las. Primeiro eu gostaria de agradecer a minha esposa Jéssica (meu porto seguro) por sempre estar do meu lado e me apoiar em todos os aspectos da minha vida, me dando forças e diversos motivos para que eu sempre continue em frente. À minha mãe (Fátima), que por mais que tenha dificuldade em entender o que é um mestrado fica extremamente feliz e curiosa quando sabe que estou estudando algo. Além delas, tenho um carinho especial e uma enorme gratidão pela minha orientadora Dra. Débora Alves Guariglia, ela está comigo desde o quarto semestre da graduação e se tem alguém além do meu esforço diário que é responsável por eu estar aqui escrevendo esse agradecimento hoje é ela, por isso, meu muito obrigado “Dé” por me tornar uma pessoa melhor em todos os aspectos da vida e estar comigo sempre. Sou grato também por possuir duas amigas de mestrado inteligentes e bondosas como a Mariane Lamin e a Geisa Franco, obrigado pela parceria e companheirismo ao decorrer desses anos, espero que possamos compartilhar disso para toda a nossa carreira profissional e acadêmica. Existe ainda outros dois professores que eu gostaria de agradecer, o Dr. Ezequiel Gonçalves e o Dr. Luís Alberto Gobbo, obrigado por toda a paciência e colaboração de vocês para que este trabalho fosse o melhor possível, vocês são incríveis! Agradeço também a todos os professores e colaboradores do curso de mestrado de Ciências do Movimento Humano da Universidade Estadual do Norte do Paraná (UENP) pelo suporte prestado, sem vocês nada disso seria possível.

RESUMO

O ângulo de fase é uma medida calculada a partir dos parâmetros de resistência e reatância derivados da análise de impedância bioelétrica e está diretamente associado a função celular (permeabilidade da membrana), a celularidade dos tecidos e ao tamanho das células. Ele vem ganhando destaque por ser um bom marcador prognóstico em diversas populações clínicas, inclusive de pessoas vivendo com HIV. No entanto, as implicações do ângulo de fase nessa população são contraditórias, sobretudo em relação a pessoas que desenvolveram a síndrome da lipodistrofia. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a relação entre o ângulo de fase, composição corporal, exercício físico e lipodistrofia em pessoas vivendo com HIV. Para este estudo transversal foram utilizados dados de 70 pacientes voluntários que passaram por avaliações de composição corporal realizadas por meio do equipamento Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. A presença ou ausência da lipodistrofia foi detectada pela razão da massa gorda, os fluídos corporais (intra/extracelulares), a resistência e a reatância foram medidas por meio da impedância bioelétrica por espectroscopia. A distribuição dos dados foi analisada pelo teste Shapiro-Wilk, a diferença entre as médias dos grupos com e sem lipodistrofia foi avaliada pelo teste t de amostras independentes e seu equivalente Mann-Whitney. Foi realizado uma análise de variância com a ANOVA one-away comparando as médias das variáveis de resistência, reatância, hidratação e composição corporal entre os grupos de pessoas com ou sem lipodistrofia, e que praticavam ou não exercício. Para analisar a diferença entre os vetores de impedância de pessoas com e sem lipodistrofia foi utilizado o método gráfico RXc da análise vetorial de impedância bioelétrica. A fim de avaliar as correlações entre o ângulo de fase, vetores de impedância, variáveis da composição corporal e hidratação foram utilizados os testes de Pearson e Spearman. Uma análise multivariada também foi realizada para analisar a diferença entre as médias das variáveis de resistência, reatância e ângulo de fase dos grupos com e sem lipodistrofia ajustadas pela altura, percentual de gordura e massa isenta de gordura e osso. Como resultados, o grupo lipodistrófico apresentou melhores condições de hidratação, maior quantidade de massa isenta de gordura e osso e menor de percentual de gordura. Os indivíduos que praticaram exercício tiveram valores de ângulo de fase semelhante daqueles que não praticaram. O ângulo de fase se correlacionou positivamente com a reatância, água intracelular, água corporal total e negativamente com a razão entre água extra e intracelular. Quando o ângulo de fase, resistência e reatância foram ajustados pela estatura, percentual de gordura e massa isenta de gordura e osso foram significativamente diferentes entre pessoas vivendo com HIV com ou sem lipodistrofia. Quando o ajuste foi feito apenas pela estatura ou estatura e percentual de gordura, somente o ângulo de fase não foi diferente entre os grupos. Dessa forma, conclui-se a prática do exercício físico e a lipodistrofia não apresentam interferências diretas nos valores do ângulo de fase, sendo o sexo, as variáveis de composição corporal e hidratação as principais influências sobre essa variável em pessoas vivendo com HIV com ou sem lipodistrofia.

Palavras-chave: Composição Corporal, Síndrome da Imunodeficiência adquirida, Bioimpedância Elétrica

ABSTRACT

The phase angle is a parameter calculated from the resistance and reactance parameters derived from the bioelectrical impedance analysis and is directly associated with cellular function (membrane permeability), tissue cellularity and cell size. It has gained prominence as a good prognostic marker in several clinical populations, including people living with HIV. However, the implications of the phase angle in this population are contradictory, especially in relation to people who have developed the lipodystrophy syndrome. Therefore, the aim of the present study was to evaluate the relationship between phase angle, body composition, physical exercise and lipodystrophy in people living with HIV. For this cross-sectional study, data from 70 volunteer patients who underwent body composition assessments performed using the Dual-Energy X-Ray Absorptiometry equipment were used. The presence or absence of lipodystrophy was detected by the fat mass ratio, body fluids (intra/extracellular), resistance and reactance were measured by means of bioelectrical impedance by spectroscopy. Data distribution was analyzed by the Shapiro-Wilk test, the difference between the means of the groups with and without lipodystrophy was evaluated by the t test of independent samples and its Mann-Whitney equivalent. An analysis of variance with one-way ANOVA was performed comparing the means of the resistance, reactance, hydration and body composition variables between the groups of people with or without lipodystrophy, and who practiced or not exercise. To analyze the difference between the impedance vectors of people with and without lipodystrophy, the RXc graphic method of bioelectrical impedance vector analysis was used. In order to evaluate the correlations between the phase angle, impedance vectors, body composition variables and hydration, the Pearson and Spearman tests were used. A multivariate analysis was also performed to analyze the difference between the means of the resistance, reactance and phase angle variables of the groups with and without lipodystrophy adjusted for height, fat percentage and fat-free mass and bone. As a result, the lipodystrophic group presented better hydration conditions, greater amount of fat-free and bone-free mass and lower percentage of fat. Individuals who exercised had similar phase angle values to those who did not. Phase angle correlated positively with reactance, intracellular water, total body water and negatively correlated with the ratio between extra and intracellular water. When phase angle, resistance, and reactance were adjusted for height, percent fat and fat-free mass and bone were significantly different between people living with HIV with and without lipodystrophy. When the adjustment was made only for height or height and fat percentage, only the phase angle was not different between the groups. Thus, it is concluded that physical exercise and lipodystrophy do not directly affect the values of the phase angle, with sex, body composition and hydration variables being the main influences on this variable in people living with HIV with or without lipodystrophy.

Key words: Body Composition, Acquired Immunodeficiency Syndrome, Electric Impedance.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Levantamento dos estudos com ângulo de fase em pessoas com HIV.....	13
--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Padrão BIVA, gráfico RXc.....	16
Figura 2 – Média $\pm$ desvio padrão para dados paramétricos, mediana L(Q1-Q3) para dados não paramétricos de pessoas vivendo com HIV divididas por grupos de pessoas que possuem e não possuem lipodistrofia e que praticam ou não exercício físico.....	24
Figura 3 – Média dos vetores de impedância com elipses de 95% de confiança de pessoas vivendo com HIV divididas em grupos de pessoas com e sem lipodistrofia.....	25
Figura 4 – Vetores individuais de impedância de a) Homens e b) Mulheres que vivem com HIV com e sem lipodistrofia, com elipses de tolerância de 50%, 75% e 95% apresentando os intervalos da população saudável.....	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características das pessoas vivendo com HIV do estudo. Dados paramétricos foram representados em média $\pm$ desvio padrão, não paramétricos em mediana (Q1-Q3) e as variáveis categóricas em frequência absoluta (n) e relativa (%).....	22
Tabela 2 – Média $\pm$ desvio padrão para dados paramétricos, mediana (Q1-Q3) para dados não paramétricos de pessoas vivendo com HIV divididas por grupos de pessoas que possuem e não possuem lipodistrofia.....	23
Tabela 3 – Matriz de correlação de PVHIV.....	27
Tabela 4 – Média ajustada e erro padrão para as variáveis de R, Xc e AngF de pessoas vivendo com HIV em grupos de pessoas com e sem lipodistrofia.....	28

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACT	Água Corporal Total
AEC	Água Extracelular
AIC	Água Intracelular
AEC/AIC	Razão entre água extra e intracelular
AngF	Ângulo de Fase
BIA	Análise de Impedância Bioelétrica
DXA	Absortometria Radiológica de Dupla Energia
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IMC	Índice de Massa Corporal
MCC	Massa Celular Corporal
MIGO	Massa Isenta de Gordura e Osso
MTT	Massa Total do Tronco
PVHIV	Pessoas vivendo com HIV
R	Resistência
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
TARV	Terapia Antirretroviral
Xc	Reatância
Z	Impedância
%G	Percentual de Gordura
%GBT	Percentual de Gordura dos Braços Total
%GPT	Percentual de Gordura das Pernas Total

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS.....	3
2.1 Objetivo Geral	3
2.2 Objetivos específicos.....	3
2.3 Hipóteses.....	3
3. REVISÃO DA LITERATURA	4
3.1 HIV/aids.....	4
3.2 Impedância bioelétrica (BIA) e Ângulo de fase	7
3.3 Ângulo de fase em pessoas vivendo com HIV: uma análise histórica.....	10
3.4 Análise Vetorial de Impedância Bioelétrica (BIVA).....	16
4. METODOLOGIA.....	18
4.1 Desenho do estudo.....	18
4.2 Participantes.....	18
4.3 Procedimentos.....	18
4.4 Análise estatística.....	21
5. RESULTADOS.....	22
6. DISCUSSÃO.....	29
7. CONCLUSÃO.....	33
REFERÊNCIAS.....	34
ANEXOS.....	42

1. INTRODUÇÃO

O ângulo de fase (AngF) é uma medida calculada a partir da relação entre os vetores de resistência (R), reatância (X_c) e impedância (Z), ou ainda, pelo arco tangente da relação entre a R e a X_c derivados da análise de impedância bioelétrica (BIA) (BAUMGARTNER; CHUMLEA; ROCHE, 1988), ele está diretamente associado a função celular (permeabilidade da membrana), a celularidade dos tecidos e ao tamanho das células (BARBOSA-SILVA; BARROS, 2005). Essa medida vem ganhando cada vez mais destaque por ser um bom marcador de integridade celular, preditor de sobrevida e indicador prognóstico em algumas situações clínicas (GARLINI *et al.*, 2019), como em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) (COGLIANDRO *et al.*, 2020).

Ainda não existe cura consistente para a aids, por isso a terapia antirretroviral (TARV) tem desempenhado um papel importante na diminuição da mortalidade e melhora da qualidade de vida das pessoas infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (YENI, 2006). Contudo, a infecção em conjunto a terapia pode causar alguns efeitos colaterais como acidose láctica, lipodistrofia, neuropatia periférica, pancreatite, aumento do estresse oxidativo, hipertensão, dislipidemia, diminuição da densidade mineral óssea, sarcopenia, resistência à insulina e risco cardiovascular (YENI, 2006; SILVA *et al.*, 2019).

Por esses fatores, essa população (PVHIV) apresenta valores significativamente menores do AngF comparadas as pessoas não infectadas e esses valores são gradativamente reduzidos com o avanço do estágio da doença (COORS *et al.*, 2001; SHAH *et al.*, 2001; VILLAMOR *et al.*, 2006; ZILLES *et al.*, 2018). No entanto, resultados contraditórios e não conclusivos são comuns entre os estudos com PVHIV e o AngF (HELLERSTEIN, 1999; SILVA; LIBONATI, 2020; SCHWENK *et al.*, 1999; SCHWENK *et al.*, 2000; SCHWENK *et al.*, 2001). Provavelmente essas variações ocorrem devido a grandes diferenças que essa população apresenta em relação a sua composição corporal.

Com os avanços da TARV nas últimas décadas ocorreu o aumento da síndrome da lipodistrofia que pode afetar até 76% dessa população (SOARES, *et al.*, 2020; ALENCASTRO *et al.*, 2017; NJELEKELA *et al.*, 2017). Essa síndrome é caracterizada pela diminuição da gordura nos membros (Lipoatrofia) e/ou aumento da gordura visceral (Lipohipertrofia) (MASENGA *et al.*, 2020; BALASUBRAMANYAM *et al.*, 2004). Isoladamente tanto o tratamento quanto essa síndrome podem exercer impacto direto na composição corporal (SCHWENK *et al.*, 1999) e no AngF (SCHWENK *et al.*, 2000; SILVA; LIBONATI, 2020).

Em relação a composição corporal, sabe-se que a massa magra explica muitas variações do AngF em PVHIV (SILVA; LIBONATI, 2000). No entanto, um indicador que apresenta grande relação com esse parâmetro é a distribuição dos fluídos corporais (GONZALEZ; HEYMSFIELD, 2021), em outras populações quanto menor a diferença entre a água extracelular (AEC) e a água intracelular (AIC) maior é o valor do AngF (MARINI *et al.*, 2020; HETHERINGTON-RAUTHET; BAPTISTA; SARDINHA, 2020). A quantidade de AIC isoladamente também está associada a essa medida (MARINI *et al.*, 2020; HETHERINGTON-RAUTHET; BAPTISTA; SARDINHA, 2020).

Acredita-se que os fluídos corporais sejam um ponto chave de interferência dos valores do AngF em PVHIV, isso porque a quantidade de AIC (44%) deve ser superior a AEC (29%) (KYLE *et al.*, 2004), concentrações mais altas de AEC em relação às concentrações de AIC estimulam respostas inflamatórias e podem agravar lesões teciduais já existentes (GRACIA-IGUACEL *et al.*, 2020; AMANO *et al.*, 2019). No caso de PVHIV sabe-se que a TARV e a infecção pelo vírus causam um estado inflamatório e que por outro lado, quando esses indivíduos praticam exercícios físicos possuem algumas respostas inflamatórias melhoradas (PEDRO *et al.*, 2017), nesse caso, o exercício também pode ser um fator de confusão nas medidas de AngF para essa população.

O exercício físico sobretudo o treinamento resistido contribui com a hipertrofia da célula muscular esquelética (aumento de AIC), aumento da miofibrila (síntese proteica favorecida pelo aumento de AIC) e o aumento da Massa Celular Corporal (MCC) (BAUMGARTNER; CHUMLEA; ROCHE, 1988; MACDOUGALL *et al.*, 1977; RIBEIRO *et al.*, 2017; SCHOENFELD, 2013). Essas respostas causadas pelo exercício provocam a diminuição da R e o aumento da Xc, essas variáveis são utilizadas para calcular os valores de AngF e por isso interferem sobre seus resultados (KYLE *et al.*, 2004; RIBEIRO *et al.*, 2017). A influência do exercício sobre esse parâmetro já foi observada em populações saudáveis e clínicas (problemas renais, doença pulmonar obstrutiva crônica e anorexia) (MUNDSTOCK *et al.*, 2019). No entanto, até o presente momento não existe um estudo publicado que avalie o efeito do exercício físico sobre os valores de AngF em PVHIV com e/ou sem lipodistrofia.

Dessa forma, o entendimento dessas relações é fundamental para compreender e melhor interpretar medidas simples como o AngF, proporcionando melhores condições para a aplicação desse indicador na promoção da saúde de PVHIV.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Comparar o ângulo de fase, a resistência, a reatância e a hidratação em pessoas vivendo com HIV com e sem lipodistrofia;

2.2 Objetivos específicos

Comparar as médias dos valores de resistência, reatância, ângulo de fase, hidratação, percentual de massa gorda e massa isenta de gordura e osso de pessoas vivendo com HIV com e/ou sem lipodistrofia;

Comparar as médias dos valores de resistência, reatância, ângulo de fase, hidratação, percentual de massa gorda e massa isenta de gordura e osso de pessoas vivendo com HIV com e/ou sem lipodistrofia que praticam exercício físico ou não;

Comparar as médias dos vetores de impedância com elipses de 95% de confiança de pessoas vivendo com HIV com e sem lipodistrofia.

Analisar o posicionamento individual dos vetores de impedância de pessoas vivendo com HIV divididas por sexo e diagnóstico de lipodistrofia no gráfico RXc a partir das elipses de tolerância.

Avaliar as correlações entre o ângulo de fase, vetores de impedância, percentual do gordura, massa isenta de gordura e osso, massa total do tronco e hidratação em pessoas vivendo com HIV com e sem lipodistrofia.

Comparar os valores de resistência, reatância e ângulo de fase de pessoas vivendo com HIV com e sem lipodistrofia ajustadas pela estatura, percentual de gordura e massa isenta de gordura e osso;

2.3 Hipóteses

O ângulo de fase em conjunto aos parâmetros representados pela análise vetorial de impedância bioelétrica apresenta relação com a hidratação e com a lipodistrofia de forma isolada, mas fatores como sexo, massa magra, massa gorda e exercício físico precisam ser controlados para que essa relação fique mais clara.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 HIV/aids

Mundialmente a pandemia relacionada ao HIV/aids já registrou mais de 34,7 milhões de mortes (UNAIDS-BRASIL, 2020). Na última década, o número de mortes e novas infecções reduziu 43% e 30% respectivamente (UNAIDS-BRASIL, 2020). A compreensão da origem da doença, dos mecanismos do vírus e principalmente o desenvolvimento da TARV asseguraram às PVHIV uma expectativa de vida próxima à dos não infectados (UNAIDS-BRASIL, 2020).

A epidemia causada pelo HIV surgiu por meio de uma transmissão zoonótica do vírus da imunodeficiência símia de primatas não-humanos africanos (UNAIDS-BRASIL, 2021). Provavelmente, os antigos caçadores de carne foram os primeiros a serem infectados pelo HIV, um retrovírus que infecta principalmente os linfócitos T CD4⁺ causando uma grave disfunção imune (MOORE; CHAISSON, 1999).

Atualmente, o HIV é classificado como HIV-1 e HIV-2, existem quatro grupos de HIV-1 que representam três eventos de transmissão por chimpanzés separados (M, N e O) e um por gorilas (P) (MAARTENS; CELUM; LEWIN, 2014). Os grupos N, O e P estão restritos à África Ocidental, já o grupo M é o causador da pandemia global de HIV, que iniciou há pouco mais de 100 anos (MAARTENS; CELUM; LEWIN, 2014). Além disso, o grupo M possui nove subtipos: A-D, F-H, J e K (MAARTENS; CELUM; LEWIN, 2014). O subtipo C predomina na África e na Índia, sendo o responsável por 48% dos casos mundiais de HIV-1 em 2007, o subtipo B, por sua vez, tem maior incidência na Europa Ocidental, Américas e Austrália (HEMELAAR *et al.*, 2011). A diversidade genética do HIV-1 é consequência da sua propensão a erros na transcriptase reversa, que resulta em alta taxa de mutações (MAARTENS; CELUM; LEWIN, 2014). Em contrapartida, o HIV-2 está quase que totalmente na África Ocidental e causa uma doença semelhante ao HIV-1, porém, progride mais devagar e é menos transmissível (SHARP; HAHN, 2011).

A transmissão do vírus HIV pode ocorrer por meio de relações sexuais vaginais, anais ou orais, e esse risco aumenta de 2 a 4 vezes para cada 1 log₁₀ a mais de carga viral (QUINN *et al.*, 2000; LUCAS; NELSON, 2015). O vírus pode passar da mãe (infectada) para o filho (transmissão vertical), o bebê pode ser infectado ainda na placenta, no momento do parto (em contato com o sangue) ou pós-parto na fase de amamentação (LUCAS; NELSON, 2015). O acompanhamento pré-natal é ainda mais importante nesse caso, pois, possui protocolos de testes e tratamentos para que a mãe soropositiva não transmita o vírus para o filho (LUCAS;

NELSON, 2015). Além disso, existe a possibilidade de transmissão por meio do compartilhamento de agulhas/seringas, que é muito comum no caso de usuários de drogas injetáveis, e esse tipo de risco também se aplica em pessoas que trabalham com objetos perfurocortantes (LUCAS; NELSON, 2015). Não existem evidências de que o HIV possa ser transmitido por meio da saliva, suor, lágrimas ou urina (RATNAM *et al.*, 2018).

Adicionalmente, outros fatores que estão associados com o aumento do risco de transmissão sexual do HIV, que são: a presença de outras doenças sexualmente transmissíveis (úlceras genitais por qualquer causa (RØTTINGEN; CAMERON; GEOFFREY, 2001), herpes (GLYNN; BIRARO; WEISS, 2009) e vaginose bacteriana (ATASHILI *et al.*, 2008), gravidez (MUGO *et al.*, 2011) e praticar sexo anal (BAGGALEY; WHITE; BOILY, 2010). Por outro lado, a circuncisão peniana está associada a diminuição do risco de transmissão do HIV durante o sexo (BAJUNIRWE; SEMAKULA; IZUDI, 2020).

A infecção por HIV só é possível devido a um tipo de glicoproteína presente na superfície do vírus (gp120) que é capaz de se conectar ao receptor da célula T CD4⁺, assim, o vírus consegue incorporar o seu material genético (RNA viral) no interior (citoplasma) da célula hospedeira (BRACQ, *et al.*, 2018). Dessa forma, quando o material genético do vírus já está no interior da célula, a enzima ‘transcriptase reversa’ transcreve o RNA viral em DNA complementar, que por sua vez, é transportado até o núcleo da célula hospedeira onde acontece a integração com o genoma celular (provírus) por intermediação da enzima ‘integrase’ (BRASIL, 2018).

Esse provírus produz o RNA mensageiro viral que segue para o citoplasma da célula, a partir daí, proteínas virais são produzidas e quebradas em subunidades pela enzima ‘protease’. As proteínas virais produzidas regulam a síntese de novos genomas virais e formam a estrutura externa de outros vírus que serão liberados pela célula hospedeira (BOULLÉ *et al.*, 2016). A partícula viral completa (infecciosa) recém-formada é liberada para o meio circundante da célula hospedeira, podendo permanecer no fluido extracelular ou infectar novas células (BOULLÉ *et al.*, 2016). Esse processo infeccioso reduz a contagem de linfócitos T CD4⁺, aumenta a carga viral e expõe o sistema imune a infecções oportunistas, ocorrendo a síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) (WEISS, 1993).

Os principais parâmetros clínicos analisados quando uma pessoa é infectada pelo vírus HIV são a contagem de Linfócitos TCD4⁺ e a carga viral (WHO, 2016). Em indivíduos soronegativos a contagem de Linfócitos TCD4⁺ varia de 800 células/ mm³ a 1200 células/ mm³

de sangue (HOFFMANN; ROCKSTROH, 2015). Quando a pessoa é infectada, esse valor começa a diminuir progressivamente até atingir a marca mundialmente conhecida de 200 células/mm³, que é uma das características observadas em pessoas que desenvolvem a doença aids (WHO, 2016).

A carga viral por sua vez, representa a quantidade de vírus em uma amostra sanguínea. Quanto maior seu valor, maior a taxa de transmissão e consequentes danos ao estado de saúde geral da pessoa contaminada (GIV, 2019). O uso adequado e contínuo da TARV é capaz de impedir a replicação do vírus e diminuir a carga viral a ponto de ser considerada indetectável. Indicador esse torna a doença praticamente intransmissível (RODGER *et al.*, 2016; BAVINTON *et al.*, 2018).

O Ministério da Saúde considera os seguintes critérios para definir e diagnosticar a aids: 1) Dois testes positivos para HIV, 2) Linfócitos TCD4⁺ abaixo de 350 células/mm³ de sangue e, 3) aparecimento de doenças oportunistas (BRASIL, 2004). As doenças oportunistas podem ser causadas por vírus, bactérias, fungos e neoplasias, com as causas mais comuns na forma de pneumocistose, neurotoxoplasmose, tuberculose, meningite criptocócica, candidíase, herpes, sarcoma de Kaposi, linfoma não Hodgkin e câncer de colo do útero (BRASIL, 2018). O aparecimento de doenças oportunistas é mais frequente em pacientes imunossuprimidos com a carga viral alta. Dessa forma, a aids além prejudicar o equilíbrio do sistema imunológico, facilita o desenvolvimento de várias infecções e alguns tipos de câncer aumentando a morbidade e mortalidade dessa população (EUA, 2021; CLINICAL INFO, 2021).

Ainda não existe cura para a aids e por isso, a TARV tem desempenhado um papel primordial na diminuição da mortalidade e melhora da qualidade de vida de PVHIV. A terapia mudou o percurso dessa doença que no passado foi caracterizada como uma infecção letal subaguda e atualmente é considerada uma doença crônica (YENI, 2006). A TARV possui diversas classes de medicamentos, no Brasil existem 21 deles, que são divididos em seis grupos: Inibidores Nucleosídeos de Transcriptase Reversa (INTRs), Inibidores Não Nucleosídeos de Transcriptase Reversa (INNTRs), Inibidores de Protease (IPs), Inibidores de Fusão (IFs), Inibidores de Integrase (IITs), Inibidores de Fusão (IFs) e os Inibidores do receptor de quimiocina C-C tipo 5 (CCR5) (BRASIL, 2018).

Com os avanços do tratamento a expectativa de vida dessa população vem aumentando com o passar dos anos, um paciente entre 20-35 anos pode viver por mais 29-37 anos. Contudo, em países de baixa renda como Uganda, África do Sul, Rwanda, essa expectativa de vida acaba

sendo menor (TEERAANANCHAI *et al.*, 2017). Ainda é preciso destacar que apesar dos benefícios, o uso da TARV a longo prazo pode causar efeitos colaterais indesejados, como a acidose láctica (associada à esteatose hepática), lipodistrofia, neuropatia periférica, pancreatite, aumento do estresse oxidativo, hipertensão, dislipidemia, diminuição da densidade mineral óssea, sarcopenia, resistência à insulina e risco cardiovascular (YENI, 2006; SILVA *et al.*, 2019).

3.2 Impedância bioelétrica (BIA) e Ângulo de fase

Dentre os instrumentos utilizados para a avaliação da composição corporal a BIA se destaca por ser um método relativamente barato, não invasivo, prático e reprodutível, capaz de analisar componentes corporais (massa magra e massa gorda), AIC (aparelhos multifrequenciais), AEC, MCC e integridade celular (KYLE *et al.*, 2004b; BARBOSA-SILVA; BARROS, 2005). Ela tem sido utilizada para estimar a composição corporal e o estado nutricional de pessoas saudáveis (MATTIELLO *et al.*, 2020), e em diferentes condições clínicas, como: desnutrição (LUKASKI; KYLE; KONDRUP, 2017), HIV/aids (DRELICHOWSKA *et al.*, 2017), câncer (HUI *et al.*, 2019), insuficiência renal (HAN *et al.*, 2018), hepatopatias (PAGANO *et al.*, 2020) e traumas (LIM; LIM, 2020).

Por meio da BIA são determinados valores da R, Xc e Z que normalmente são gerados a partir de uma corrente elétrica alternada de baixa voltagem (800 μ A e 50 kHz), essa corrente é enviada para o corpo por meio de eletrodos que são aplicados nas mãos e/ou pés (KYLE *et al.*, 2004). Existem equipamentos de BIA mono e multifrequenciais, os que possuem frequências mais baixas são melhores para medir a AEC, por outro lado os equipamentos que possuem frequências mais altas podem penetrar completamente nas células e medir melhor a água corporal total. Por essa razão foram desenvolvidos os aparelhos que operam em mais de uma frequência (de 1 a 1000 kHz - multifrequenciais) que são os mais indicados para medir compartimentos hídricos (KYLE *et al.*, 2004). Os equipamentos que operam em apenas uma frequência permitem estimar a massa livre de gordura e a água corporal total, mas não são capazes de determinar as diferenças entre os compartimentos de AIC e AEC (KYLE *et al.*, 2004).

A corrente enviada pelo aparelho é conduzida pelo corpo por meio dos íons que estão diluídos nos fluidos corporais, especialmente, os íons de sódio e potássio (KYLE *et al.*, 2004). A massa magra é altamente condutora, porque é constituída por uma grande quantidade de água

e eletrólitos, isto é, ela tem baixa R à passagem da corrente elétrica. Em contrapartida, a gordura, o osso e a pele possuem baixa condutividade, e por consequência, R elevada (KYLE *et al.*, 2004; BAUMGARTNER; CHUMLEA; ROCHE, 1988).

A oposição total oferecida pelo corpo é chamada de Z , ela é composta pela R e X_c (KYLE *et al.*, 2004). A R é caracterizada pela oposição ao fluxo da corrente elétrica pelo corpo, que possui relação direta com a gordura e inversa com a água presente nos tecidos. Por outro lado, a X_c avalia o efeito resistivo gerado pelas membranas celulares que exercem o papel de um capacitor, um meio isolante ou não condutivo que separa dois meios condutores (intra/extracelulares) (KYLE *et al.*, 2004; BAUMGARTNER; CHUMLEA; ROCHE, 1988). Diferente da R , a X_c é um parâmetro imaginário (porque não consome energia apenas absorve e devolve), definido pela diferença entre os efeitos indutivos (fluídos) e capacitivos (membranas celulares) de um objeto em questão (corpo humano) (SARDINHA, 2018).

Em geral as variáveis da composição corporal estimadas (ex. massa isenta de gordura e água corporal total) são calculadas por equações preditivas (LUKASKI *et al.*, 2019; KYLE *et al.*, 2004b). Essas equações utilizam os valores brutos de R , X_c e Z , assumindo alguns pressupostos para sustentar a exatidão dos seus resultados, como a hidratação da massa magra em 73% e valores ajustados da R pela estatura. Essas equações em geral são adaptadas para o sexo, etnia, idade, peso, altura e nível de atividade física (LUKASKI *et al.*, 2019; BARBOSA-SILVA & BARROS, 2005; KYLE *et al.*, 2004b).

Na prática clínica e ainda em algumas pesquisas, são utilizados diretamente os valores derivados dos equipamentos. No entanto, a maior parte deles não informam qual a equação preditiva que está sendo utilizada para gerar os valores estimados da composição corporal. Dessa forma, não é possível analisar se a equação foi validada para a amostra que está sendo avaliada. Idealmente, deve-se utilizar os valores brutos do equipamento e aplicá-los em equações validadas em amostras semelhantes (KOURY; LANZILLOTTI, 2021; LUKASKI; TALLURI, 2021; KYLE *et al.*, 2004).

Ainda assim, mesmo que a equação tenha sido estudada e validada ela ainda pode gerar controvérsia por causa dos pressupostos que geralmente são assumidos. O estado de hidratação, por exemplo, se o avaliado estiver hiper hidratado o valor da massa magra será superestimado porque é por meio da água corporal total que se alcança o resultado da massa magra, o inverso também pode acontecer e assim a massa magra será subestimada (KOURY; LANZILLOTTI, 2021; LUKASKI; TALLURI, 2021; KYLE *et al.*, 2004).

As medidas brutas da BIA (R e Xc) também podem ser utilizadas para calcular o valor de um parâmetro conhecido como AngF (LUKASKI *et al.*, 2019). Como descrito num parágrafo anterior, a Xc da membrana celular causa um efeito resistivo, e por consequência disso, ocorre uma queda na tensão da corrente ou mudança de fase. Essa mudança de fase é chamada de AngF ou arco tangente da relação entre Xc e R (SARDINHA, 2018).

Quanto maior a Xc, maior será o AngF para uma determinada R. Ele está diretamente associado a função celular (permeabilidade da membrana), a celularidade dos tecidos e tamanho das células (BARBOSA-SILVA; BARROS, 2005). No geral, a idade e o sexo são os fatores que mais influenciam os valores do AngF, mas a distribuição de fluídos, massa magra, índice de massa corporal (IMC), estado nutricional, inflamação e prática de exercício/atividade física também são determinantes (GONZALEZ; HEYMSFIELD, 2021).

A distribuição dos valores de AngF de acordo com a idade e o sexo são semelhantes quando também distribuídos pela massa magra (GONZALEZ *et al.*, 2015). Esses valores são maiores em homens comparado as mulheres até os 70 anos, depois disso passam a ser similares (GONZALEZ *et al.*, 2015). Existe uma diminuição linear desse parâmetro com o envelhecimento, sendo mais evidente nos homens após os 30 anos e nas mulheres após os 40 (GONZALEZ *et al.*, 2015).

Além da sua associação com variáveis de grande importância clínica, esse parâmetro vem ganhando cada vez mais destaque por ser um bom marcador de integridade celular, preditor de sobrevida e indicador prognóstico em diversas condições clínicas (GARLINI *et al.*, 2019) como, por exemplo, o HIV (COGLIANDRO *et al.*, 2020).

Alguns autores propuseram pontos de corte de AngF em algumas condições clínicas, mas a alta variação exibe a limitação dos resultados e a baixa validade externa (GONZALEZ; HEYMSFIELD, 2021). Essa alta variabilidade dos valores de referência pode ser explicada por diversos fatores como o nível de inflamação da doença, idade média dos participantes, distribuição de sexo e aparelho de bioimpedância utilizado (GONZALEZ; HEYMSFIELD, 2021).

Os estudos que avaliam o AngF de PVHIV são escassos, pouco se sabe sobre a associação dos valores dessa medida com características e parâmetros clínicos importantes da aids. No entanto, sabe-se que em indivíduos saudáveis e fisicamente ativos o AngF apresenta uma magnitude superior quando comparado a pessoas sedentárias ou aquelas que possuem alguma doença/disfunção (GONZALEZ; HEYMSFIELD, 2021; MUNDSTOCK *et al.*, 2019).

3.3 Ângulo de fase em pessoas vivendo com HIV: uma análise histórica

Os dois primeiros estudos com AngF e PVHIV foram publicados em 1993 e 1995 por Michael Ott e colegas (OTT *et al.*, 1993; OTT *et al.*, 1995). Os autores identificaram que os valores dessa medida em PVHIV é significativamente menor quando comparado as pessoas não infectadas, e que quanto mais avançado o estágio da doença menor o AngF. Esses dados também foram confirmados em outros estudos (COORS *et al.*, 2001; SHAH *et al.*, 2001; VILLAMOR *et al.*, 2006; ZILLES *et al.*, 2018). Essa medida se mostrou eficaz para detecção da progressão clínica e preditor de sobrevida, sendo superior ao peso corporal, IMC, parâmetros nutricionais séricos e contagem de células CD4⁺ (OTT *et al.*, 1993; OTT *et al.*, 1995).

Após a consolidação dos novos tratamentos para o HIV/aids Achim Schwenk *et al.*, (1999) publicaram um trabalho demonstrando o efeito da utilização da TARV nos anos de 1996/1997 sobre a composição corporal onde a terapia aumentou os valores do AngF que, por sua vez, foi associado a um nível mais alto de AIC, indicando uma melhora do estado de saúde geral. Além disso, os pacientes que faleceram nesse período (entre 1996-1997) tinham baixos valores de AngF, mostrando o forte poder preditivo dessa variável com relação a mortalidade (SCHWENK *et al.*, 1999).

Apesar do AngF ser um bom preditor de sobrevida e estado de saúde geral, Schwenk *et al.*, (1999) destacam as limitações do instrumento com relação a lipodistrofia. A condutividade e a capacitância específica dos tecidos acabam sendo alteradas devido a redistribuição de gordura, por exemplo, a quantidade de gordura intramuscular das extremidades é diminuída em pessoas que possuem lipodistrofia e por isso, a dispersão da corrente elétrica dentro do músculo pode ser alterada, colocando em dúvida os valores de AngF encontrados (HELLERSTEIN, 1999). Além de avaliar o poder prognóstico dessa variável e a interferência da lipodistrofia na avaliação por BIA, esse mesmo grupo demonstrou que os instrumentos de bioimpedância bipolar ou tetrapolar produzem resultados semelhantes dessa medida (SCHWENK *et al.*, 2000, SCHWENK *et al.*, 2001).

Nesse mesmo período (2000-2001) outros três trabalhos foram publicados e reforçaram a importância da análise do valor do AngF em PVHIV (SWANSON, 2000, COORS *et al.*, 2001 e SHAH *et al.*, 2001). Além disso, uma possível relação da carga viral e contagem de CD4⁺ com essa medida foi descartada (SWANSON, 2000). Por outro lado, em PVHIV coinfectadas por tuberculose a associação foi positiva (VILLAMOR *et al.*, 2006).

O apoio nutricional além da medicação (TARV) parece ser um componente de grande importância para a melhora da composição corporal e aumento do AngF em PVHIV. Pacientes que receberam suporte nutricional em conjunto a TARV tiveram uma melhora significativamente maior dos parâmetros de composição (incluindo AngF) do que os pacientes que receberam apenas a medicação (EVANS *et al.*, 2013). Isso também foi encontrado em uma tese de doutorado publicada seis anos depois (NTALO, 2019).

Outros estudos publicados entre 2004 e 2012 tentaram associar essa medida com diversas variáveis clínicas: somatometria C, testosterona, fadiga, perda de peso, circunferência do braço, percentual de gordura e albumina sérica (DE LUIS *et al.*, 2004; MEYNELL; BARROSO, 2005; ANTUNES *et al.*, 2012). Com exceção da testosterona e da fadiga todas as outras variáveis tiveram associação significativa, o AngF foi fortemente recomendado para a avaliação clínica nutricional de PVHIV, no qual, valores baixos indicariam um diagnóstico clínico ruim.

Em um estudo mais recente, correlações positivas e negativas dessa medida com algumas variáveis em PVHIV foram descritas (SILVA; LIBONATI, 2020). Dentre elas, a massa magra, o HDL e a MCC tiveram correlação positiva e a massa gorda negativa, sendo a massa magra e o HDL as variáveis que mais explicaram as variações do AngF. Além disso, as mulheres apresentaram valores menores desse indicador e uma maior tendência em alterações metabólicas.

Entre 1993 e 2020 vários estudos buscaram avaliar a relação do AngF com o risco de mortalidade, mas apenas dois analisaram essa relação conforme a classificação do IMC dos indivíduos (SWANSON, 2000; COGLIANDRO *et al.*, 2020). Foi encontrado que o risco de mortalidade se associou ao AngF apenas na amostra total e em indivíduos que estavam abaixo do peso ou com o peso normal, mas não em sobrepesados ou obesos. Adicionalmente, dentre os seis estudos que compararam os valores dessa medida entre PVHIV e não infectadas (já comentados anteriormente), apenas um não encontrou diferenças significativas entre os grupos (DRELICHOWSKA *et al.*, 2017), todos os outros encontraram valores menores em PVHIV (OTT *et al.*, 1993; COORS *et al.*, 2001; SHAH *et al.*, 2001; VILLAMOR *et al.*, 2006; ZILLES *et al.*, 2018).

Para finalizar, em indivíduos considerados saudáveis já se sabe que os valores de AngF são influenciados pelo nível de atividade física, ou seja, pessoas mais ativas possuem resultados melhores dessa variável (MUNDSTOCK *et al.*, 2019), porém, o efeito da atividade ou exercício

físico sobre seus valores em PVHIV ainda é desconhecido. Durante as buscas realizadas para este tópico da revisão não foi encontrado nenhum estudo que buscou avaliar o efeito da prática da atividade ou exercício físico sobre o AngF. No entanto, uma dissertação de mestrado foi localizada, na qual, uma pequena amostra de PVHIV realizaram treinamento resistido por oito semanas, mas avaliações posteriores mostraram que a intervenção não foi capaz de causar modificações significativas sobre a variável (SIQUEIRA, 2020). Mesmo não causando diferenças significativas sobre a variável foi identificado uma diminuição da R, aumento da Xc e melhora na distribuição dos fluídos corporais (AIC e EAC) no grupo treinamento resistido. É importante salientar que esse estudo pode não ter sido sensível para detectar diferenças nos valores do AngF por apresentar uma amostra final de 20 pessoas com uma perda amostral de 59% durante seu seguimento além do pouco tempo de intervenção.

Os estudos localizados e já descritos estão apresentados no quadro 1 com detalhes mais sistematizados de cada um deles, como instrumentos de BIA utilizados, desfechos investigados e relações e resultados obtidos.

Quadro 1 - Levantamento dos estudos com ângulo de fase em pessoas com HIV.

Autores, ano	Amostra	Instrumentos	Variáveis Associadas	Principais Resultados
Ott et al., 1993	193 PVHIV x 340 HIV (-)	BIA-109 (RJL Systems, Data-Input, Frankfurt, Alemanha)	Analisou os valores de AngF entre PVHIV e HIV (-)	- AngF teve valores significativamente ↓ em PVHIV. - Conforme a doença avança o AngF ↓. - Os parâmetros da BIA foram eficazes em detectar a progressão clínica, enquanto o peso corporal e o IMC não foram.
Ott et al., 1995	75 PVHIV	BIA-101 (RJL Systems, Data Input, Frankfurt, Alemanha)	Sobrevida	- Melhor preditor de sobrevida. - Predição superior a outros parâmetros: Peso corporal, IMC, parâmetros nutricionais séricos e CD4+
Schwenk et al., 1999	275 PVHIV, Destes: - 190 Sem Lipodistrofia - 85 Com Lipodistrofia	BIA 2000-1 (Data Input, Frankfurt, Alemanha)	TARV, Lipodistrofia, Mortalidade	- BIA não deve ser usada para quantificar a redistribuição da gordura corporal em PVHIV. - TARV ↑ AngF e melhorou a composição corporal. - ↓ AngF predisseram a mortalidade. - ↑ AngF foi associado ao ↑ AIC.
Schwenk et al., 2000	469 PVHIV	BIA 2000-1 (Data Input, Frankfurt, Alemanha)	Mortalidade, Marcador Prognóstico, Progressão Clínica	- ↓ AngF foi associado com ↑ risco de mortalidade quando ajustado pela carga viral e contagem de CD4+. - AngF forte marcador prognóstico independente do avanço da doença.
Swanson et al., 2000	56 PVHIV x 12 HIV (-)	BIA (RJL Systems, Clinton Township, MI)	Carga Viral, Contagem de CD4+	- AngF não se correlacionou com a carga viral e a contagem de células CD4+. - ↓ AngF em indivíduos abaixo do peso.
Schwenk et al., 2001	278 PVHIV	SEAC SFB3TM (Impedimed Pty. Ltd., Queensland, Austrália)	Lipodistrofia, Abordagens com a BIA	- AngF não foi ≠ entre pacientes com lipodistrofia ou sem. - As análises segmentar ou de corpo inteiro resultaram em valores de AngF semelhantes.
Coors et al., 2001	7 PVHIV x 7 HIV (-)	BIA-101 (RJL Systems, Clinton Township, MI)	Comparar valores de AngF entre PVHIV x HIV (-)	- AngF ↓ em PVHIV.
Shah et al., 2001	163 PVHIV x 199 HIV (-) ambos com Tuberculose	BIA-101 (RJL Systems, Detroit, MI)	Comparar valores de AngF entre PVHIV e Tuberculose x HIV (-) com Tuberculose, Progressão Clínica, Sobrevida	- AngF ↓ em PVHIV e tuberculose quando comparado a HIV (-) com tuberculose. - AngF ↓ foi associado com o avanço da aids. - AngF demonstrou ser um importante determinante de sobrevida durante a infecção por HIV.
Luis et al., 2004	100 PVHIV	BIA (modelo 310e, Biodynamics, Seattle, WA, EUA)	Testosterona, Somatomedina C	- Somatomedina C e a ingestão de proteínas influenciam os valores de AngF.

				- Apenas a somatomedina C continuou como um fator independente na análise multivariada.
Villamor et al., 2006	720 PVHIV x 1511 HIV (-) ambos com tuberculose	BIA-101Q (RJL Systems, Detroit, MI, EUA)	Contagem de células CD4 e Comparar valores de AngF entre PVHIV e HIV (-)	- AngF ↓ em Mulheres infectadas por HIV. - Células CD4 (200/mm ³) foram associadas a AngF ↓
Klauke et al., 2005	24 PVHIV com síndrome de 'wasting'	BIA 2000-1 (Data Input, Frankfurt, Alemanha)	-	- Autores descrevem que utilizaram a BIA para medir o AngF, mas não apresentam nenhum resultado relacionado.
Meynell; Barroso, 2005	40 PVHIV	BIA-101 (RJL Systems, Clinton Township, MI)	Fadiga	- A intensidade da fadiga não teve relação com os valores do AngF.
Antunes et al., 2012	101 PVHIV	BIA-101 (RJL Systems, Detroit, MI)	Parâmetros antropométricos, nutricionais e diagnóstico	- Perda de peso, albumina, circunferência do braço e percentual de gordura se associaram ao AngF. - AngF ↓ sugere um diagnóstico clínico ruim. - AngF é um parâmetro clínico válido para a avaliação clínica nutricional de PVHIV.
Evans et al., 2013	26 PVHIV	BIA (RJL Systems, Clinton Township, Michigan, EUA).	Suplementação nutricional	- Após 6 meses, suplementação ↑ AngF
Drelichowska et al., 2017	110 PVHIV x 42 HIV (-)	BIA Quantum II	PVHIV x HIV (-)	- Não houve diferenças entre os grupos com relação aos valores de AngF
Beraldo et al., 2018	448 PVHIV	BIA-101 (RJL Systems, Detroit, MI)	Risco de doenças cardiovasculares	- AngF foi um indicador inadequado para identificação do risco de doença cardiovascular
Zilles et al., 2018	7 PVHIV x 16 HIV (-) ambos em hemodiálise	BIA-M2000 (Apparatus; Darmstadt, Alemanha)	Suplementação nutricional	- AngF < em PVHIV
Ntalo, 2019 (Tese de Doutorado)	368 PVHIV x 368 HIV (-)	BIA Bodystat® QuadScan 4000	Insegurança alimentar	- Suporte alimentar ↑ AngF. - AngF ↓ em mulheres, independente da intervenção.
Cogliandro et al., 2020	890 PVHIV	BIA (RJL Systems Inc.; Clinton Township, MI)	Risco de mortalidade	- ↑ Risco de mortalidade associado a ↓ AngF em: amostra total, abaixo do peso e peso normal. - Risco de mortalidade não se associou a ↓ AngF em sobrepesados ou obesos. - AngF ↑ associado a ↓ risco entre eutróficos e sobrepesados, mas não em pacientes abaixo do peso ou obesos.
Silva; Libonati, 2020	53 PVHIV com lipodistrofia	Biodynamics® modelo 450	Parâmetros antropométricos, Composição corporal, Dados Laboratoriais e Comorbidades	- AngF se correlacionou (+) com: massa magra, massa celular corporal. - AngF se correlacionou (-) com: massa gorda. - Mulheres tiveram ↓ AngF e ↑ tendência em alterações metabólicas.

				- Massa magra e o HDL são os que mais explicam as variações do AngF.
Siqueira, 2020 (Tese de Mestrado)	20 PVHIV	Biodynamics® modelo 450	8 semanas de treinamento resistido	- 8 semanas de treinamento resistido não promoveram modificações significativas no AngF.

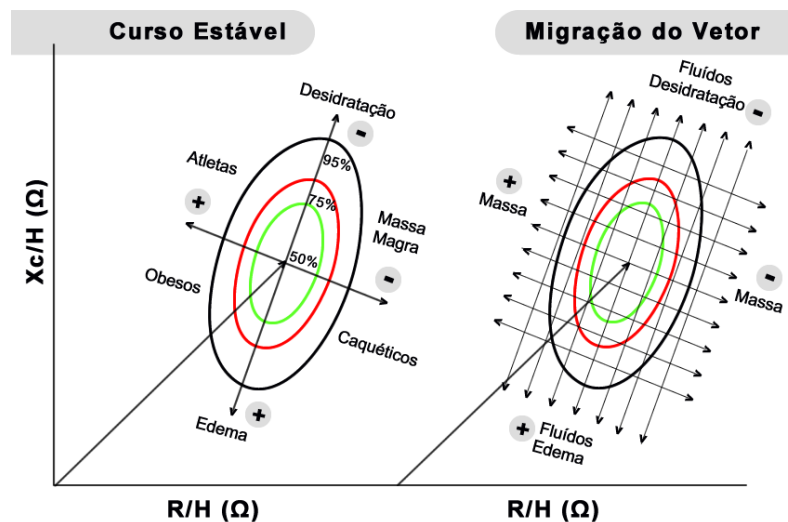
BIA: análise de impedância bioelétrica, AngF: ângulo de fase, TARV: terapia antirretroviral, PVHIV: pessoas vivendo com HIV, (-): negativo, (+): positivo, IMC: índice de massa corporal, AIC: água intracelular

3.4 Análise Vetorial de Impedância Bioelétrica (BIVA)

A abordagem BIVA é uma importante ferramenta para avaliação e acompanhamento do status nutricional e de hidratação de pacientes com doenças renais (NESCOLARDE *et al.*, 2004), cirrose (GUGLIELMI *et al.*, 1999) e câncer (LIMON-MIRO *et al.*, 2019) por ser uma medida independente de equações associadas ao peso ou massa magra e/ou gorda (KYLE *et al.*, 2004).

Essa abordagem posiciona os parâmetros de impedância R e Xc normalizados pela estatura como vetores bivariados no gráfico RXc (PICCOLI *et al.*, 1994) (fig. 1). Esses valores são normalizados pela estatura a fim de eliminar a influência do “comprimento do condutor” ou estatura do paciente (PICCOLI *et al.*, 1994). Por isso, a BIVA é capaz de nos fornecer dados qualitativos associados aos tecidos moles sem a influência do tamanho corporal (PICCOLI *et al.*, 1994).

Figura 1 - Padrão BIVA, gráfico RXc



Fonte: adaptado de Piccoli e Pastori (2002).

A posição e o comprimento dos vetores de impedância nos fornecem informações sobre a hidratação, MCC e integridade da membrana celular (PICCOLI *et al.*, 1994). A migração para um dos lados do vetor devido a valores de Xc baixos ou altos indica um aumento ou diminuição da integridade celular e de tecidos moles, já o comprimento do vetor corresponde ao status de hidratação, no qual, o paciente pode ser classificado como “hiper hidratado” ou “edema”

(diminuição da R, vetor de impedância curto), “desidratado” (aumento da R, vetor de impedância longo) ou possuir um estado de hidratação adequado quando comparado a população de referência (PICCOLI; PASTORI, 2002).

O comprimento do vetor não altera o AngF, por isso, alterações à longo prazo associado a hidratação e massa celular podem ser mais bem observadas pelo método BIVA do que exclusivamente pelo AngF (MEREU *et al.*, 2016; (PICCOLI *et al.*, 1998), tornando-se uma ferramenta complementar ao AngF para a avaliação e monitoramento de pacientes ((PICCOLI *et al.*, 1998). Sendo assim, é possível identificar indivíduos magros (AngF baixo e vetor longo), caquéticos (AngF baixo e vetor curto), atléticos (AngF alto e vetor longo) e obesos (AngF alto e vetor curto) (NORMAN *et al.*, 2012).

Quando a média dos vetores de um grupo de pacientes é retratada no gráfico RXc como um vetor único médio, a distribuição vetorial é representada por seu intervalo de confiança de 95% (elipse de confiança) (PICCOLI *et al.*, 1994). Nesse caso, um deslocamento significativo do vetor é observado com o aumento da gravidade de doenças associados a obesidade (PICCOLI *et al.*, 1998) e desnutrição (NORMAN *et al.*, 2007) ou até na alteração dos fluídos corporais como ocorre durante tratamentos com a diálise (PICCOLI *et al.*, 1998).

Além disso, na BIVA é possível utilizar valores de referência para comparação, vetores individuais podem ser classificados em relação as elipses de tolerância que representam 50%, 75% e 95% dos valores de referência, o que permite uma classificação detalhada do posicionamento do vetor (PICCOLI *et al.*, 2002). Vetores de impedância de indivíduos saudáveis normalmente estão posicionados dentro dos limites da 75ª elipse de tolerância (PICCOLI *et al.*, 2002). Diversos valores de populações de referência estão disponíveis para utilização dos cálculos da BIVA clássica de acordo com o sexo, idade e etnia (PICCOLI *et al.*, 2002).

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

O presente estudo é caracterizado por um delineamento observacional do tipo transversal o qual segue as diretrizes propostas *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) (ELM *et al.*, 2014).

4.2 Participantes

Todos os voluntários foram recrutados no ambulatório de moléstias infecciosas do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina e no centro de referência em DST/aids - Bruno Pian Castelli Filho de Londrina-PR para a participação de um projeto maior aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Estadual de Londrina e da Universidade Estadual de Maringá. Foram selecionados dados de 70 voluntários desse projeto maior que atendessem as seguintes características: 1) concordar e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, 2) ser diagnosticado com HIV/aids, 3) uso regular da TARV por pelo menos um ano, 4) não fazer uso de hormônios ou fármacos anabolizantes ou terapia imunomoduladora, 5) não apresentar qualquer doença severa em conjunto com a aids, 6) não apresentar gravidez atual ou lactação, 7) ser obeso ou possuir mais de 130kg de peso corporal e 8) ser maior de idade. Foram excluídos aqueles que: 1) apresentassem estado de diarreia, náuseas, vômitos ou ingestão deficiente de alimentos por via oral no período das coletas de dados.

4.3 Procedimentos

As variáveis utilizadas para o presente estudo foram: 1) exame de composição corporal avaliada pelo escaneamento de corpo inteiro pela técnica de Absortometria Radiológica de Dupla Energia (DXA); 2) exame de bioimpedância elétrica (BIA); 3) medidas bioquímicas; 4) medidas antropométricas e 5) Informações coletadas nos prontuários dos pacientes (tempo de diagnóstico, tempo de tratamento, medicação utilizada e doenças oportunistas).

Antropometria

Medidas de estatura e de massa corporal foram obtidas de acordo com os procedimentos descritos por Gordon, Chumlea e Roche (1988). A estatura foi mensurada com o sujeito descalço, com o peso distribuído igualmente em ambos os pés, os braços livres ao lado do tronco, e a cabeça posicionada no plano Frankfurt, enquanto os calcanhares, quadril, escápula e região occipital tocavam a superfície do estadiômetro. A leitura da medida foi realizada após o indivíduo realizar apnéia, que ocorreu depois de uma inspiração profunda. A massa corporal foi avaliada com o indivíduo em pé e imóvel, no centro da plataforma da balança, com os braços ao longo do corpo. Foi utilizado uma balança digital com estadiômetro da marca Urano modelo PS180, com resolução de 0,1 kg e 0,1 cm. O IMC foi estabelecido por meio da relação entre a massa corporal total (kg) e o quadrado da estatura (m^2), e o Índice de massa magra entre a massa livre de gordura (kg) e o quadrado da estatura (m^2).

Análise de Bioimpedância Elétrica

A bioimpedância espectral da marca Xitron® modelo *Hydra ECF/ICF 4200* foi utilizada para determinar os parâmetros de distribuição de fluídos (ACT, AIC e AEC) por meio de frequências entre 4 e 1024 kHz, o equipamento determina os valores de hidratação internamente mediante modelagem matemática com base no plot de Cole-Cole e na teoria de mistura Hanai (CORNISH *et al.*, 1996). Para obter os valores brutos dos vetores de impedância (R e Xc) foi utilizado a frequência de 50 kHz.

Os procedimentos de coleta foram padronizados de acordo com o estudo de Sardinha *et al.*, (1998), os indivíduos permaneceram deitados em posição supina, com os braços e pernas abduzidos em um ângulo de 45°, e após a limpeza da pele com algodão embebido em álcool, 4 eletrodos foram posicionados na superfície dorsal da mão e do pé direito.

Ângulo de Fase

Com os dados de R e a Xc foram feitos os cálculos do AngF por meio da seguinte equação (BAUMGARTNER; CHUMLEA; ROCHE, 1988; SELBERG; SELBERG, 2002):

$$\text{Ângulo de fase} = Xc/R \times 180^\circ/\pi$$

Análise de escaneamento de corpo inteiro DXA

A gordura corporal foi avaliada pelo escaneamento de corpo inteiro pela DXA (Lunar Prodigy DXA System – Software version 9.30, GE Healthcare). O exame foi realizado com o paciente na posição supina, alinhado ao aparelho, com as pernas e joelhos amarrados por uma fita de Velcro® para auxiliar na imobilização do mesmo durante a leitura do equipamento. Todos os procedimentos foram realizados por um único técnico habilitado profissionalmente para os exames.

Para a análise da gordura corporal foram utilizados os dados de gordura expressa em percentual da região do tronco e membros inferiores.

Diagnóstico da Lipodistrofia

A presença ou ausência da lipodistrofia foi detectada pela razão da massa gorda criada por Bonnet *et al.*, (2005):

$$\text{Razão da Massa Gorda} = \frac{\% \text{ Gordura do Tronco}}{\% \text{ Gordura de membros inferiores}}$$

A determinação da lipodistrofia é feita a partir dos pontos de corte validados por Freitas *et al.* (2010) em pacientes sob tratamento da TARV no Brasil, sendo considerados lipodistrófico o paciente que apresentar uma razão $> 1,961$ para o sexo masculino e $> 1,329$ para o sexo feminino.

Prática de exercício físico

Alguns dos participantes faziam parte de um estudo em que realizavam um treinamento que foi realizado três vezes a pelo menos 16 semanas, essas pessoas foram consideradas praticantes de exercício físico. Os demais declararam não realizar exercícios físicos de forma sistematizada.

Os indivíduos treinados realizavam um programa de treinamento combinado (treino aeróbio e treino resistido) com 20 minutos de exercício aeróbio com intensidade de 50% a 70% da frequência cardíaca reserva. O treinamento resistido por outro lado teve como objetivo atingir os principais grupos musculares do corpo, sendo realizados seis exercícios com três séries de 8-12 repetições. A prescrição do treinamento foi baseada nas diretrizes do *American College of Sports Medicine*.

O efeito do treinamento e as descrições detalhadas podem ser encontradas em estudos previamente publicados (GUARIGLIA *et al.*, 2018; PEDRO *et al.*, 2016; PEDRO *et al.*, 2017).

Prontuários e anamnese:

Foram retirados dos prontuários e fichas de avaliação os dados referentes ao tempo de diagnóstico e tratamento (TARV), sexo e idade.

4.4 Análise estatística

Para a análise da distribuição dos dados foi aplicado um teste de Shapiro Wilk, dados paramétricos foram apresentados em média e desvio padrão enquanto os não paramétricos foram expressos em mediana, primeiro e terceiro quartil, os dados categóricos, por sua vez, foram apresentados em frequência absoluta e relativa.

Comparações entre o AngF, AIC, AEC, Água Corporal Total (ACT), R, Xc, Razão entre a Água Extracelular e Intracelular (AEC/AIC), percentual de gordura (%G) e Massa Isenta de Gordura e Osso (MIGO) de pessoas com ou sem lipodistrofia foram realizadas por meio do teste T para amostras independentes ou pelo seu equivalente não paramétrico Mann-Whitney. As diferenças entre os valores de média ou mediana foram calculadas a partir da equação delta percentual ($\text{delta \%} = G2 - G1 / G1 * 100$), na qual, “G” corresponde ao grupo.

Considerando a prática de exercício físico sistematizado foi realizado uma análise de variância por meio da ANOVA one way e seu correspondente não paramétrico Kruskal-Wallis a fim de identificar diferenças entre os quatro grupos: 1- sem lipodistrofia e sem exercício, 2- sem lipodistrofia e exercício, 3- com lipodistrofia e sem exercício e 4- com lipodistrofia e exercício. As variáveis analisadas entre os grupos foram a R, Xc, AIC, AEC, ACT, AngF, %G e MIGO.

Para analisar a diferença entre os vetores de impedância (R e Xc) dos grupos com e sem lipodistrofia foi utilizado o programa *BIVAconfidence* (*BIVA Software*) que utiliza o método gráfico RXc, no qual, os valores de R e Xc são normalizados pela estatura e plotados no gráfico como dados bivariados. Nesse sentido, foi calculado a média dos vetores de impedância dos dois grupos com elipses de 95% de confiança, essas análises são baseadas nos testes T^2 de Hotelling e D de Mahalanobis. Além disso, foi também utilizado o método gráfico RXc da

BIVA para analisar de forma individual os vetores de impedância dos grupos divididos por sexo, os vetores individuais foram comparados por meio das elipses de tolerância de 50, 75 e 95% do gráfico estimadas por uma população controle (PICCOLI; PASTORE, 2002).

Uma matriz de correlação foi desenvolvida com as variáveis: R, Xc, AngF, MIGO, %G, Massa Total do Tronco (MTT), percentual de Gordura dos Braços Total (%GBT), percentual de Gordura das Pernas Total (%GPT), AIC, AEC, ACT e AEC/AIC. Para as variáveis paramétricas foi utilizado a correlação de Pearson e para as não paramétricas Spearman. As correlações das variáveis foram feitas com dados da população total e com separação por grupo de pessoas com e sem lipodistrofia.

Também foi realizado uma análise multivariada por meio do modelo linear generalizado para analisar a diferença entre as médias das variáveis dependentes (R, Xc e AngF) dos grupos com e sem lipodistrofia, as covariáveis ajustadas foram estatura, %G e MIGO. Foram realizados três tipos de ajustes, primeiro apenas a covariável estatura foi corrigida, na segunda estatura e %G e por último todas elas foram corrigidas (estatura, %G e MIGO).

5. RESULTADOS

Foram avaliados um total de 70 indivíduos, sendo a maior parte sedentários e do sexo feminino. Cinquenta e um por cento deles tiveram um diagnóstico positivo para lipodistrofia, a maioria estava com a carga viral indetectável (< 40 cópias/ml) e a classe de medicamento mais utilizada entre eles foram os inibidores de transcriptase reversa (tab. 1).

Tabela 1 - Características das pessoas vivendo com HIV do estudo. Dados paramétricos foram representados em média $\pm$ desvio padrão, não paramétricos em mediana (Q1-Q3) e as variáveis categóricas em frequência absoluta (n) e relativa (%).

Característica	Resultado
Dados demográficos e antropométricos	
Idade (anos)	45,4 $\pm$ 7,6
Masculino n (%)	30 (43%)
Feminino n (%)	40 (57%)
Exercício Sistematizado n (%)	16 (23%)
Estatura (cm)	163,1 $\pm$ 10,2
Massa Corporal (Kg)	64,5 (56-78)
IMC (kg/m ²)	25 $\pm$ 4,6
CC menor (cm)	86,5 (80-93,5)*
Dados da análise por BIS	

R (Ω)	545,3 $\pm$ 91,4
Xc (Ω)	63,6 $\pm$ 12,3
AIC (litros)	20,2 (16,5-23,2)
AEC (litros)	13,6 (12-16,7)
ACT (litros)	33,7 (28,6-40,3)
AEC/AIC (litros)	0,71 (0,66-0,77)
AngF (graus)	6,7 $\pm$ 0,9
Dados associados a doença	
Tempo de Infecção (anos)	13 (9,7-17)
Tempo de Tratamento (anos)	11 (6-16)
Diagnóstico de Lipodistrofia n (%)	36 (51%)
Carga Viral < 40 (cópias/ml) n (%)	50 (72%)
CD4 + Linfócitos T (células/ μ L)	646,5 (384-1017)
CD8 + Linfócitos T (células/ μ L)	996 (723-1398) [#]
Inibidor de Fusão n (%)	0 (0%)
Inibidor de Integrase n (%)	7 (10%)
Inibidor de Protease n (%)	40 (57%)
Inibidor de Transcriptase Reversa n (%)	69 (99%)

* Foram avaliados apenas 65 indivíduos de 70 (5 *missing*), # Foram avaliados apenas 68 indivíduos de 70 (2 *missing*), BIS: análise de bioimpedância elétrica por espectroscopia, CC: circunferência da cintura, R: resistência, Xc: reatância, AIC: água intracelular, AEC: água extracelular, ACT: água corporal total, Angf: ângulo de fase.

Na comparação de pessoas com e sem lipodistrofia, todas as variáveis analisadas com exceção do AngF apresentaram diferenças significativas entre os grupos (tab. 2), com Deltas % variando entre 6 e 43% de diferença.

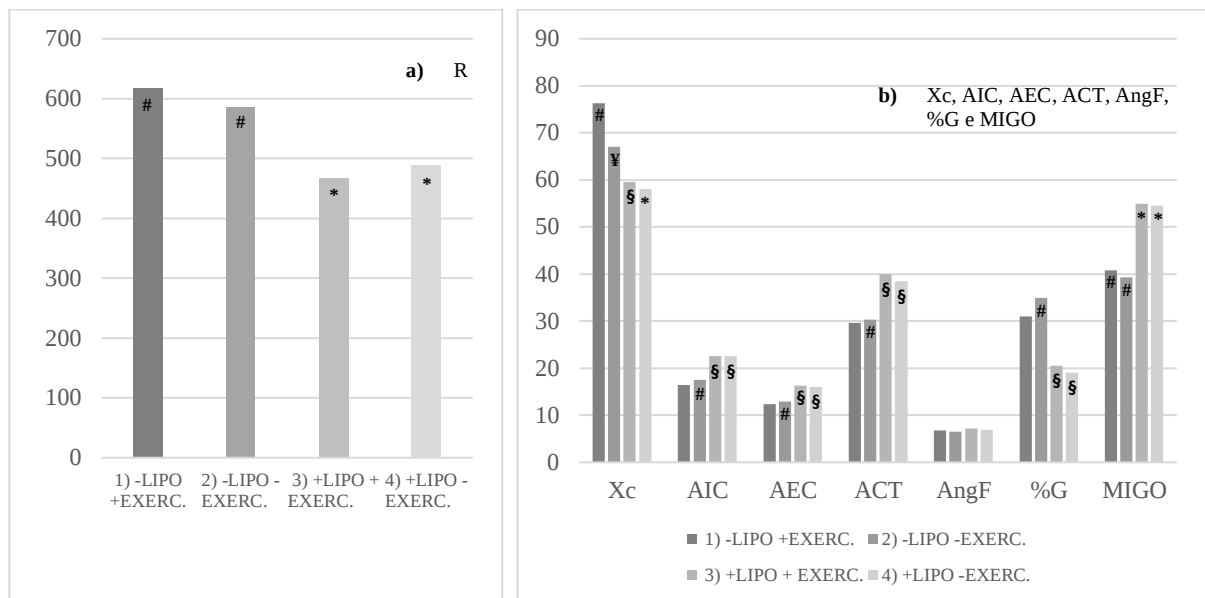
Tabela 2 - Média $\pm$ desvio padrão para dados paramétricos, mediana (Q1-Q3) para dados não paramétricos de pessoas vivendo com HIV divididas por grupos de pessoas que possuem e não possuem lipodistrofia.

Variável	Sem Lipodistrofia (n=34)	Lipodistrofia (n=36)	Delta %	P
R (Ω)	596,9 (555,6-642,2)	474,2 (442-514,4)	-20,5%	< 0,01
Xc (Ω)	68,9 $\pm$ 11	58,5 $\pm$ 11,3	-15%	< 0,01
AIC (litros)	17,3 (14,9-20,4)	22,5 (19,4-24,4)	30%	< 0,01
AEC (litros)	12,7 (11,1-14,3)	16,2 (12,7-18,1)	27,5%	< 0,01
ACT (litros)	30,1 (26,4-34,6)	39,2 (32,8-42,2)	30,2%	< 0,01
AEC/AIC (litros)	0,74 (0,67-0,78)	0,69 (0,64-0,73)	-6,7%	0,02
AngF (graus)	6,5 (6-7,2)	6,9 (6,3-7,3)	6,1%	0,07
MG (%)	34,1 $\pm$ 12,2	19,4 $\pm$ 8,7	-43,1%	< 0,01
MIGO (kg)	40,1 (37- 43)	54,7 (43,7- 60,6)	36,5%	< 0,01

R: resistência, Xc: reatância, AIC: água intracelular, AEC: água extracelular, ACT: água corporal total, AngF: ângulo de fase, MG: massa gorda, MIGO: massa isenta de gordura e osso.

As medidas do AngF não se diferenciaram em função da prática do exercício físico entre pessoas com ou sem lipodistrofia (fig. 2). No entanto, os vetores de impedância, hidratação e composição corporal apresentaram diferenças em pelo menos um dos grupos (fig. 2).

Figura 2 - Média $\pm$ desvio padrão para dados paramétricos, mediana L(Q1-Q3) para dados não paramétricos de pessoas vivendo com HIV divididas por grupos de pessoas que possuem e não possuem lipodistrofia e que praticam ou não exercício físico.



* diferente dos grupos 1 e 2, # diferente dos grupos 3 e 4, § diferente do grupo 2, ¥ diferente do grupo 3, R: resistência (em Ohm/m), Xc: reatância (em Ohm/m), AIC: água intracelular (em litros), AEC: água extracelular (em litros), ACT: água corporal total (em litros), AngF: ângulo de fase (em graus), %G: percentual de gordura, MIO: massa isenta de osso (kg).

Na fig. 3 observamos que as elipses de confiança representativas dos valores de R/H e Xc/H indicam que existe diferença entre os vetores dos grupos lipodistrofia e sem lipodistrofia, uma vez que elas não se sobrepuseram ($p < 0,01$). O parâmetro D de Mahalanobis ($D = 1,56$) mostra como os vetores estão distantes entre si, quanto mais distante, maior a diferença.

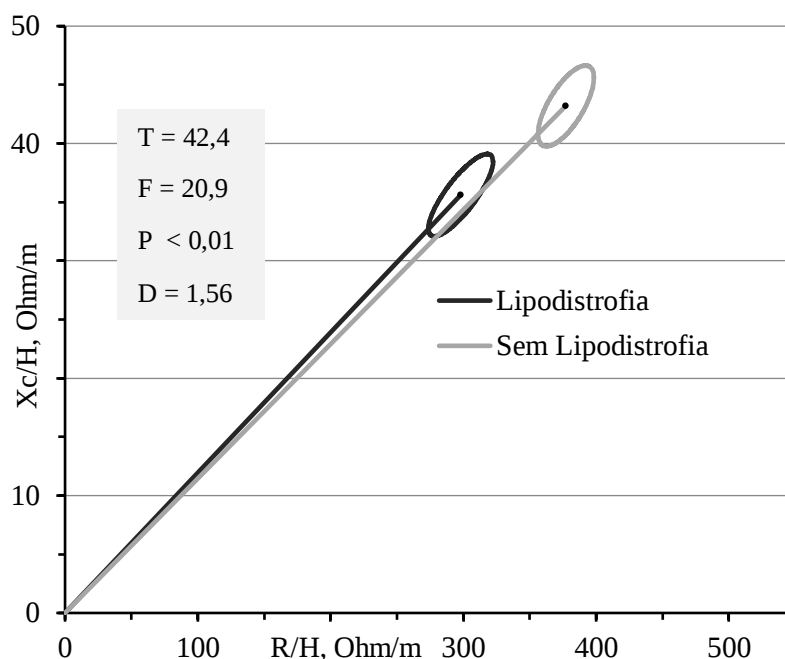


Figura 3 - Média dos vetores de impedância com elipses de 95% de confiança de pessoas vivendo com HIV divididas em grupos de pessoas com e sem lipodistrofia.

No gráfico RXc relativo ao sexo masculino a prevalência da lipodistrofia é superior a ausência dela, apenas cinco não possuem a síndrome. Dessa forma, a maior parte dos vetores dos homens com lipodistrofia que se distribuem para fora da elipse de 75% de tolerância estão localizados em regiões do gráfico que apontam edema e caquexia, apenas um está no quadrante de obesidade. Os cinco homens que não possuem lipodistrofia ficaram localizados para fora da elipse de 75% de tolerância, seus vetores foram plotados em regiões de menor massa magra e hidratação (fig. 4a).

No sexo feminino a prevalência de lipodistrofia foi pequena, nesse grupo é possível observar que os vetores com distribuição além da elipse de 75% de tolerância estão agrupados nas áreas de caquexia e edema. Além desses, outros três vetores se localizaram na região de desidratação do gráfico. Com exceção de uma paciente, todas as mulheres com lipodistrofia ficaram dentro dos limites das elipses de 75% de tolerância o que indica que esse grupo possui um padrão de composição corporal semelhante à da população controle. O único vetor plotado fora dessas elipses se localiza no quadrante gráfico para pessoas obesas. (fig. 4b).

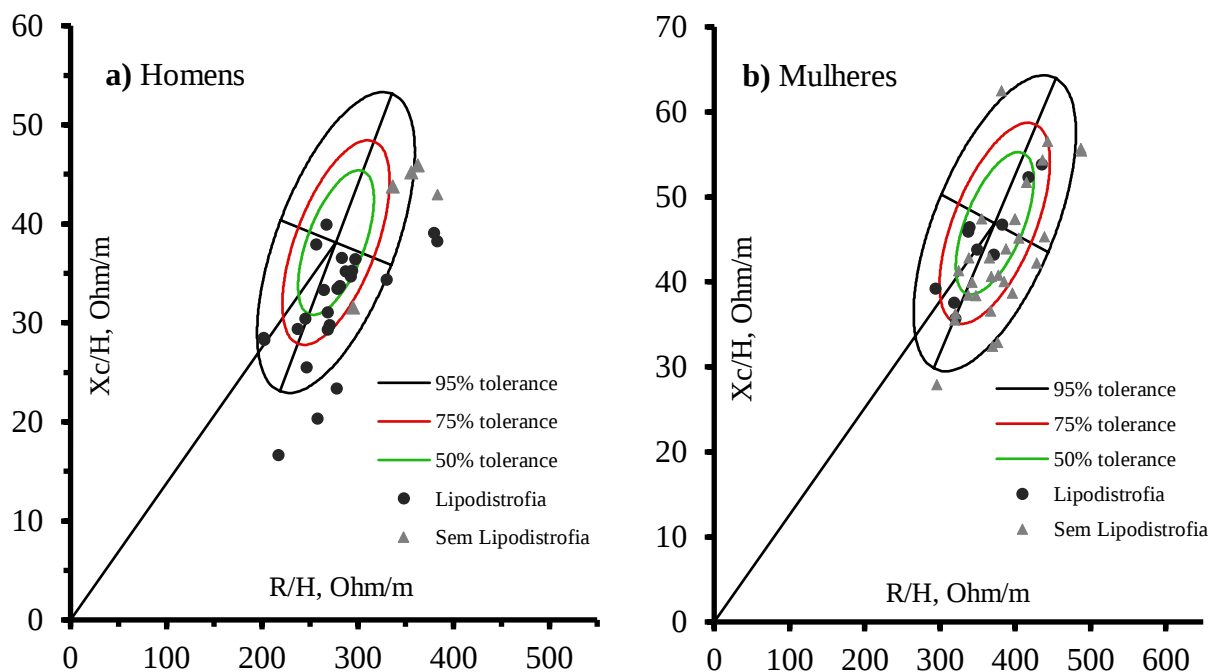


Figura 4 - Vetores individuais de impedância de **a) Homens** e **b) Mulheres** que vivem com HIV com e sem lipodistrofia, com elipses de tolerância de 50%, 75% e 95% apresentando os intervalos da população saudável.

As variáveis que se correlacionaram significativamente com o AngF foram a X_c , AIC, AEC, ACT e a AEC/AIC. Com relação aos parâmetros de impedância, a R e X_c se correlacionaram inversamente com AIC, AEC, ACT e MIGO. Contudo, a correlação da R com a AEC/AIC foi positiva, a X_c , por sua vez, teve correlação inversa com essa variável.

Analisando a correlação dessas variáveis segmentadas por diagnóstico de lipodistrofia foi observado que o AngF de PVHIV sem lipodistrofia se correlaciona significativamente com a X_c , AIC, ACT e AEC/AIC como aconteceu na análise da população total do estudo. Sobre os parâmetros de impedância desse grupo foi possível observar que a R se correlacionou com a X_c , MTT e variáveis de hidratação. As correlações inversas foram entre a AEC/AIC com AngF, X_c e AIC (tab. 3).

Com relação ao grupo de pessoas com lipodistrofia, o AngF se correlacionou significativamente com a X_c , %G, MTT, %GBT e AEC/AIC. Como ocorreu na análise da população total, a X_c voltou a se correlacionar com a AIC, AEC, AEC/AIC, MIGO e o %GBT além da R. A R, por sua vez, teve correlação com a X_c , AIC, AEC, AEC/AIC e a MIGO. As principais correlações inversas do grupo de pessoas com lipodistrofia foram a AEC/AIC, AngF e X_c (tab. 3).

Tabela 3 - Matriz de correlação de PVHIV

Variáveis	AngF	R	Xc	MIGO#	%G	MTT	%GBT#	%GPT#	AIC#	AEC	ACT#	AEC/AIC#
TODOS												
AngF												
R	-0,18											
Xc	0,51**	0,74**										
MIGO#	0,18	-0,72**	-0,55**									
%G	0,04	0,24*	0,23	-0,48**								
MTT	0,11	0,07	0,14	-0,38**	0,96**							
%GBT#	-0,0	0,26*	0,26*	-0,53**	0,94**	0,91**						
%GPT#	-0,18	0,43**	0,3*	-0,53**	0,89**	0,82**	0,86**					
AIC#	0,4**	-0,82**	-0,49**	0,83**	-0,19	-0,08	-0,27*	-0,38**				
AEC	-0,07	-0,8**	-0,75**	0,82**	-0,2	-0,09	-0,28*	-0,32**	0,82**			
ACT#	0,24*	-0,82**	-0,58**	0,86**	-0,17	-0,06	-0,26*	-0,35**	0,97**	0,89**		
AEC/AIC#	-0,9**	0,26*	-0,29*	-0,19	0,08	0,02	0,05	0,22	-0,42**	0,03	-0,25*	
Com Lipodistrofia												
AngF		-0,16	0,53**	0,05	0,41*	0,37*	0,5**	0,28	0,28	-0,11	0,12	-0,85**
R	-0,02		0,73**	-0,77**	-0,08	-0,11	0,08	-0,1	-0,88**	-0,81**	-0,87**	0,22
Xc	0,77**	0,6**		-0,7**	0,21	0,17	0,38*	0,07	-0,59**	-0,78**	-0,71**	-0,38*
MIGO#	0,06	-0,31	-0,12		-0,02	0,01	-0,15	0,05	0,84**	0,95**	0,91**	0,0
%G	-0,04	-0,26	-0,2	-0,11		0,97**	0,9**	0,86**	0,14	0,04	0,07	-0,49**
MTT	0,03	-0,38*	-0,2	-0,07	0,97**		0,9**	0,83**	0,13	0,08	0,08	-0,46**
%GBT#	-0,13	-0,29	-0,25	-0,21	0,92**	0,9**		0,77**	-0,0	-0,12	-0,07	-0,62**
%GPT#	-0,21	0,0	-0,12	-0,26	0,9**	0,84**	0,88**		0,24	0,17	0,22	-0,4*
AIC#	0,41*	-0,56**	-0,07	0,73**	0,21	0,32	0,09	-0,03		0,85**	0,96**	-0,29
AEC	-0,27	-0,57**	-0,58**	0,71**	0,16	0,2	0,15	0,1	0,69**		0,95**	0,08
ACT#	0,2	-0,59**	-0,23	0,77**	0,31	0,39*	0,19	0,08	0,96**	0,79**		-0,12
AEC/AIC#	-0,91**	0,09	-0,54**	-0,09	0,14	0,04	0,19	0,28	-0,42*	0,17	-0,21	

AngF: ângulo de fase, R: resistência, Xc: reatância, MIGO: massa isenta de gordura e osso, %G: percentual de gordura, MTT: massa total do tronco, %GBT: percentual de gordura dos braços total, %GPT: percentual de gordura das pernas total; * = P<0,05, ** = P<0,01; # = variáveis que não apresentaram distribuição normal (teste de Spearman).

Todas as variáveis quando ajustadas por estatura, %G e MIGO foram significativamente diferentes entre PVHIV com ou sem lipodistrofia. Quando o ajuste foi feito apenas pela estatura ou estatura e %G, somente o AngF não foi diferente entre os grupos. Quando apenas as mulheres dos grupos foram analisadas as variáveis foram significativamente diferentes entre os grupos nos três tipos de ajustes realizados. Para os homens, as variáveis só foram significativamente diferentes entre os grupos quando as três covariáveis foram ajustadas (tab. 4).

Tabela 4 - Média ajustada e erro padrão para as variáveis de R, Xc e AngF de pessoas vivendo com HIV em grupos de pessoas com e sem lipodistrofia.

Variável	Médias ajustadas por estatura		Delta %	P	Médias ajustadas por estatura e %G		Delta %	P	Médias ajustadas por estatura, %G e MIGO		Delta %	P
	s/ lipodistrofia (n=34)	Lipodistrofia (n=36)			s/ lipodistrofia (n=34)	Lipodistrofia (n=36)			s/ lipodistrofia (n=34)	Lipodistrofia (n=36)		
R (Ω)	598,4 (12,7)	495,1 (12,3)	-17,2%	< 0,01	609,2 (13,7)	484,9 (13,2)	-20,4%	< 0,01	563,3 (10,5)	528,32 (10,1)	-6,2%	< 0,01
Xc (Ω)	67,8 (1,8)	59,5 (1,8)	-12,2%	< 0,01	68,6 (2)	58,8 (1,9)	-14,2%	< 0,01	65,6 (2,2)	61,66 (2,1)	-6%	< 0,01
AngF (graus)	6,4 (0,1)	6,9 (0,1)	7,8%	0,02	6,4 (0,1)	6,9 (0,1)	7,8%	0,05	6,6 (0,1)	6,7 (0,1)	1,5%	< 0,01
Sexo Masculino												
	s/ lipodistrofia (n=5)	Lipodistrofia (n=25)			s/ lipodistrofia (n=5)	Lipodistrofia (n=25)			s/ lipodistrofia (n=5)	Lipodistrofia (n=25)		
R (Ω)	615,2 (29,3)	464,4 (12,8)	-24,5%	< 0,01	619,5 (28,1)	463,5 (12,2)	-25,1%	< 0,01	538,2 (17,7)	479,8 (6,7)	-10,8%	< 0,01
Xc (Ω)	76,3 (3,2)	53,2 (1,3)	-30,2%	< 0,01	76,4 (3,2)	53,2 (1,4)	-30,3%	< 0,01	74,2 (3,9)	53,7 (1,4)	-27,6%	< 0,01
AngF (graus)	7,1 (0,4)	6,6 (0,1)	-7%	0,06	7,1 (0,4)	6,6 (0,1)	-7%	0,05	7,9 (0,4)	6,4 (0,1)	-18,9%	0,01
Sexo Feminino												
	s/ lipodistrofia (n=29)	Lipodistrofia (n=11)			s/ lipodistrofia (n=29)	Lipodistrofia (n=11)			s/ lipodistrofia (n=29)	Lipodistrofia (n=11)		
R (Ω)	600,7 (13,3)	551,3 (21,6)	-8,2%	0,08	608,7 (13,3)	530,2 (23,2)	-12,8%	0,03	589,9 (11,2)	580,1 (21)	-1,6%	< 0,01
Xc (Ω)	68,3 (2)	68,8 (3,4)	0,7%	0,89	68,7 (2,1)	67,5 (3,8)	-1,7%	0,86	67,4 (2,2)	71,1 (4,2)	5,4%	0,48
AngF (graus)	6,5 (0,1)	7,1 (0,2)	9,2%	0,01	6,4 (0,1)	7,2 (0,2)	12,5%	0,02	6,5 (0,1)	7 (0,2)	7,6%	0,01

Média ajustada (erro padrão), %G: percentual de gordura, MIGO: Massa Isenta de Gordura e Osso, R: Resistência, Xc: Reatância, AngF: Ângulo de Fase

6. DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo mostram que o grupo lipodistrófico apresentou melhores condições de hidratação, maior quantidade de MIGO e menor %G. Por outro lado, os valores de AngF entre os grupos foram estatisticamente iguais. Além disso, a prática de exercício físico não apresentou influência sobre os valores de AngF independente dos grupos analisados (lipodistróficos e não lipodistroficos).

Sabe-se que a atividade física ou exercício físico possuem um efeito positivo sobre os valores de AngF e por isso, são encontrados valores maiores dessa variável em atletas e pessoas que possuem um nível maior de atividade física ou praticam exercício físico sistematizado (MUNDSTOCK *et al.*, 2019). Algumas adaptações fisiológicas causadas pelo exercício como o aumento da MCC, a hidratação intracelular e o fortalecimento das membranas celulares poderiam ser as principais alterações responsáveis pelo aumento do AngF nesse caso (GONZALEZ; HEYMSFIELD, 2021). Contudo, apesar das variáveis de impedância, a hidratação e a composição corporal serem diferentes entre os grupos que praticavam ou não exercício, os valores de AngF foram semelhantes. É importante ressaltar que a distribuição dos grupos era desigual em relação ao sexo e prática de exercício físico o que pode ter interferido nos resultados. No entanto, mesmo em estudos com intervenções, a prática de exercício físico não proporcionou modificações do AngF em PVHIV (SINQUEIRA, 2020).

Em relação as análises “qualitativas” do AngF, foi adotado a BIVA para que fosse possível visualizar diferenças na composição corporal e hidratação de grupos e/ou indivíduos com os mesmos valores de AngF por meio do método gráfico RXc (MEREU *et al.*, 2016). Nesse sentido, observou-se por meio desse método gráfico que a R e a Xc do grupo sem lipodistrofia é maior (vetor mais longo) e as elipses de 95% de confiança dos vetores não se encontram, o que significa, segundo Piccoli e Pastore (2002) que os grupos possuem condições de composição corporal e/ou hidratação diferentes.

Apesar dos grupos possuírem valores de AngF semelhantes, o vetor mais longo do grupo sem lipodistrofia indica que essas pessoas têm um %G maior com relação ao outro (SELVA, 2021). Esses dados já eram esperados levando em consideração que o grupo sem lipodistrofia é formado em sua maior parte por mulheres enquanto o grupo lipodistrófico possui mais homens. Essas diferenças com relação a composição corporal entre homens e mulheres é prevista pela literatura (BREDELLA, 2017).

Em sequência disso, por meio da análise dos vetores individuais foi possível observar que as mulheres que têm lipodistrofia possuem uma composição corporal semelhante ao grupo controle utilizado para comparação. Em contrapartida, pelo menos 38% das mulheres sem lipodistrofia tiveram seus vetores de impedância plotados para fora das elipses de 50-75% de tolerância e grande parte delas foram associadas a condições de composição corporal como “edema” e “caquexia”. No grupo masculino os vetores dos cinco pacientes sem lipodistrofia se localizaram no limite ou para fora da elipse de 75% de tolerância e se agruparam no quadrante de menor quantidade de massa magra e desidratação. Além disso, grande parte dos homens com lipodistrofia se encontram em áreas do gráfico que indicam condição de “edema” ou “obesidade”.

Ainda sobre as análises do método gráfico RXc anterior, aparentemente a maior parte dos homens com lipodistrofia tem condições de saúde piores do que as cinco mulheres com a síndrome, já que uma quantidade considerável de homens com lipodistrofia foram plotados no gráfico em regiões que não são associadas a um bom estado de saúde. Adicionalmente, PVHIV em estados mais avançados da doença em geral encontram-se em regiões semelhantes nesse mesmo método gráfico (menor quantidade de massa magra, edema ou desidratação) (NWOSU *et al.*, 2019).

Em condições de saúde normais a AEC é dividida entre o líquido intersticial (aquele que banha as células) e o plasma (sangue) correspondendo a um terço da ACT, o restante é composto pela AIC (presente no interior das células) (LUKASKI; TALLURI, 2021). Em contrapartida, esse balanço hídrico pode ser afetado em condições que envolvem doenças crônicas e/ou inflamações (SCHWENK *et al.*, 2000). Nesses casos a integridade da membrana celular é comprometida fazendo com que o líquido intracelular saia de dentro da célula para o meio extracelular (KYLE *et al.*, 2004; BAUMGARTNER; CHUMLEA; ROCHE, 1988).

Dessa forma, a relação entre a quantidade de fluídos intra e extracelulares acaba sendo comprometida (aumentada) e por isso, os valores de Xc e AngF diminuem (GONZALEZ; HEYMSFIELD, 2021). A matriz de correlação do presente estudo pode ser explicada por esses fatores, visto que apresentou uma associação positiva do AngF com a Xc e os parâmetros de hidratação (AIC, AEC, ACT) e uma associação inversa do AngF com a AEC/AIC. O que já é esperado pela literatura, visto que em PVHIV o aumento de um grau no AngF corresponde a uma diminuição da AEC/AIC de 0,9 litros (SCHWENK *et al.*, 2000).

Ainda sobre as correlações do AngF com outras variáveis, no grupo de pessoas com lipodistrofia o AngF foi associado positivamente com variáveis de percentual de gordura (%G e %GBT) e MTT, ou seja, nesse grupo as pessoas com maior %G e MTT tiveram resultados melhores de AngF. As correlações positivas do AngF com as variáveis de gordura parecem ser controversas já que quanto maior o %G, maiores serão os valores de R e consequentemente os valores de AngF podem diminuir. Contudo, é válido ressaltar que, esses resultados são de PVHIV e lipodistrofia e aparentemente eles demonstram que as pessoas menos prejudicadas pela doença e/ou disfunções causadas por ela possuem um AngF maior.

Os valores de AngF foram significativamente diferentes entre lipodistróficos e não lipodistróficos apenas quando ajustados por variáveis da composição corporal (estatura, %G e MIGO), sem esse tipo de ajuste os valores de AngF não foram diferentes entre os grupos. No entanto, com a análise multivariada foi possível remover a influência de algumas variáveis (estatura, %G e MIGO) sobre esse parâmetro, demonstrando que os pacientes com lipodistrofia de forma geral (homens e mulheres) e as mulheres isoladamente possuem valores de AngF maiores. Em contrapartida, entre os homens o AngF é maior no grupo sem lipodistrofia. Com isso, podemos verificar que as variáveis de sexo, estatura, %gordura e MIGO são mais influentes nos resultados do AngF do que necessariamente o diagnóstico da lipodistrofia. Nesse sentido, acredita-se que essas diferenças entre os grupos ocorreram sobretudo em função da composição corporal associada ao sexo, visto que maior parte dos homens foram classificados como lipodistróficos, enquanto a maior parte das mulheres não tinham lipodistrofia.

Em nossa hipótese inicial, acreditávamos que pelo fato da lipodistrofia causar redistribuição da gordura apendicular para região central, dislipidemia, resistência à insulina, disfunções no metabolismo ósseo e acidose láctica (GRINSPOON; CARR, 2005; TANWANI; MOKSHAGUNDAM, 2003; CARR, 2003), ela seria por si só um parâmetro diretamente influente nos resultados do AngF de PVHIV, porém, é possível observar que, outros parâmetros já estabelecidos na literatura explicam melhor o comportamento do AngF (GONZALEZ; HEYMSFIELD, 2021).

O AngF é uma medida de saúde, indicador prognóstico em diversas condições clínicas e preditor de sobrevida pelo fato de ser associado a integridade da membrana celular que é afetada em pessoas doentes, por isso pessoas consideradas saudáveis possuem valores maiores de AngF. Por outro lado, os valores de AngF podem ser influenciados por variáveis como o sexo, a massa muscular e a distribuição de fluídos (GONZALEZ; HEYMSFIELD, 2021). O

que mostra a importância de controle dessas variáveis sobretudo quando estudados PVHIV com e sem Lipodistrofia.

Alguns autores acreditam que em PVHIV com lipodistrofia o AngF não é um bom indicador (SCHWENK *et al.*, 2000). Eles se baseiam na teoria da redistribuição da gordura apendicular para a região central causada pela lipodistrofia somado a característica de funcionamento da análise por bioimpedância (90% da R total corresponde aos membros e o tronco por apenas 10%) (SCHWENK *et al.*, 2000). No entanto, a relação do AngF com diferentes variáveis (HDL, MCC e alterações metabólicas) em PVHIV com lipodistrofia já foi analisada em outro estudo e proposta como uma boa ferramenta para avaliação dessa população (SILVA; LIBONATI, 2020).

Os resultados do presente estudo apoiam a utilização do AngF como uma medida de avaliação da saúde de PVHIV desde que, algumas variáveis da composição corporal sejam controladas. Isso porque provavelmente não seja um erro de medida causado pela lipodistrofia e o equipamento, mas sim essas outras variáveis que se sobrepõem ao diagnóstico da lipodistrofia para a explicação do AngF nessa população.

Diante disso, é sensato propor que as variáveis de composição corporal, hidratação e o sexo parecem exercer mais influência sobre os valores do AngF do que a lipodistrofia em si, os resultados encontrados pelo DXA confirmam isso mostrando que a composição corporal do grupo de pessoas com Lipodistrofia no presente estudo foi melhor do que o grupo que não possui a síndrome. Possuir esses dados do DXA para confrontar com os resultados analisados pela bioimpedância foi extremamente importante para que fosse possível confirmar as diferenças entre os grupos e essas medidas se tornaram um ponto forte deste estudo, visto que, se caso a bioimpedância apresentasse erros na medida para essa população, os dados de estimativa da composição corporal estariam contaminados. Por outro lado, a distribuição desigual de sexo por ocorrência de lipodistrofia se tornou uma fragilidade.

Além disso, inicialmente o objetivo deste estudo foi realizar uma análise de regressão para verificar o quanto algumas variáveis influenciavam sobre os valores do AngF. Contudo, por meio das análises de correlação foi possível observar que com exceção da AEC/AIC as outras variáveis apresentaram baixa correlação com o AngF e por isso a análise de regressão não foi realizada. Ainda assim, foi possível confirmar as relações positivas e negativas do AngF com diversas variáveis além de mostrar que essa variável pode ser válida para avaliar o estado de saúde geral de PVHIV com ou sem lipodistrofia.

Considerando as argumentações aqui discutidas, como aplicação prática desses achados, indicamos que para os profissionais que utilizam o AngF como um parâmetro de saúde para avaliar PVHIV com e/ou sem lipodistrofia, é recomendado considerar outros fatores além do diagnóstico da lipodistrofia quando o objetivo for explicar possíveis diferenças entre os valores de AngF dessa população. Nesse sentido, as variáveis que têm maior poder de explicação sobre os valores de AngF são a composição corporal, hidratação e o sexo.

7. CONCLUSÃO

O grupo de pessoas com lipodistrofia possui melhores condições de hidratação, maior quantidade de MIGO e menor %G em relação ao grupo sem lipodistrofia. Por outro lado, os valores de AngF entre os grupos foram estatisticamente iguais. Além disso, as pessoas consideradas ativas no presente estudo não apresentaram valores maiores de AngF quando comparadas as pessoas sedentárias apesar de, possuírem diferenças significativas com relação à outras variáveis como os vetores de impedância, hidratação e composição corporal.

A análise qualitativa BIVA demonstra que independente da lipodistrofia e do AngF, os homens e mulheres que vivem com HIV possuem diferentes condições de composição corporal e hidratação, o que reforça a ideia de que o controle dessas variáveis seja primordial para remover a interferência desses fatores de confusão sobre os resultados.

Além disso, o AngF se correlaciona positivamente com a Xc, parâmetros de hidratação (AIC, AEC e ACT) e inversamente com a AEC/AIC. Nesse sentido, o diagnóstico de lipodistrofia sozinho não é capaz de influenciar fortemente os valores de AngF em PVHIV, o sexo em conjunto com as variáveis de composição corporal e hidratação são os principais fatores de influência sobre essa variável. Apesar dos grupos apresentarem valores semelhantes de AngF, diferenças são observadas quando realizado um ajuste nas comparações a partir da estatura e/ou %G e/ou MIGO.

REFERÊNCIAS

- ALENCASTRO, P. R. et al. People living with HIV on ART have accurate perception of lipodystrophy signs: a cross-sectional study. **BMC Research Notes**, v. 10, n. 40, p. 1-8, 2017.
- AMANO, K. et al. Collapse of Fluid Balance and Association with Survival in Patients with Advanced Cancer Admitted to a Palliative Care Unit: Preliminary Findings. **Journal of Palliative Medicine**, v. 23, n. 4, p. 459-465, 2019.
- ATASHILI, J. et al. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: A meta-analysis of published studies. **Aids**, v. 22, n. 12, p. 1493–1501, 2008.
- BAGGALEY, R. F.; WHITE, R. G.; BOILY, M. C. HIV transmission risk through anal intercourse: Systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. **International Journal of Epidemiology**, v. 39, n. 4, p. 1048–1063, 2010.
- BAJUNIRWE, F.; SEMAKULA, D.; IZUDI, J. Risk of HIV infection among adolescent girls and young women in age-disparate relationships in sub-Saharan Africa. **Aids**, v. 34, n. 10, p. 1539–1548, 2020.
- BALASUBRAMANYAM, A. et al. Pathophysiology of dyslipidemia and increased cardiovascular risk in HIV lipodystrophy: A model of “systemic steatosis”. **Current Opinion in Lipidology**, v. 15, n. 1, p. 59–67, 2004.
- BARBOSA-SILVA, M. C. G.; BARROS, A. J. D. Bioelectrical impedance analysis in clinical pratique: A new perspective on its use beyond body composition equations. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 8, n. 3, p. 311–317, 2005.
- BAUMGARTNER, R. N.; CHUMLEA, W. C.; ROCHE, A. F. Bioelectric impedance phase angle and body composition. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 48, n. 1, p. 16–23, 1988.
- BERALDO, R. A. et al. Anthropometric measures of central adiposity are highly concordant with predictors of cardiovascular disease risk in HIV patients. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 107, n. 6, p. 883–893, 2018.
- BOULLÉ, M. et al. HIV cell-to-cell spread results in earlier onset of viral gene expression by multiple infections per cell. **PLoS Pathogens**, v. 12, n. 11, p. 1–23, 2016.
- BONNET, E. et al. Total body composition by DXA of 241 HIV-negative men and 162 HIV-infected men: Proposal of reference values for defining lipodystrophy. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 8, n. 3, p. 287–292, 2005.
- BRACQ, L.; XIE, M.; BENICHO, S.; BOUCHET, J. Mechanisms for cell-to-cell transmission of HIV-1. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. 19, p. 1–14, 2018.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Critérios de definições de casos de aids em adultos e crianças**. 2. Ed. Brasília, n. 60, p. 1-56, 2004.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. 1. Ed. Brasília, p. 1-416, 2018.

BREDELLA, M. Sex Differences in Body Composition. **Advances in experimental medicine and biology**, v.1043, n. 1, p. 9-27, 2017.

CARR, A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. **AIDS**, v. 17, n. 1, 2003. Suplemento (141-148).

CLINICAL INFO. **Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV**, 2021. Disponível em: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Adult_OI.pdf>. Acesso em: 30.06.2021.

COGLIANDRO, V. et al. Obesity Affects the association of bioelectrical impedance phase angle with mortality in people living with HIV. **Journal of the Association of Nurses in Aids Care**, v. 31, n. 1, p. 51–59, 2020.

COORS, M. et al. Acute phase response and energy balance in stable human immunodeficiency virus-infected patients: A doubly labeled water study. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 138, n. 2, p. 94–100, 2001.

CORNISH, B.H. et al. Evaluation of multiple frequency bioelectrical impedance and Cole-Cole analysis for the assessment of body water volumes in healthy humans. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 50, n.3, p.159–64, 1996.

DE LUIS, D. A. et al. Influence of hormonal status and oral intake on phase angle in HIV-infected men. **Nutrition**, v.20, n.9, p.731–734, 2004.

DRELICHOWSKA, J. et al. Electrical bioimpedance as a diagnostic method for lipodystrophy syndrome in HIV-infected patients in Lower Silesia, Poland. **HIV and AIDS Review**, v.16, n. 2, p.70–76, 2017.

ELM, E.V. et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting observational studies. **International Journal of Surgery**, v. 12, n. 12, p. 1495–1499, 2014.

EVANS, D. et al. Impact of nutritional supplementation on immune response, body mass index and bioelectrical impedance in HIV-positive patients starting antiretroviral therapy. **Nutrition Journal**, v. 12, n. 1, p. 1-14, 2013.

FREITAS, P. et al. Assessment of body fat composition disturbances by bioimpedance analysis in HIV-infected adults. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 34, n. 10, p. 321–329, 2011.

GARLINI, L. M. et al. Phase angle and mortality: a systematic review. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 73, n. 4, p. 49-508, 2019.

GIV. Indetectável = Intransmissível. **Boletim de vacinas e novas tecnologias de prevenção**. v. 1, n. 32, p. 1-48, 2019.

GLYNN, J. R.; BIRARO, S.; WEISS, H. A. Herpes simplex virus type 2: A key role in HIV incidence. **Aids**, v. 23, n. 12, p. 1595–1598, 2009.

GONZALEZ M.C. et al. Similarities and differences in phase angle reference values from different populations. **Clinical Nutrition**, v. 34, n. 1, 2015. Suplemento (189).

GONZALEZ, M.C; HEYMSFIELD, S.B. Phase Angle. In: MARINI, E. Bioelectrical impedance analysis of body composition. Applications in sports science. Cagliari: UNICApres, 2021.p. 95-101.

GORDON, C.C; CHUMLEA, W.C; ROCHE, A.F. Stature, recumbent length and weight. In: LOHMAN, Timothy, ROCHE, Alex, MARTORELL, Reynaldo. Anthropometric standardization reference manual. Champaign (IL): Human Kinetics; 1988. p.3-8.

GRACIA-IGUACEL, C. et al. Low Intracellular Water, Overhydration, and Mortality in Hemodialysis Patients. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 11, p.3616, 2020.

GRINSPOON, S.; CARR, A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 1, p. 48-62, 2005.

GUARIGLIA, D. A. et al. Effect of combined training on body composition and metabolic variables in people living with HIV: A randomized clinical trial. **Cytokine**, v.111, n. 1, p. 505–510, 2018.

GUGLIELMI, F. W et al. The RXc graph in evaluating and monitoring fluid balance in patients with liver cirrhosis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 873, n. 1, p. 105-111, 1999.

HAN, B. G. et al. Clinical significance of phase angle in non-dialysis CKD stage 5 and peritoneal dialysis patients. **Nutrients**, v. 10, n. 9, p. 1-8, 2018.

HELLERSTEIN, M. K. The changing face of AIDS: Translators needed. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.70, n.5, p. 787–788, 1999.

HEMELAAR, J. et al. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007. **Aids**, v. 25, n. 5, p. 679–689, 2011.

HETHERINGTON-RAUTHET, M.; BAPTISTA, F.; SARDINHA, L. B. BIA-assessed cellular hydration and muscle performance in youth, adults, and older adults. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 8, p. 2624-2630, 2020.

- HUI, D. et al. Phase Angle and the Diagnosis of Impending Death in Patients with Advanced Cancer: Preliminary Findings. **The Oncologist**, v. 24, n. 6, p. 365-373, 2019.
- HOFFMANN, C.; ROCKSTROH, J. K. HIV 2015/2016. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, p. 2-58, 2015.
- KOURY, J. C.; LANZILLOTTI, H. S. Predictive equations. In: MARINI, E. Bioelectrical impedance analysis of body composition. Applications in sports science. Cagliari: UNICApress, 2021.p. 83-94.
- KYLE, U. G. et al. Bioelectrical impedance analysis - Part I: Review of principles and methods. **Clinical Nutrition**, v. 23, n. 5, p.1226–1243, 2004.
- KYLE, U. G. et al. Bioelectrical impedance analysis - Part II: Utilization in clinical practice. **Clinical Nutrition**, v. 23, n. 6, p. 1430–1453, 2004b.
- LIM, S. K.; LIM, J. Y. Phase angle as a predictor of functional outcomes in patients undergoing in-hospital rehabilitation after hip fracture surgery. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 89, n. 104060, p. 1-7, 2020.
- LIMON-MIRO, A. T. et al. Bioelectric Impedance Vector Analysis (BIVA) in Breast Cancer Patients: A Tool for Research and Clinical Practice. **Medicina (Kaunas)**, v. 55, n. 10, p. 663, 2019.
- LUCAS, S; NELSON, A. M. HIV and the spectrum of human disease. **The Journal of Pathology**, v. 235, n. 2, p. 229-241, 2015.
- LUKASKI, H. C.; KYLE, U. G.; KONDRUP, J. Assessment of adult malnutrition and prognosis with bioelectrical impedance analysis: Phase angle and impedance ratio. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 20, n. 5, p. 330–339, 2017.
- LUKASKI, H. C. et al. Classification of hydration in clinical conditions: Indirect and direct approaches using bioimpedance. **Nutrients**, v. 11, n. 4, p. 1–22, 2019.
- LUKASKI, H. C.; TALLURI, A. Principles, advantages and limitations of bioimpedance analysis. In: MARINI, E. Bioelectrical impedance analysis of body composition. Applications in sports science. Cagliari: UNICApress, 2021.p. 55-65.
- MAARTENS, G.; CELUM, C.; LEWIN, S. R. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. **The Lancet**, v. 384, n. 9939, p. 258–271, 2014.
- MACDOUGALL, J. D. et al. Biochemical adaptation of human skeletal muscle to heavy resistance training and immobilization. **Journal of Applied Physiology**, v. 43, n. 4, p. 700-703, 1977.
- MARINI, E. et al. Phase angle and bioelectrical impedance vector analysis in the evaluation of body composition in athletes. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 2, p. 447-454, 2020.

MASENGA, S. et al. Hypertension and metabolic syndrome in HIV infected patients. **Current Hypertension Reports**, v. 80, n. 5, p. 453–461, 2020.

MATTIELLO, R. et al. Reference values for the phase angle of the electrical bioimpedance: Systematic review and meta-analysis involving more than 250,000 subjects. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 5, p. 1411–1417, 2020.

MEREU, E. et al. Phase angle, vector length, and body composition, **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 104, n. 3, p. 845–847, 2016.

MEYNELL, J.; BARROSO, J. Bioimpedance analysis and HIV-related fatigue. **Journal of the Association of Nurses in Aids Care**, v. 16, n. 2, p. 13–22, 2005.

MOORE, R. D.; CHAISSON, R. E. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. **Aids**, v. 13, n. 14, p. 1933–1942, 1999.

MUGO, N. R. et al. Prospective Study among African HIV-1 Serodiscordant Couples. **Aids**, v. 25, n. 15, p. 1887–1895, 2011.

MUNDSTOCK, E. et al. Association between phase angle from bioelectrical impedance analysis and level of physical activity: Systematic review and meta-analysis. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 4, p. 1504–1510, 2019.

NESCOLARDE, L. et al. Bioelectrical impedance vector analysis in haemodialysis patients: relation between oedema and mortality. **Physiological measurement**, v. 25, n. 5, p. 1271–1280, 2004.

NJELEKELA, M. et al. Lipodystrophy among HIV-Infected Patients Attending Care and Treatment Clinics in Dar es Salaam. **AIDS Research and Treatment**, v. 2017, n. 3896539, p. 1–10, 2017.

NORMAN, K. et al. Is bioelectrical impedance vector analysis of value in the elderly with malnutrition and impaired functionality? **Nutrition**, v. 23, n. 1, p. 564–569, 2007.

NORMAN, K. et al. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis--clinical relevance and applicability of impedance parameters. **Clinical Nutrition**, v. 31, n. 6, p. 854–861, 2012.

NTALO, R. **Food Security, Anthropometric Status and Body Composition of People Living with HIV: A Case Study of HIV Positive Adults in Refugee Settlements in Uganda**, 2018. Dissertação (Doutorado em Saúde) - University College London, 2018.

NWOSU, C. A. et al. Bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) as a method to compare body composition differences according to cancer stage and type. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 30, n. 1, p. 59–66, 2019.

OTT, M. et al. Bioelectrical impedance analysis as a predictor of survival in patients with human immunodeficiency virus infection. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v. 9, n. 1, p. 20–25, 1995.

OTT, M. et al. Early changes of body composition in human immunodeficiency virus-infected patients: tetrapolar body impedance analysis indicates significant malnutrition. **American Society for Clinical Nutrition**, v. 57, n. 1, p. 15–19, 1993.

PAGANO, A. P. et al. Phase angle as a severity indicator for liver diseases. **Nutrition**, v. 70, n. 110607, 2020. Suplemento.

PAIVA, S. I. et al. Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients with cancer. **Supportive Care in Cancer**, v. 19, n. 2, p. 187–192, 2010.

PEDRO, R. E. et al. Exercise improves cytokine profile in HIV-infected people: A randomized clinical trial. **Cytokine**, v. 99, n. 1, p. 18–23, 2017.

PEDRO, R. E. et al. Effects of 16 weeks of concurrent training on resting heart rate variability and cardiorespiratory fitness in people living with HIV/AIDS using antiretroviral therapy: A randomized clinical trial. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 30, n. 12, p. 3494–3502, 2016.

PICCOLI, A. et al. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. **Kidney International**, v. 46, n. 1, p. 534–539, 1994.

PICCOLI, A. et al. Discriminating between body fat and fluid changes in the obese adult using bioimpedance vector analysis. **International journal of obesity and related metabolic disorders**, v. 22, n. 1, p. 97–104, 1998.

PICCOLI, A.; PASTORI, G. BIVA software 2002. Disponível em: <http://www.renalgate.it/formule_calcolatori/BIVAguide.pdf>. Acesso em: 14.02.2022.

QUINN, T. C. et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type I. **The New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 13, p. 921–929, 2000.

RATNAM, M. V. R. et al. CD4 cell counts and oral manifestations in HIV infected and AIDS patients. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology**, v. 22, n. 2, p. 282, 2018.

RIBEIRO, A. S. et al. Resistance training prescription with different load-management methods improves phase angle in older women. **European journal of sport science**, v. 17, n. 7, p. 913–921, 2017.

RODGER, A. J. et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. **Journal of the American Medical Association**, v. 316, n. 2, p. 171–181, 2016.

RØTTINGEN, J.; CAMERON, D. W.; GARNETT, G. P. Classic Sexually Transmitted Diseases and HIV How Much Really Is Known? **Sexually Transmitted Diseases**, v. 28, n. 10, p. 579–597, 2001.

SARDINHA, L. B. Physiology of exercise and phase angle: another look at BIA. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n. 9, p. 1323–1327, 2018.

SARDINHA, L. B. et al. Comparison of air displacement plethysmography with dual-energy X-ray absorptiometry and 3 field methods for estimating body composition in middle- aged men. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 68, n. 4, p. 786–793, 1998.

SCHOENFELD, B. J. Potential mechanisms for a role of metabolic stress in hypertrophic adaptations to resistance training. **Sports medicine**, v. 43, n. 3, p. 179-194, 2013.

SCHWENK, A. et al. Bioelectrical impedance analysis in HIV-infected patients treated with triple antiretroviral treatment. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 70, n. 5, p. 867–873, 1999.

SCHWENK, A. et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.72, n.2, p.496–501, 2000.

SCHWENK, A. et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy syndrome: Bioelectrical impedance analysis, anthropometry and clinical scores. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.20, n.3, p.243–249, 2001.

SELBERG, O.; SELBERG, D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. **European Journal of Applied Physiology**, v. 86, n. 6, p. 509–516, 2002.

SELVA, L.N. Bioelectrical impedance vector analysis (BIVA). In: MARINI, E. Bioelectrical impedance analysis of body composition. Applications in sports science. Cagliari: UNICApress, 2021.p. 103-110.

SHAH, S. et al. Severity of human immunodeficiency virus infection is associated with decreased phase angle, fat mass and body cell mass in adults with pulmonary tuberculosis infection in Uganda. **Journal of Nutrition**, v. 131, n. 11, p. 2843–2847, 2001.

SHARP, P. M.; HAHN, B. H. Origins of HIV and the AIDS pandemic. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 1, n. 1, p. 1–22, 2011.

SILVA, B. F. et al. Adverse effects of chronic treatment with the Main subclasses of highly active antiretroviral therapy: a systematic review. **HIV Medicine**, v. 20, n. 7, p. 429–438, 2019.

SILVA, T. B. D.; LIBONATI, R. M. F. Phase angle and indicators of nutritional status in a person living with HIV / AIDS with lipodystrophic syn. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 10710–10727, 2020.

SIQUEIRA, K. B. M. **Efeito do treinamento resistido sobre o ângulo de fase de pessoas vivendo com hiv**, 2020. Dissertação (Mestrado em Educação Física) - Universidade Estadual de Maringá - UEM.

SOARES, L. R. et al. Association between changes in body fat distribution, biochemical profile, time of HIV diagnosis, and antiretroviral treatment in adults living with and without virus infection. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 1, p. 67-73, 2020.

SWANSON, B. et al. Body composition in HIV-infected women. **Nutrition**, v. 16, n. 11–12, p. 1064–1068, 2000.

TANWANI, L. K.; MOKSHAGUNDAM, S. L. Lipodystrophy, insulin resistance, diabetes mellitus, dyslipidemia, and cardiovascular disease in human immunodeficiency virus infection. **Southern Medical Journal**, v. 96, n. 2, p. 180-188, 2003.

TEERAANANCHAI, S. et al. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. **HIV Medicine**, v. 18, n. 4, p. 256–266, 2017.

UNAIDS-BRASIL. Informações básicas sobre HIV e aids. Disponível em: <<https://unaids.org.br/informacoes-basicas/>>. Acesso em: 27.06.2021.

UNITED STATES OF AMERICA, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (HHS). **Glossary of HIV/aids-related terms**. v. 9, p.1-202, 2021.

VILLAMOR, E. et al. Wasting and body composition of adults with pulmonary tuberculosis in relation to HIV-1 coinfection, socioeconomic status, and severity of tuberculosis. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 60, n. 2, p. 163–171, 2006.

WEISS, R. A. How does HIV cause AIDS? **Science**, v. 260, n. 5112, p. 1273–1279, 1993.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing hiv infection. p. 1-480, 2016.

YENI, P. Update on HAART in HIV. **Journal of Hepatology**, v. 44, n. 1, p. 100–103, 2006.

ZILLES, M. et al. How to Prevent Renal Cachexia? A clinical randomized pilot study testing oral supplemental nutrition in hemodialysis patients with and without human immunodeficiency virus infection. **Journal of Renal Nutrition**, v. 28, n. 1, p. 37–44, 2018.

ANEXOS

ANEXO A – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA HUMANOS



Universidade Estadual de Maringá
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Comitê de Conduta Ética no Uso de Animais em Experimentação



Parecer emitido após reunião realizada em: 8 /5 /2014

Parecer nº 041/2014

Pesquisador: Solange Marta Franzói de Moraes	Setor: DFS
Título:	Protocolo nº 019/2014
Influência da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), dieta e exercício físico em camundongos.	
Entrada: 31/3/2014	Início: 3/3/2014
Término: 3/3/2016	
Situação do Projeto:	Aprovado
Relatório Final:	
ATENÇÃO: este parecer, quando a situação do projeto constar "aprovado", autoriza os proponentes a executarem o protocolo em questão. O certificado será emitido após apreciação e aprovação do relatório final.	
Considerações e Parecer: A Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA-UEM), na sua reunião de 08/05/2014, APROVOU os procedimentos éticos apresentados neste Protocolo, na forma do artigo 10, inciso I, da Resolução UEM no 032/2006-CEP, vez que não se constata óbices legais para o desenvolvimento dos procedimentos experimentais nos moldes propostos pelo(a) pesquisador(a).	
Prof. Dr. Alexandre Ribas de Paulo, Presidente em exercício do CEAE	

Artigo 10 da Resolução nº 032/2006-CEP: Os projetos analisados serão enquadrados em uma das seguintes categorias:
I - aprovado;
II - pendente, quando o CEAE considerar o protocolo e o projeto como aceitáveis, porém com problemas no protocolo, no projeto ou em ambos, e houver recomendação de uma revisão específica, ou solicitação de modificação ou informação relevante, que deverá ser atendida em até 60 dias, após o recebimento da comunicação, pelo coordenador do projeto;
III - arquivado, quando o protocolo permanecer pendente, transcorridos 30 dias, após o prazo previsto no Inciso II do recebimento da comunicação;
IV - não aprovado