



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

“LIPODISTROFIA EM INDIVÍDUOS VIVENDO COM HIV/AIDS: FATORES DE RISCO PARA LIPOATROFIA E ACÚMULO DE GORDURA CORPORAL E ASSOCIAÇÃO COM SÍNDROME METABÓLICA. UM ESTUDO DE COORTE”

THAIS GELENSKE BRAGA E OLIVEIRA

RECIFE/PE

2014

THAIS GELENSKE BRAGA E OLIVEIRA



“LIPODISTROFIA EM INDIVÍDUOS VIVENDO COM HIV/AIDS: FATORES DE RISCO PARA LIPOATROFIA E ACÚMULO DE GORDURA CORPORAL E ASSOCIAÇÃO COM SÍNDROME METABÓLICA. UM ESTUDO DE COORTE”

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Medicina Tropical.

Orientador: Prof.Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes, PhD.

Co-orientador: Prof.Dr. Demócrito De Barros Miranda Filho, PhD.

RECIFE/PE

2014

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária: Mônica Uchôa - CRB4-1010

- O48l Oliveira, Thais Gelenske Braga e.
Lipodistrofia em indivíduos vivendo com HIV/AIDS: fatores de risco para lipoatrofia e acúmulo de gordura corporal e associação com síndrome metabólica. Um estudo de coorte / Thais Gelenske Braga e Oliveira. – Recife: O autor, 2014.
162 f. : il. ; tab. ; quadr. ; 30 cm.
- Orientador: Ricardo Arraes de Alencar Ximenes.
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2014.
Inclui referências, apêndices e anexos.
1. HIV. 2. Lipodistrofia. 3. Síndrome x metabólica. I. Ximenes, Ricardo Arraes de Alencar. (Orientador). II. Título.
- 618.9883 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2014-146)



Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO (PROPESQ)
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA TESE DA DOUTORANDA

THAÍS GELENSKE BRAGA E OLIVEIRA

No dia 25 de Fevereiro de 2014, às 08h00, na Sala do Departamento de Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde (CCS/UFPE), os Membros Doutores: a **Prof^a. Dr^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo (UFPE)** – Presidente da Banca, a **Prof^a. Dr^a. Ana Carla Peres Montenegro (IMIP)**, a **Prof^a. Dr^a. Zulma Maria de Medeiros (CPqAM/FIOCRUZ)**, o **Prof. Dr. Luiz Cláudio Arraes de Alencar (UFPE)** e o **Prof. Dr. Pedro Israel Cabral de Lira (UFPE)**, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, arguiram a doutoranda **THAÍS GELENSKE BRAGA E OLIVEIRA** sobre a sua Tese intitulada “**LIPODISTROFIA EM INDIVÍDUOS VIVENDO COM HIV/AIDS: FATORES DE RISCO PARA A LIPOATROFIA E ACÚMULO DE GORDURA CORPORAL E ASSOCIAÇÃO COM SÍNDROME METABÓLICA. UM ESTUDO DE COORTE**”, a qual foi orientada pelo **Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes (UFPE)** e co-orientada pelo **Prof. Dr. Demócrito de Barros Miranda Filho (UPE)**. Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da doutoranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Prof^a. Dr^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof^a. Dr^a. Ana Carla Peres Montenegro

Prof^a. Dr^a. Zulma Maria de Medeiros

Prof. Dr. Luiz Cláudio Arraes de Alencar

Prof. Dr. Pedro Israel Cabral de Lira

Aprovada
Aprovado
Aprovado
Aprovado
Aprovado

Prof^a. Dr^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof^a. Dr^a. Ana Carla Peres Montenegro

Prof^a. Dr^a. Zulma Maria de Medeiros

Prof. Dr. Luiz Cláudio Arraes de Alencar

Prof. Dr. Pedro Israel Cabral de Lira



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

REITOR

Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Francisco de Souza Ramos

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Nicodemos Teles Pontes Filho

**COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA TROPICAL**

Valdênia Maria Oliveira de Souza

**VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA TROPICAL**

Vera Magalhães de Silveira

CORPO DOCENTE PERMANENTE

Ana Catarina de Souza Lopes

Ana Lúcia Coutinho Domingues

Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Fábio André dos Santos Brayner

Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Maria Amélia Vieira Maciel

Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

Marli Tenório Cordeiro

Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Valdênia Maria Oliveira de Souza

Vera Magalhães de Silveira

Vlăudia Maria Assis Costa

CORPO DOCENTE COLABORADOR

Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Rejane Pereira Neves

A Deus, em quem deposito minha fé.

*À minha família, Georgge e Lara,
Que me alegra e dá sentido à vida.
Sem os quais, nada valeria a pena.*

*Aos meus pais, Antônio e Girleide,
Pela crença nos valores éticos
Que norteiam as minhas escolhas.*

*Às minhas irmãs, Erika e Valeska,
Pelo incentivo e torcida.*

*Aos amigos queridos,
Simplesmente por serem amigos.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes, ensinar a andar, a passos largos, dando ferramentas e incentivo à autonomia. Verdadeiro mestre a quem terei sempre como espelho de competência e ética. Obrigada pela disponibilidade de seu concorrido tempo.

Ao Prof. Dr. Demócrito de Barros Miranda Filho, pela contribuição na elaboração do projeto e nas questões a serem respondidas. Oferecendo sempre uma opinião precisa e esclarecedora. Será sempre um grande mestre para mim.

Ao Prof. Dr. Francisco Alfredo Bandeira e Farias, pelo incentivo e idéias de prontidão. Por mostrar a importância de fazer pesquisa.

Aos coordenadores do grupo de pesquisa em HIV/Aids de Pernambuco, Profa. Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque, Profa. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo, Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes e Prof. Dr. Demócrito de Barros Miranda Filho, e todos os membros que a ele pertencem, por acreditarem novamente em mim, como membro pesquisador e ajudador desta pesquisa. Em particular, agradeço a Ulisses Montarroyos e George Tadeu Diniz, pela grande ajuda nestes momentos finais.

À direção do Hospital Universitário Oswaldo Cruz e à direção do Hospital Correia Picanço, por permitir a realização da pesquisa e participar na realização dos exames necessários.

Aos professores que fazem parte da pós-graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, pelas horas de aprendizado e motivação. Agradeço pela oportunidade de ter entrado em contato

A todos os amigos da clínica médica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, por aceitaram com compreensão as minhas ausências. Colocando-se sempre à disposição para cobrir os espaços que, de quando em quando, este projeto requereu.

Ao amigo e companheiro de doutorado Érico Higino de Carvalho, sempre presente em todo o percurso da pesquisa clínica, compartilhando o conhecimento e ajudando a ultrapassar obstáculos.

A Georgge Gomes Oliveira, marido e ajudador, pelas longas esperas e compreensão pelo tempo ausente. Pelo amor e zelo com que cuida de nossa filha, e afaz feliz, mesmo em ausência temporária e necessária. O amor que sinto, não cabe em palavras.

À toda a família, “vovôs”, “vovós” e “titios” e “titias”, que doaram seu tempo e carinho cuidando da pequena Lara, tornando possível o trabalhar com afinco nesse projeto.

A todas as pessoas que, mesmo não citadas nominalmente, direta ou indiretamente contribuíram de alguma maneira para que este trabalho pudesse ser realizado.

*“Quem olha para fora, sonha. Quem olha para dentro, acorda”
(Carl Jung)*

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo determinar as densidades de incidência e fatores associados com lipoatrofia(LA) e acúmulo de gordura corporal (AGC), determinar a densidade de incidência de síndrome metabólica (SM) de acordo com três critérios diferentes [*American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI)*, *International Diabetes Federation (IDF)* e *Harmonizing Metabolic Syndrome: a Joint Interim Statement (JIS)*] e verificar a associação de LA e AGC com o desenvolvimento de SM e com os componentes participantes dos critérios de definição de SM em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) usando terapia antirretroviral (TARV) na Coorte AIDS-PE (2007-2012). Na avaliação de novos casos de LA e AGC e seus fatores associados, encontramos incidência de LA de 19,3(17,3-21,5)/100pessoas-ano e de AGC 34(31,4–28,1)/100pessoas-ano. Após ajuste, os fatores que permaneceram associados com desenvolvimento de LA foram tempo de diagnóstico de HIV $\geq$ 5 anos e valores de CD4 <350 células/ml. Os fatores que permaneceram associados com menor risco para LA foram sobrepeso/obesidade e uso atual de atazanavir (ATV). Os fatores que permaneceram associados com desenvolvimento de AGC foram sobrepeso/obesidade, hipertrigliceridemia, pré-diabetes e sexo feminino. Os fatores que permaneceram associados com menor risco para AGC foram idade $\geq$ 40 anos e uso em algum momento de lopinavir/ritonavir (LPV/r) e efavirenz (EFZ). Na avaliação de novos casos de SM, encontramos incidência de SM pelo JIS de 18,6 (16,5–21)casos/100pessoas-ano, SM pela AHA/NHLBI de 15 (13,2–17)casos/100 pessoas-ano e SM pela IDF de 12,5 (10,9–14,3)casos/100pessoas-ano. Encontramos associação entre AGC com SM, independente da definição adotada. Não encontramos associação entre LA e SM. Avaliando a associação de LA e AGC com os componentes usados para definição de SM, AGC foi fator de risco para circunferência abdominal (CA) elevada (usando ponto de corte IDF), hipertensão arterial (HAS) e hiperglicemia/diabetes mellitus. A presença de LA diminuiu o risco de desenvolvimento de CA elevada pelos critérios da AHA/NHLBI e IDF. Em nossa coorte, os fatores que se associaram com o desenvolvimento de novos casos de LA foram diferentes daqueles com AGC. Encontramos incidência alta de SM principalmente pelos critérios da JIS. AGC, mas não LA, associou-se com novos casos de SM.

Palavras-chave: HIV. Lipodistrofia. Síndrome X metabólica.

ABSTRACT

The present study aimed to determine incidence and associated factors with lipoatrophy (LA) and body fat accumulation (BFA), determine incidence of metabolic syndrome (MS) according to three different criteria [American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute (AHA / NHLBI), International Diabetes Federation (IDF) and Harmonizing Metabolic Syndrome: the Joint Interim Statement (JIS)] and association between LA and BFA and the development of MS and its defining components, in people living with HIV (PLHIV) using antiretroviral therapy (ART) in Cohort AIDS -PE (2007-2012). We found the incidence of LA 19.3 (17.3-21.5) per 100 persons-year and incidence of BFA 34 (31.4-28.1) per 100 persons-year. After adjustment, factors that remained associated with the development of LA were length of HIV diagnosis ≥ 5 years and CD4 < 350 cells/ml. Factors that remained associated with lower risk for LA were overweight/obese and current use of atazanavir. Factors that remained associated with the development of BFA were overweight/obesity, hypertriglyceridemia, pre-diabetes and female sex. Factors that remained associated with lower risk for BFA were age ≥ 40 years and ever use of lopinavir/ritonavir and efavirenz. We found incidence of MS according to JIS 18.6(16.5- 21) per 100persons-year, according to AHA / NHLBI 15(13.2 – 17) per 100 person- year and according to IDF 12.5(10.9-14.3) per 100persons-year. BFA was associated with MS, independent of the definition adopted. We found no association between LA and MS. Evaluating the association of LA and BFA with MS defining components, BFA was a risk factor for high waist (according to IDF) hypertension and hyperglycemia/diabetes. LA was associated with decreased risk of developing high waist according to AHA / NHLBI and IDF. In our cohort, factors associated with development LA and BFA were different. We found high incidence of MS mainly according to JIS criteria. BFA, but not LA, was associated with MS.

Keywords: HIV. Lipodystrophy. Metabolic syndrome X.

LISTA DE QUADROS

Quadros	Página
Quadro 1 – Variáveis independentes relacionadas ao indivíduo.	40
Quadro 2 – Variáveis independentes – comorbidades clínicas.	41
Quadro 3 – Variáveis independentes relacionadas à Infecção pelo HIV.	42
Quadro 4 – Variáveis independentes relacionadas à terapia antirretroviral.	42

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO 2

Figura		Página
Figura 1 –	Curva de Kaplan-Meier para síndrome metabólica segundo critérios da <i>American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute</i> (AHA/NHLBI), da <i>International Diabetes Federation</i> (IDF) e <i>Harmonizing the metabolic syndrome: a Joint Interim Statetment</i> de acordo com presença de lipoatrofia (LA) e acúmulo de gordura corporal (AGC) em pessoas vivendo com HIV/AIDS usando terapia antirretroviral	93
Figura 2 –	Curva de Kaplan-Meier para cada componente dos critérios de definição de SM de acordo com presença de lipoatrofia (LA) e acúmulo de gordura corporal (AGC) em pessoas vivendo com HIV/AIDS usando terapia antirretroviral.	94

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela		Página
Tabela 1 –	Características gerais das pessoas vivendo com HIV usando terapia antirretroviral na avaliação basal das coortes de lipoatrofia (LA) e acúmulo de gordura corporal (AGC)	67
Tabela 2 –	Análise univariada - <i>Hazard Ratio (HR)</i> , intervalo de confiança (IC) e valor de <i>p</i> para fatores associados com lipoatrofia (LA) em pessoas vivendo com HIV/AIDS usando terapia antirretroviral	68
Tabela 3 –	Análise Multivariada – <i>Hazard Ratio</i> Ajustados, intervalo de confiança (IC) e valor de <i>p</i> de fatores associados ao acúmulo de gordura corporal (AGC) e à lipoatrofia (LA) em indivíduos vivendo com HIV/AIDS usando terapia antirretroviral.	69
Tabela 4 –	Análise univariada – <i>Hazard Ratio (HR)</i> , intervalo de confiança (IC) e valor de <i>p</i> para fatores associados com acúmulo de gordura corporal (AGC) em indivíduos vivendo com HIV/AIDS usando terapia antirretroviral.	70

ARTIGO 2

Tabela	Página
Tabela 1 – Critérios para definição de síndrome metabólica segundo AHA/NHLBI, IDF e JIS.	90
Tabela 2 – Características gerais de pessoas vivendo com HIV/AIDS usando terapia antirretroviral na avaliação basal das coortes.	91
Tabela 3 – <i>Hazard Ratio</i> ajustados e intervalos de confiança (IC) para SM segundo critérios da AHA/NHLBI, da IDF e JIS de acordo com presença de lipoatrofia (LA) e acúmulo de gordura corporal (AGC) em pessoas vivendo com HIV/AIDS usando TARV.	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGC	Acúmulo de gordura corporal
AHA	America Heart Association
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ARV	Antirretroviral
ATV	Atazanavir
CA	Circunferência Abdominal
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
d4T	Estavudina
DCV	Doença Cardiovascular
ddI	Didanosina
DEXA	Densitometria duoenergética
DM	Diabetes mellitus
EFZ	Efavirenz
GJ	Glicemia de jejum
GLUT 4	Isoforma 4 do transportador de glicose
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	High Density Lipoprotein
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confiança
IDF	International Diabetes Federation
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
IP	Inibidor de Protease
IPAQ	<i>International Physical Activity Questionnaire)</i>
ITRN	Inibidor de Transcriptase Reversa análogos de Nucleotídeos/ Nucleosídeos
JIS	Harmonizing the metabolic syndrome: a Joint Interim Statement
LA	Lipoatrofia
LD	Lipodistrofia
LDL	Low Density Lipoprotein
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Program/ Adult Treatment Panel III
NHANES	National health and nutrition examination survey
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Intitute
OMS	Organização mundial de saúde
OR	Odds ratio

PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PE	Pernambuco
PPAR- γ	Peroxisome Proliferator-activated receptor- γ
PVHIV	Pessoas vivendo com HIV
RI	Resistência Insulínica
SM	Síndrome metabólica
SREBP-1c	Sterol regulatory element binding protein 1c
TARV	Terapia Antirretroviral
TFN- α	Fator de Necrose Tumoral – α
TG	Triglicerídeos
UNESCO	Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	19
2. REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1. Definição e diagnóstico de lipodistrofia, lipoatrofia e acúmulo de gordura corporal	21
2.2. Fatores de risco para lipodistrofia, lipoatrofia e acúmulo de gordura corporal.	23
2.3. Lipodistrofia e síndrome metabólica em pessoas vivendo com HIV	28
2.4. Diagnóstico de síndrome metabólica	31
3. PERGUNTAS CONDUTORAS	33
4. OBJETIVOS	33
4.1. Geral	33
4.2. Específicos	34
5. MATERIAIS E MÉTODOS	35
5.1. Desenho do estudo	35
5.2. Local do estudo	35
5.3. População do estudo	36
5.4. Categorização das Variáveis	36
5.4.1. Variáveis dependentes	36
5.4.2 Variáveis independentes	39
5.5. Operacionalização da pesquisa	43
5.5.1 Método de coleta e processamento dos dados	43
5.5.2 Seguimento da coorte	44
5.6. Considerações éticas	45
5.7. Análise estatística	46
5.7.1 Análise estatística para coorte 1	46
5.7.2 Análise estatística para coorte 2	47
6. RESULTADOS	49
6.1. ARTIGO 1 - Lipodistrofia associada ao HIV: Lipoatrofia e acúmulo de gordura corporal estão associados aos mesmos fatores?	49
6.2. ARTIGO 2 – Incidência de síndrome metabólica de acordo com diferentes	71

critérios de definição, e associação com lipodistrofia em pessoas vivendo com HIV em uso de terapia antirretroviral.

7. CONCLUSÕES DA TESE	99
8. RECOMENDAÇÕES E SUGESTÕES DA TESE	101
REFERÊNCIAS	102
APÊNDICES	113
Apêndice A – Termo de consentimento livre e esclarecido	113
Apêndice B – Questionário da pesquisa	114
Apêndice C – Formulário da pesquisa	123
Apêndice D – Versão completa do Artigo 1 traduzida para o inglês	142
ANEXOS	161
Anexo A – Carta de aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa	161
Anexo B – Carta de anuência do Hospital Correia Picano	162

1. APRESENTAÇÃO

Desde o início da graduação, nutro profunda admiração pela pesquisa e pelos pesquisadores. Ainda no primeiro período, fiz um curso de extensão de iniciação científica e percebi que sabemos proporcionalmente menos, à medida que buscamos mais. Foi nesse momento, como “caloura” de medicina, que vivenciei o olhar de Jung – e despertei o sonho de olhar adiante, e ampliar o horizonte científico. Alguns anos se passaram, e durante a segunda residência médica, reencontrei com um mestre da universidade, que inspirou não só à pesquisa, mas ao apelo moral em apresentar os dados à sociedade acadêmica científica. Após alguns relatos de caso e participação de ensaios clínicos em um centro de pesquisa vinculado à residência médica, decidi que gostaria de entender mais sobre o processo da pesquisa clínica. Entrei no mestrado. E desde então, tive a honra de iniciar um caminho sem volta, com quilômetros de conhecimento a serem percorridos. Tive a dádiva de presenciar o nascimento de uma coorte numa equipe de gigantes, o Cohort AIDS-PE Study Group: Em 2005, como endocrinologista, fui desafiada a desenvolver um projeto de pesquisa sobre lipodistrofia no HIV. Tema com o qual trabalho desde então. O tema é relativamente novo, instigante, e vem se renovando rapidamente. Muito conhecimento científico já foi agregado durante esses últimos oito anos. O olhar do projeto de pesquisa desenhado para esse doutorado, já não é exatamente o mesmo. Algumas “perguntas condutoras” já foram respondidas, mas outras novas surgiram. Acredito que as respostas aqui encontradas poderão ajudar a quem assiste aos pacientes que vivem com HIV, nosso objeto de pesquisa, e a quem devemos devolver esses anos dedicados ao assunto. Pretendo continuar “pesquisadora”, tanto no grupo de pesquisa que já estou inserida, quanto na área de obesidade, com a qual venho trabalhando em projetos paralelos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Desde a introdução da terapia antirretroviral combinada, em meados da década de 1990, a história da infecção pelo HIV têm sofrido grandes modificações. A mortalidade por causas atribuídas à imunodeficiência diminuiu (VAN SIGHEM, et al, 2003) e a sobrevida aumentou (PALLELA, et al, 1998). Comorbidades metabólicas passaram a coexistir com as doenças relacionadas à imunossupressão (LEWDEN, et al, 2005). A etiopatogenia das doenças metabólicas na população vivendo com HIV/AIDS parece ser complexa e multifatorial. Por um lado, com o aumento da expectativa de vida, há maior a exposição aos fatores clássicos ambientais e relacionados ao envelhecimento (LHOSE, et al, 2007). Por outro lado, existe a exposição a um status inflamatório crônico decorrente da infecção pelo HIV (PAO, LEE, GRUNFIELD, 2008) e ao uso prolongado das drogas antirretrovirais, capazes de modificar padrões de funcionamento celular (FIALA, et al, 2004). Essa interação de fatores de risco clássicos e específicos parece propiciar um ambiente favorável ao surgimento de alterações metabólicas. Nos últimos anos, distúrbios lipídicos (DE CARVALHO, et al, 2010), glicídicos (DE WIT, et al, 2008), hipertensão arterial (DE SOCIO, et al, 2014), lipodistrofia (GELENSKE, et al, 2010), síndrome metabólica (BONFANTI, et al, 2012) e doenças cardiovasculares (FRIIS-MØLLER, et al, 2010) passaram a ser descritos em indivíduos vivendo com HIV. Nesse contexto, a lipodistrofia apareceu como um distúrbio metabólico presente em cerca de metade da população com o vírus (SATTLER, 2003) e responsável pela maioria dos casos de lipodistrofia no mundo (GARG, 2011).

2.1 DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO DE LIPODISTROFIA, LIPOATROFIA E ACÚMULO DE GORDURA CORPORAL.

A lipodistrofia relacionada ao HIV caracteriza-se por modificações na distribuição de gordura corporal nos indivíduos infectados. Esta redistribuição de gordura pode se apresentar de três formas distintas – lipoatrofia, lipohipertrofia e lipodistrofia mista – uma cursando com perda de tecido adiposo e duas com acúmulo de gordura corporal. A lipoatrofia é caracterizada pela redução do tecido adiposo periférico. A lipohipertrofia caracteriza-se por aumento da adiposidade abdominal, gibosidade e aumento do volume das mamas. A lipodistrofia mista se caracteriza pela presença de perda e acúmulo anormais de gordura em um mesmo indivíduo (GUIMARÃES, et al, 2007).

Atualmente, tem se discutido se lipoatrofia e o acúmulo de gordura corporal são manifestações diferentes da lipodistrofia ou são desordens clínicas distintas. (LICHESTEIN, 2005; BROWN, 2008) Esse questionamento é apoiado em estudos que encontraram fatores de risco diferentes para perda de tecido gorduroso periférico e aumento da deposição de gordura central e relatos de independência entre as apresentações clínicas (JACOBSON, et al, 2005).

A lipoatrofia envolve a perda de tecido subcutâneo periférico, mais freqüentemente da face, nádegas, pernas e braços. Devido à perda do tecido gorduroso, há aumento relativo da musculatura e os vasos superficiais ficam mais proeminentes (VILLARROYA, DOMINGO, GIRALT, 2010). Atualmente, a perda da gordura, principalmente da região malar (lipoatrofia de face), é um sinal estigmatizante da infecção pelo HIV (WATERS, NELSON, 2007). A aparência semelhante à “*waisting syndrome*” causada pela lipoatrofia de face traz repercussões para a qualidade de vida, auto-estima e adesão terapêutica (AMASSARI, et al, 2002). Embora a perda do tecido subcutâneo de tronco seja uma manifestação menos comum da lipoatrofia, a sua

existência pode mascarar a de depósito ectópico de gordura visceral concomitante, por não haver modificação na medida da circunferência abdominal.

Nas formas de lipodistrofia com acúmulo de gordura corporal, há deposição de gordura na região do tronco, evidenciado por aumento da circunferência abdominal, das mamas (lipomastia) (DEONARAIN, RAMDIAL, SINGH, 2008) e da região dorsocervical (gibosidade ou “*buffalo hump*”) (MALLON, et al, 2005). Outros locais de deposição de gordura têm sido descritos (GUARALDI, et al, 2007). Discute-se se esse acúmulo de gordura poderia ser explicado pelo envelhecimento da população ou por recuperação ponderal secundária ao controle da infecção, ao invés de lipodistrofia. Entretanto, a lipodeposição troncular que acontece nessas formas de lipodistrofia parece ser devido ao aumento de gordura visceral sem aumento do tecido subcutâneo concomitante, favorecendo a hipótese de que se trata de uma desordem do funcionamento do tecido adiposo, e não obesidade (STUDY, 2006).

A frequência de lipodistrofia relacionada ao HIV é muito variada na literatura. Sua prevalência pode oscilar entre 20 e 80%, sendo mais comumente relatada como presente em 50% dos indivíduos em uso de terapia antirretroviral (SATLLER, 2003; GELENSKE, et al, 2010). A frequência de acúmulo de gordura corporal parece ser maior do que lipoatrofia. Guaraldi, et al (2006) relataram uma prevalência de acúmulo de gordura corporal isolada de 45%, lipodistrofia mista de 11% e de lipoatrofia de 4,5%. Outros autores encontraram distribuição semelhante (ZANNOU, et al, 2009).

A variação na frequência de lipodistrofia se deve, em grande parte, à subjetividade da definição de lipodistrofia, que requer a auto-percepção da mudança corporal pelo indivíduo infectado. Diante da falta de instrumentos padronizados para definição de lipodistrofia, um grupo de

pesquisadores formou o “*HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group*” e em 2003 publicou um modelo objetivo e validado de diagnóstico de lipodistrofia, com sensibilidade de 79% e especificidade de 80% (CARR, EMERY, LAW, 2003). Apesar disso, este modelo não é utilizado na prática clínica, pois requer dois métodos de imagem para a sua execução – ressonância nuclear magnética e densitometria duoenergética (DEXA) de corpo inteiro, tornando-o dispendioso.

Por causa do custo e da dificuldade técnica em definir valores de normalidade acerca da quantificação de gordura por compartimento corporal, é justificável que muitos estudos utilizem a percepção clínica do paciente ou da equipe de pesquisa para definição de lipoatrofia ou acúmulo de gordura corporal (LICHTENSTEIN, et al, 2003; MONNERAT, et al, 2008; DIHEL, et al, 2008).

2.2 FATORES DE RISCO PARA LIPODISTROFIA, LIPOATROFIA E ACÚMULO DE GORDURA CORPORAL

Ainda não se sabe exatamente como e porque algumas pessoas vivendo com HIV desenvolvem alterações na distribuição da gordura corporal e outros não. Embora a terapia antirretroviral tenha sido o fator de risco mais estudado (CARR, et al, 1999; THIÉBAUT, et al, 2000; TSIODRAS, et al, 2000; ZANNOU, et al, 2009; GUARALDI, et al, 2010), não parece ser o único fator implicado, ainda existindo algumas lacunas sem respostas sobre a etiopatogenia da lipodistrofia. Em uma revisão sistemática realizada recentemente, os autores encontraram evidência de associação de lipoatrofia, mas não de acúmulo de gordura corporal com uso de terapia antirretroviral (DE WAAL, COHEN, MAARTENS, 2013).

Como a lipodistrofia foi descrita pela primeira vez dois anos após a introdução dos inibidores de protease (IP) no tratamento contra o HIV, conjecturou-se que essa classe de

antirretrovirais fosse o principal fator de risco para o desenvolvimento de lipodistrofia. Em 1998, Carr et al (1998) relataram uma síndrome clínica, envolvendo alterações metabólicas e morfológicas, presente em usuários de IP. Nesse mesmo ano, os mesmos autores publicaram em um periódico científico de grande circulação a imagem de um indivíduo com lipoatrofia de face e nádegas e adiposidade abdominal acentuada (CARR, COOPER, 1998). Poucos anos depois, vários autores verificaram a associação entre o uso de IP e lipodistrofia nos indivíduos com HIV (CHEN, MISRA, GARG, 2002). Em um estudo de base populacional, foi observado que indivíduos usuários de IP têm mais de duas vezes a chance de desenvolver lipodistrofia do que aqueles que nunca usaram esta classe de drogas. (HEATH, et al, 2001).

Dentre os inibidores de protease, o indinavir foi o primeiro a ser associado a esta desordem (MILLER, et al, 1998). Sàves *et al* (2002) identificaram uma maior prevalência entre os usuários de saquinavir. Muitos dos inibidores de protease – nelfinavir, indinavir, saquinavir e ritonavir e suas associações – tiveram associação com o surgimento de lipodistrofia em pessoas vivendo com HIV em uma coorte australiana (CARR, et al, 1999). Recentemente, alguns estudos mostraram menos disfunções no tecido adiposo e alterações metabólicas em usuários de atazanavir (JEMSEK, et al, 2006; CASO, et al, 2010). Isso favorece a hipótese de que os efeitos metabólicos relacionados aos inibidores de protease possivelmente sejam efeitos adversos relacionados a drogas específicas e não à classe. Em uma revisão sistemática, os autores concluíram que o uso de IP não apresentou associação com lipoatrofia ou acúmulo de gordura corporal. Ao contrário, alguns dos estudos incluídos na revisão mostraram menor chance de perda de gordura corporal com o uso dos antirretrovirais dessa classe (DE WAAL, COHEN, MAARTENS, 2013).

Os inibidores de proteases estão relacionados a múltiplas alterações celulares que poderiam justificar sua associação com lipodistrofia. Esse fármaco atua na diferenciação normal dos adipócitos através da sua ligação em sítios que possuem homologia parcial com a protease do HIV-1 (REISS, 2003). Há relato de que diferentes IPs têm a capacidade de alterar genes intracelulares levando à redução de uma proteína envolvida na diferenciação dos adipócitos, a SREBP-1 (proteína 1c ligadora do elemento regulado por esteróis), que diminui a expressão do PPAR γ (receptor gama ativado por proliferadores de peroxissomas). Essas modificações levariam à diminuição da diferenciação do adipócito e secreção anormal de adipocitocinas. Além disso, já foi demonstrado que os IPs bloqueiam a ação da proteína ZMPSTE24 (proteína que converte a prelamina A numa forma utilizável), induzindo acúmulo dessa substância. A consequência seria a apoptose do adipócito (GARG, 2011). Há relato de que alguns IPs têm ação anti-apoptótica, e outros não, isso poderia justificar a associação de apenas algumas drogas, mas não toda a classe com a lipodistrofia (DE WAAL, COHEN, MAARTENS, 2013).

Alguns autores observaram que pacientes infectados pelo HIV sem uso de IP também apresentavam alterações na distribuição da gordura corporal, demonstrando que havia outros fatores associados ao desenvolvimento da lipodistrofia do HIV (RICKERTS, et al, 2000). O uso de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos (ITRN) tem sido associado à presença de lipodistrofia, principalmente com a lipoatrofia. Na Índia, alguns autores demonstraram maior prevalência de lipoatrofia entre os usuários de ITRN (PUJARI, et al, 2005). Em um caso-controle realizado pela *Cohort AIDS-PE Study Group*, em indivíduos com HIV e usando terapia antirretroviral, o uso do ITRN estavudina associou-se com lipodistrofia, com *odds ratio* (OR) de 4 (IC95% 2,3-6,9) (GELENSKE, et al, 2010). Estes estudos reforçam as evidências de que os ITRN parecem estar envolvidos na patogênese ou manutenção da lipodistrofia associada ao HIV. Dentre os ITRN, a estavudina tem sido a droga mais associada

com a lipodistrofia. (MALLAL, et al, 2000; SAINT-MARC, et al, 2000; BERNASCONI, et al, 2002; PUJAR, et al, 2005; GELENSKE, et al, 2010). A associação com outros ITRN como, lamivudina, zidovudina e didanosina também já foi descrita (RICKERTS, et al, 2000; CARR, et al, 2000). Ressalta-se que, apesar de vários autores demonstrarem essa associação, muitos estudos não foram prospectivos, e algumas coortes não encontraram associação entre ITRN e lipodistrofia (LICHTENSTEIN, et al, 2003; MCDERMOTT, et al, 2005).

Tem sido proposto que os ITRNs participam da patogenia da lipodistrofia através da inibição da polimerase γ e conseqüente toxicidade da mitocondrial (VALENTE, et al, 2005; GARG, 2011). Os ITRNs também podem causar alteração na adipogênese e diferenciação do adipócito, além de aumento na lipólise com efluxo de ácidos graxos livres (VALDEZ, 2002; FREITAS, et al, 2013). Especula-se que os ITNR causem uma perda lenta do tecido adiposo que é acelerado com a adição dos inibidores de protease (CHEN, MISRA, GARG, 2002).

O uso de ITRN tem sido mais associado com lipoatrofia (DE WAAL, COHEN, MAARTENS, 2013), embora haja relatos de associação com acúmulo de gordura visceral (VAN VONDEREN, et al, 2009).

Além da terapia antirretroviral, alguns fatores demográficos e relacionados ao hábito de vida parecem ter participação no desenvolvimento da lipodistrofia associada ao HIV. Há relato de que a faixa etária acima dos 40 anos está associada com o diagnóstico e com a intensidade de lipodistrofia nos indivíduos com HIV. (CARR, 2003; CARR, EMERY, LAW, 2003). É possível que o baixo peso corporal antes do início da TARV esteja associado com o diagnóstico e a evolução da lipodistrofia no HIV (CHEN, MISRA, GARG, 2002; CARR, 2003). Atualmente, as evidências apontam para fatores de risco diferentes para desenvolvimento de lipoatrofia e de acúmulo de gordura corporal (LICHTENSTEIN, 2005). A diferença entre as formas de apresentação clínica da

lipodistrofia no HIV entre os sexos têm sido descrita. Há evidência de que mulheres parecem ter risco maior para desenvolvimento de acúmulo de gordura corporal do que os homens (GALLI, et al, 2000; SATTler, 2003; OLIVEIRA, et al, 2008; GASPAROTTO, et, 2012). Alguns estudos mostraram associação entre níveis baixos de CD4 e desenvolvimento de lipoatrofia (LICHTENSTEIN, et al, 2003; STUDY, 2006). Outros mostraram associação entre carga viral elevada e associação com perda de tecido gorduroso por densitometria (MCDERMOTT, et al, 2005). Esses achados corroboram com a hipótese de que exista mais de uma desordem clínica associada com alteração da distribuição de gordura corporal nos pacientes com HIV.

A lipodistrofia também parece apresentar associação com a própria infecção pelo HIV, onde a atividade inflamatória crônica poderia levar a alterações no tecido adiposo dos indivíduos infectados. Há relatos de que a infiltração do tecido gorduroso por macrófagos infectados pelo HIV cause prejuízo na diferenciação celular e aumento da apoptose do adipócito (FREITAS, et al, 2013). Por outro lado, há evidência de que a terapia antirretroviral estaria associada com as citocinas pró-inflamatórias, dentre elas o fator de necrose tumoral α (TNF α) e a algumas interleucinas (IL) como a IL-6 e a IL-1 β (JOHSON, et al, 2004; VALENTE, et al, 2005). Já foi demonstrado que pacientes com lipodistrofia relacionada ao HIV tem expressão aumentada do TNF α no tecido adiposo subcutâneo abdominal (BASTARD, et al, 2002), e associação entre TNF α e gordura visceral (JOHSON, et al, 2004), principalmente naqueles em uso de terapia antirretroviral. Esses dados sugerem que a inflamação tem um papel na etiopatogenia da lipodistrofia, independente do uso de terapia antirretroviral.

Em indivíduos não infectados pelo HIV, o aumento da expressão do TNF se relaciona com o aumento da produção de IL- 6 circulante e está associado com obesidade, resistência

insulínica e conseqüente hiperinsulinemia, contribuindo ainda mais para o acúmulo de gordura troncular e visceral (JOHSON, et al, 2004).

Mais recentemente, alguns autores demonstraram a associação entre alteração da distribuição da gordura corporal e vários polimorfismos genéticos (HULGAN, et al, 2008; WANGSOMBOONSIRI , et al, 2010,GASPAROTTO, et al, 2012). Hulgan, et al (2008) mostraram uma associação entre polimorfismo 187C/G do gene da hemocromatose (HFE) e menor risco de desenvolver lipoatrofia. Gasparotto, et al (2012) relataram associação do polimorfismo do gene do receptor de estrógeno com sexo e apresentação clínica. Nesse estudo, a freqüência de acúmulo de gordura corporal foi maior em mulheres do que em homens, e essas diferenças se relacionaram com a variação do polimorfismo encontrada. Isso poderia sugerir uma predisposição genética para o desenvolvimento de lipoatrofia e/ou acúmulo de gordura corporal.

2.3 LIPODISTROFIA E SÍNDROME MEABÓLICA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV

A síndrome metabólica é um agrupamento comorbidades que aparecem mais comumente em conjunto do que isoladamente ao acaso. Sua presença tem sido associada com aumento do risco para doenças cardiovasculares (DCV) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (ALBERTI 2009).

A prevalência de síndrome metabólica na população geral é alta, com relato de 25% na população americana (MOZUNDAR, LIGUORI, 2011) e 26% na população britânica (WANEMEETHE, 2008). Há poucos estudos sobre prevalência de síndrome metabólica na população brasileira. SALAROLI, et al, (2007) relataram prevalência de síndrome metabólica de 29% em indivíduos sem infecção pelo HIV. Em pessoas vivendo com HIV, há uma grande variação da prevalência descrita, com relatos de 8,5% (JACOBSON, et al, 2006) a 45%

(GAZZARUSO, et al, 2002). No Brasil, DIEHL, et al, (2008) encontraram prevalência de 36%, e Alencastro et al (2011) de 24,4%. Em Pernambuco, BARROS, et al, 2010, descreveram prevalência de síndrome metabólica que variou de 23,8 a 26,7%, dependendo dos critérios de definição adotados.

De uma maneira geral, o diagnóstico de síndrome metabólica é feito de acordo com critérios compostos por cinco componentes (hipertensão, circunferência abdominal aumentada, hiperglicemia, hipertrigliceridemia e HDL baixo) que agrupados refletem resistência insulínica (KASSI, et al, 2011), reconhecida como principal fator fisiopatológico da síndrome (GRUNDY, 2005).

O tecido adiposo é uma fonte dinâmica de citocinas proinflamatórias, quimiocinas e fatores de crescimento que podem levar a alterações na integridade endotelial e redução da sensibilidade à insulina (PAULA, FALCÃO, PACHECO, 2013). Dessa forma, o desequilíbrio no funcionamento do tecido adiposo, como ocorre nas lipodistrofias (GOUGEON, et al, 2004), poderia ser uma ligação entre a infecção pelo HIV e a alta frequência de síndrome metabólica nessa população.

De fato, a lipodistrofia foi descrita pela primeira vez como uma alteração fenotípica englobando aumento de gordura central, perda de gordura periférica e distúrbios metabólicos (CARR, et al, 1998). Devido às semelhanças clínicas com a síndrome metabólica, houve uma pressuposição de que a lipodistrofia fosse consequência de um estado de resistência periférica à ação da insulina (CARR, et al, 1998; CARR, et al, 1999; MIKHAIL, 2003). Dados mais recentes parecem apontar para a resistência insulínica (RI) como consequência da lipodistrofia (DE WIT, et al, 2008, FREITAS, et al, 2012). As vias pelas quais a lipodistrofia altera a resistência insulínica ainda não estão totalmente elucidadas. O aumento de ácidos graxos livres circulantes

secundário à lipólise parece ter participação no processo, acarretando deposição inapropriada de gordura nos músculos e fígado e, por conseguinte, prejuízo na utilização da glicose periférica (DE WIT; et al, 2008; GARG, 2011). Além disso, a inibição da isoforma 4 do transportador de glicose (GLUT 4), responsável pela captação celular de glicose, e o aumento de citocinas inflamatórias com TNF alfa e IL-6 (MIKHAIL, 2003) já foram descritas em indivíduos com lipodistrofia e podem participar na patogênese resistência insulínica e síndrome metabólica. Outro mecanismo que poderia levar à resistência insulínica em indivíduos com lipodistrofia seria a produção anormal de adipocitocinas. Já foi demonstrada diminuição de adiponectina em indivíduos com a perda do tecido subcutâneo periférico. Adiponectina é um peptídeo com ação hormonal produzido pelos adipócitos que possui propriedades antidiabéticas (FÈVES, GLORIAN, HADRI, 2004; MANTZOROS, 2012). Alguns autores relataram níveis elevados de leptina em indivíduos com acúmulo de gordura corporal e níveis baixos de leptina em indivíduos com lipoatrofia associada ao HIV (NAGY, et al, 2002). Outros autores demonstraram melhora de distúrbios metabólicos e obesidade abdominal após administração exógena de leptina em indivíduos com lipodistrofia associada ao HIV e hipoleptinemia (MULLIGAN, et al, 2009). Leptina é um hormônio peptídico produzido pelos adipócitos cuja ação principal é sinalizar para o sistema nervoso central a suficiência energética. A resistência à leptina tem sido associada com algumas formas de obesidade e com DM tipo 2 (MANTZOROS, 2012). Aumento ou diminuição dos níveis de leptina associado à diminuição de adiponectina circulante tem sido relacionado à maior liberação de ácidos graxos livres, deposição ectópica de gordura e resistência insulínica (GARG, 2006).

Dessa forma, há plausibilidade para lipodistrofia ser considerada um fator de risco específico para síndrome metabólica em pessoas vivendo com HIV. Jericó, et al, (2005), Bonfanti, et al, 2006e Dihel, et al, (2008) verificaram maior frequência de síndrome metabólica

em indivíduos com lipodistrofia. Estudos prospectivos avaliando a associação entre apresentações clínicas de lipodistrofia (lipoatrofia e acúmulo de gordura corporal) e síndrome metabólica são escassos.

2.4 DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME METABÓLICA

Embora a síndrome metabólica seja reconhecida há vários anos, ainda não há um critério diagnóstico universalmente aceito. Várias organizações internacionais e grupos de especialistas tentaram agrupar componentes clínicos, laboratoriais e antropométricos que pudessem traduzir a presença de síndrome metabólica. Atualmente, as definições mais utilizadas são as do *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Program III* (NCEP/ATP III) (NATIONAL, 2002), modificadas em 2005 pela *American Heart Association e National Heart, Lung and Blood Institute* (AHA/NHLBI) (GRUNDY, et al, 2005) e da *International Diabetes Federation* (IDF), publicadas em 2005 (ALBERTI, et al, 2005). Ambas utilizam os mesmos cinco componentes, com diferença em alguns pontos de corte: hipertensão arterial (pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg ou uso de hipotensores), hiperglicemia (glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl), hipertrigliceridemia (triglicerídeos ≥ 150 mg/dl) e colesterol HDL baixos (HDL < 50 mg/dl em mulheres e HDL < 40 mg/dl em homens) e circunferência abdominal aumentada (AHA/NHLBI: ≥ 102 cm para homens e ≥ 88 cm para mulheres, IDF: pontos de corte dependem da etnia. Para a maior parte da população ocidental, os valores adotados foram ≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres). Para a AHA/NHLBI, a presença de três dos cinco critérios define síndrome metabólica. Para a IDF, há exigência de circunferência abdominal aumentada e pelo menos dois dos quatro critérios restantes. Em 2009, a IDF e AHA/NHLBI junto a outras organizações internacionais realizaram um encontro, o *“Harmonizing the metabolic syndrome: A Joint Interim Statement”* (JIS)

(ALBERTI, et al, 2009) tentando unir as definições vigentes. Após esse encontro, publicaram um novo critério de definição para síndrome metabólica: permaneceram os cinco critérios anteriores, assumindo os pontos de corte mais baixos adotados pela IDF para circunferência abdominal e ausência de critério obrigatório. O diagnóstico é feito pela presença de três dos cinco componentes do critério. Apesar dessa tentativa de unificação da definição de síndrome metabólica, o JIS e outros autores (KASSI, et al, 2011) reconheceram que a maior dificuldade na definição de síndrome metabólica é encontrar pontos de corte populacionais para a circunferência abdominal que traduzam obesidade central. Questiona-se, por exemplo, sobre a diferença de 14cm entre os pontos de corte de circunferência abdominal adotados para homens e mulheres, sugerindo que se possa deixar de diagnosticar homens com risco cardiometabólico elevado e o contrário ocorra com as mulheres (KASSI, et al, 2011). Em situações específicas, como nas pessoas vivendo com HIV, há dúvidas se os pontos de cortes adotados para a população geral são válidos para identificação de risco relacionado à obesidade central (FALUTZ, et al, 2014). Nesses indivíduos, por conta do risco de perda de gordura subcutânea, mesmo na vigência de acúmulo de gordura visceral, e circunferência abdominal pode não ter o poder de diagnosticar obesidade central. DE SOCIO, et al (2011) após análise de correlação da circunferência abdominal com IMC em 1522 pessoas vivendo com HIV, verificou que a circunferência abdominal 102 cm correspondeu a um índice de massa corporal (IMC) de $29,5\text{kg/m}^2$ nos homens, enquanto nas mulheres, a circunferência de 88cm correspondeu a IMC de $26,1\text{kg/m}^2$. Os autores do JIS sugerem que estudos sobre o melhor ponto de corte para circunferência abdominal sejam realizados a fim de identificar os valores que representem melhor a obesidade central de acordo com etnias e populações específicas (ALBERTI, et al, 2009). Esses dados corroboram com a necessidade de avaliação local do ponto

de corte de circunferência abdominal e na busca pela melhor definição de síndrome metabólica em populações com peculiaridades, como a de pessoas vivendo com HIV.

3- PERGUNTAS CONDUTORAS

1. Os fatores de risco para o desenvolvimento de lipoatrofia são os mesmos para o desenvolvimento do acúmulo de gordura corporal em pessoas vivendo com HIV usando terapia antirretroviral (TARV)?
2. Existe associação entre lipoatrofia ou acúmulo de gordura corporal e novos casos de síndrome metabólica de acordo com três critérios definidores em pessoas vivendo com HIV usando TARV?
3. Existe associação entre lipoatrofia ou acúmulo de gordura e o desenvolvimento dos componentes que fazem parte dos critérios definidores da síndrome metabólica em pessoas vivendo com HIV usando TARV?

4- OBJETIVOS

4.1.Geral

Identificar fatores de risco para lipoatrofia e acúmulo de gordura corporal e verificar suas associações com o desenvolvimento de SM de acordo com três critérios definidores e com o desenvolvimento de cada um dos cinco componentes que participam da definição de síndrome metabólica em pessoas vivendo com HIV/AIDS usando terapia antirretroviral em dois centros de referência de Pernambuco no período 2007 a 2012.

4.2. Específicos

1. Calcular a densidade de incidência de lipoatrofia e acúmulo de gordura corporal em indivíduos com HIV/AIDS usando terapia antirretroviral.
2. Verificar associação entre fatores relacionados à terapia antirretroviral (exposição atual e prévia a cada droga antirretroviral) e lipoatrofia e acúmulo de gordura corporal.
3. Verificar associação entre fatores relacionados à doença (valor de CD4, nadir de CD4, tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV) lipoatrofia e acúmulo de gordura corporal.
4. Verificar associação entre fatores relacionados ao indivíduo/ hábitos de vida (idade, sexo, índice de massa corporal, atividade física) e lipoatrofia e acúmulo de gordura corporal.
5. Verificar a associação entre comorbidades clínicas [hipertensão arterial (HAS), pré-hipertensão arterial, dislipidemia, pré-diabetes e diabetes (DM)] e lipoatrofia e acúmulo de gordura corporal.
6. Calcular a densidade de incidência de síndrome metabólica de acordo com os critérios da *American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI)*, da *International Diabetes Federation (IDF)* e do *Harmonizing metabolic syndrome - a Joint Interim Statment (JIS)* em pessoas vivendo com HIV/AIDS usando terapia antirretroviral.
7. Verificar associação entre lipoatrofia e acúmulo de gordura corporal e síndrome metabólica pelos critérios de definição da AHA/NHLBI, IDF e JIS em pessoas vivendo com HIV/AIDS usando terapia antirretroviral.

8. Verificar a associação entre lipoatrofia e acúmulo de gordura corporal e desenvolvimento de cada um dos cinco componentes que participam dos critérios definidores da síndrome metabólica (circunferência abdominal, HAS, hiperglicemia, hipertrigliceridemia e HDL baixo).

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectiva, aberta, onde foram incluídas pessoas vivendo com HIV/AIDS usando terapia antirretroviral.

Optou-se por este desenho de estudo pela sua adequação para avaliar associação entre fatores de risco para um dado desfecho, a exemplo das coortes para avaliação de fatores de risco para lipoatrofia e acúmulo de gordura corporal. Além disso, os estudos de coorte são uma ferramenta importante quando se deseja avaliar vários desfechos para uma mesma exposição, a exemplo das coortes para avaliar associação de lipoatrofia e acúmulo de gordura corporal com síndrome metabólica pelos critérios AHA/NHLBI, IDF e JIS e com cada um dos componentes participantes dos critérios definidores de síndrome metabólica.

5.2. Local do estudo

O estudo foi realizado em dois centros de referência para doenças infecto-parasitárias da cidade do Recife – Hospital Universitário Oswaldo Cruz e Hospital Correia Picano – onde se concentram mais da metade do atendimento voltados para pessoas vivendo com HIV/AIDS em Pernambuco.

5.3. População do estudo

A população do estudo foi composta por indivíduos acompanhados nos ambulatórios de HIV/AIDS de um dos dois centros que participam do estudo. Foram considerados critérios de inclusão a infecção pelo HIV e o uso de terapia antirretroviral. Foram considerados critérios de exclusão, a presença de doença avançada (AIDS), caracterizada pela presença de doença definidora de aids (CDC e/ou Caracas – Rio) no momento da seleção ou nos três meses que antecederem a entrada no estudo e uso de corticosteróide crônico, caracterizado por uso de prednisona ou equivalente, em qualquer dose, por um período mínimo de 90 dias, nos seis meses que antecederem a entrada na pesquisa. Para as coortes de fatores de risco para LA e AGC, também foi considerado critério de exclusão a presença de LA e AGC, respectivamente, na avaliação inicial do estudo. Para as coortes de associação de LA e AGC com síndrome metabólica, foram excluídos os indivíduos com síndrome metabólica na avaliação inicial. Os indivíduos com um ou dois dos cinco critérios definidores de síndrome metabólica entraram na coorte. Para a coorte de associação de LA e AGC com cada um dos componentes da síndrome metabólica, foram excluídos os indivíduos que já apresentasse o componente em estudo na avaliação inicial do estudo.

5.4. Categorização das variáveis

5.4.1- Variáveis dependentes

Para coortes de fatores de risco para lipoatrofia e acúmulo de gordura corporal

A redistribuição de gordura corporal foi constatada por auto-referência através de questionário específico e padronizado aplicado por equipe de entrevistadores treinados para

tal fim. Esse questionário contém dez perguntas sobre alterações na gordura corporal, sendo uma geral e as outras específicas para cada área do corpo.

Lipoatrofia (LA): Lipoatrofia foi categorizada como presente e ausente. Foi considerada presente nos indivíduos que responderam “sim” para a questão geral e “sim” para pelo menos uma das questões que abordaram a perda do tecido adiposo em um dos seguintes locais investigados: face, braços, pernas, nádegas e proeminência de vasos sanguíneos nos braços ou pernas. Também deveriam ter respondido “não” para todas as questões que abordavam ganho de gordura corporal.

Acúmulo de gordura corporal (AGC): AGC foi categorizado como presente e ausente. Foi considerado presente nos indivíduos que responderam “sim” para a questão geral e “sim” para pelo menos uma das questões que abordaram o aumento da quantidade de tecido adiposo em pelo menos uma das seguintes partes do corpo: abdômen, mamas e região dorso-cervical posterior, associado ou não a diminuição de gordura subcutânea nas extremidades.

Para coortes de associação de LA e AGC com SM:

Síndrome metabólica: Síndrome metabólica foi categorizada como presente e ausente de acordo com os seguintes critérios:

- Pelos critérios adotados pela AHA/NHLBI (STONE; BILEK; ROSENBAUM, 2005), SM foi considerada presente se o indivíduo apresentasse de pelo menos três dos seguintes critérios:

1. Circunferência abdominal ≥ 102 cm para os homens e > 88 cm para as mulheres.
2. Glicemia sérica de jejum ≥ 100 mg/dl ou uso de hipoglicemiantes.
3. PAS ≥ 130 e/ou PAD ≥ 85 ou uso de anti-hipertensivos.

4. Triglicerídeo de jejum $\geq 150\text{mg/dl}$ ou uso de hipolipemiantes.
5. Colesterol HDL (*high density lipoprotein*) $< 40\text{mg/dl}$ para os homens e $< 50\text{mg/dl}$ para as mulheres.

- Pelos critérios adotados pela IDF (IDF 2006), SM foi considerada presente se o indivíduo apresentasse o critério obrigatório e pelo menos dois dos demais critérios:

1. Critério obrigatório: Circunferência abdominal ≥ 94 cm para os homens e > 80 cm para as mulheres.
2. Glicemia sérica de jejum $\geq 100\text{mg/dl}$ ou uso de hipoglicemiantes.
3. PAS ≥ 130 e/ou PAD ≥ 85 ou uso de anti-hipertensivos.
4. Triglicerídeo de jejum $\geq 150\text{mg/dl}$ ou uso de hipolipemiantes.
5. Colesterol HDL (*high density lipoprotein*) $< 40\text{mg/dl}$ para os homens e $< 50\text{mg/dl}$ para as mulheres.

- Pelos critérios adotados pelo JIS, síndrome metabólica foi considerada presente se o indivíduo apresentasse de pelo menos três dos seguintes critérios:

1. Circunferência abdominal ≥ 94 cm para os homens e > 80 cm para as mulheres.
2. Glicemia sérica de jejum $\geq 100\text{mg/dl}$ ou uso de hipoglicemiantes.
3. PAS ≥ 130 e/ou PAD ≥ 85 ou uso de anti-hipertensivos.
4. Triglicerídeo de jejum $\geq 150\text{mg/dl}$ ou uso de hipolipemiantes.
5. Colesterol HDL (*high density lipoprotein*) $< 40\text{mg/dl}$ para os homens e $< 50\text{mg/dl}$ para as mulheres.

Para coortes de associação de LA e AGC com os componentes que participam da definição de SM:

- Circunferência abdominal (CA) elevada: Categorizada como presente e ausente. De acordo com os critérios da AHA/NHLBI, foi considerada presente se ≥ 102 cm para homens e ≥ 88 cm para mulheres. De acordo com os critérios da IDF e JIS, foi considerada presente se ≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres.
- Hipertensão arterial (HAS): Categorizada como presente e ausente. Considerada presente se PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg ou uso de anti-hipertensivos.
- Hiperglicemia ou diabetes: Categorizada como presente e ausente. Considerada presente se GJ ≥ 100 mg/dl ou uso de hipoglicemiantes.
- Hipertrigliceridemia: Categorizada como presente e ausente. Considerada presente se TG > 150 mg/dl ou uso de hipolipemiantes.
- HDL baixo: Categorizada como presente e ausente. Considerado presente se HDL < 40 mg/dl em homens e 50mg/dl em mulheres.

5.4.2 - Variáveis independentes:

Para coortes de fatores de risco para lipoatrofia e acúmulo de gordura corporal:

As variáveis independentes que foram avaliadas nessas coortes estão descritas nos quadros 1, 2, 3 e 4.

Quadro 1. Variáveis independentes relacionadas ao indivíduo.

Variável	Operacionalização	Categorização
Idade	Variável temporal, quantitativa contínua, podendo ser categorizada também como variável quantitativa descontínua, através da utilização de categoria de faixas etárias pré-definidas. Foi considerada a idade em anos completos obtidos em registro hospitalar (cartão de ambulatório ou prontuário) ou em documentos oficiais (certidões de nascimento ou casamento, registro de identidade, etc.) ou referidas pelo próprio indivíduo.	< 40 anos ≥ 40 anos
Sexo	Foi considerado o sexo biológico, de acordo com o registro de informações dos serviços onde os participantes são cadastrados ou documento oficial.	Masculino Feminino
IMC (Kg/m ²)	Foi definido como a razão entre o peso em quilos e o quadrado da altura em metros, e classificados de acordo com a Organização mundial de saúde (OMS), em: Magro Normal Elevado	< 18,5 18,5 – 24,9 > 24,9
Atividade Física	Atividade física foi avaliada e quantificada de acordo com o questionário “IPAQ” simplificado (incluso no questionário – apêndice 1), e categorizada conforme a intensidade.	Sedentário Ativo

Quadro 2: Variáveis independentes – comorbidades clínicas

Variável	Operacionalização	Categorização
HAS (hipertensão arterial sistêmica)	Foi aferida em cada entrevista no início e no final da avaliação com esfigmomanômetro. Foi calculada a média aritmética das duas aferições. O uso de medicações anti-hipertensivas foi referido pelo paciente. Foi considerada hipertensão os seguintes parâmetros: PAS $\geq$ 140mmHg ou PAD $\geq$ 90 mmHg ou uso de anti-hipertensivos	Presente Ausente
Pré-HAS	Foi aferida em cada entrevista no início e no final da avaliação com esfigmomanômetro. Foi calculada a média aritmética das duas aferições. O uso de medicações anti-hipertensivas foi referido pelo paciente. Foi considerada hipertensão os seguintes parâmetros: PAS $\geq$ 130mmHg ou PAD $\geq$ 85 mmHg.	Presente Ausente
Colesterol HDL (High Density Lipoprotein)	Foram adotados os valores sugeridos pelo protocolo do NCEP ATP III, que caracteriza o baixo nível de colesterol HDL em 50mg/dL para mulheres e em 40 mg/dL para homens. (GRUNDY, et al, 2005). O nível de colesterol HDL foi mensurado na entrada da coorte e nas visitas subseqüentes, com recategorização dos indivíduos em cada momento da pesquisa.	Normal Baixo
Colesterol LDL (Low Density Lipoprotein)	Foram adotados os valores sugeridos pelo protocolo do NCEP ATP III, que caracteriza o nível elevado de colesterol LDL em 100mg/dL para indivíduos de alto risco para DCV. (GRUNDY, et al, 2005). O nível de colesterol LDL foi calculado na entrada da coorte e nas visitas subseqüentes, com recategorização dos indivíduos em cada momento da pesquisa.	Normal Elevado
Triglicerídeos	Foram adotados os valores sugeridos pelo protocolo pelo NCEP ATP III, que caracteriza o nível elevado de triglicerídeos em 150 mg/dL. (GRUNDY, et al, 2005). Os níveis de triglicerídeos foram mensurados na entrada da coorte e nas visitas subseqüentes, com recategorização dos indivíduos em cada momento da pesquisa.	Normal Elevado
Colesterol Total (CT)	Foram adotados os valores sugeridos pelo protocolo do NCEP ATP III, que caracteriza o nível de colesterol elevado em 200 mg/dL. (GRUNDY, et al, 2005). O nível de colesterol total foi mensurado na entrada da coorte e nas visitas subseqüentes, com recategorização dos indivíduos em cada momento da pesquisa.	Normal Elevado
Glicemia de Jejum	Foram adotados os valores sugeridos pelo protocolo da <i>American Diabetes Association</i> (2013), que classifica como normal a glicemia de jejum menor que 100mg/dl, glicemia de jejum alterada quando estiver entre 100 e 125mg/dL, e diabetes mellitus, se glicemia de jejum acima de 125mg/dL. O nível de glicemia de jejum foi mensurado na entrada da coorte e nas visitas subseqüentes, com recategorização dos indivíduos em cada momento da pesquisa.	- Normal - Glicemia de jejum alterada - Diabetes Mellitus
Pré-diabetes	Foi considerado presente valores de GJ $\geq$ 100mm/dl e < 126mg/dl	Presente Ausente

Quadro 3: Variáveis independentes relacionadas à Infecção pelo HIV

Variável	Operacionalização	Categorização
Valor de CD4	O valor de CD4 usado foi o valor referente ao CD4 mais recente dos últimos quatro meses que antecederam a entrevista. Esta informação será obtida no prontuário médico ou por coleta sanguínea específica, requerida pelo pesquisador.	$< 350 \text{ cel/mm}^3$ $\geq 350 \text{ cél/mm}^3$
Nadir de CD4	O nadir de CD4 foi o valor mais baixo de CD4 já mensurado até a data de entrada do indivíduo na coorte. Esta informação foi obtida no prontuário médico, durante o preenchimento da ficha de coleta.	$0-50 \text{ cél/mm}^3$ $>50 \text{ cél/mm}^3$

Quadro 4. Variáveis independentes relacionadas à terapia antirretroviral.

Variável	Operacionalização	Categorização
Uso atual de ARV específicos	Foi considerado usuário o indivíduo que estivesse usando as drogas antirretrovirais específicas no período da entrevista. Estes dados foram obtidos através de busca ativa nos prontuários. As drogas que serão avaliadas serão aquelas disponíveis no programa de distribuição de ARV do sistema único de saúde, listadas na coluna de categorização ao lado.	Abacavir (Sim e não) Amprenavir (Sim e não) Atazanavir (Sim e não) Atazanavir/r (Sim e não) Efavirenz (Sim e não) Eforvutida (Sim e não) Estavudina (Sim e não) Indinavir (Sim e não) Lamivudina (Sim e não) Lopinavir/r (Sim e não) Nelfinavir (Sim e não) Nevirapina (Sim e não) Ritonavir (Sim e não) Saquinavir (Sim e não) Saquinavir /r (Sim e não) Tenofovir (Sim e não) Zidovudina (Sim e não) Maraviroc (sim e não)
Uso em algum momento de ARV específico	Foi considerado usuário o indivíduo que tenha usado em algum momento do tratamento, as drogas antirretrovirais específicas. Estes dados foram obtidos através de busca ativa nos prontuários. As drogas que serão avaliadas serão aquelas disponíveis no programa de distribuição de ARV do sistema único de saúde, listadas na coluna de categorização ao lado.	As mesmas acima.

Para coortes de associação de LA e AGC com SM e cada componente da SM:

Nessas coortes, lipoatrofia e acúmulo de gordura corporal foram consideradas variáveis independentes e categorizadas como presente ou ausente, de acordo com a descrição já realizada.

Foram considerados fatores de confusão idade, sexo, sedentarismo, tabagismo, IMC, CT elevado, LDL elevado, valores de CD4, nadir de CD4 e uso atual e em algum momento da vida de ARV. Tabagismo foi categorizado com “fumante”, se o participante referisse fumar no momento da entrevista e “ex-fumante”, se referisse já ter fumado e parado no momento da entrevista e “não fumante”, se negasse tabagismo ao longo da vida. As demais variáveis já foram descritas anteriormente.

5.5 Operacionalização da pesquisa**5.5.1 Métodos de coleta e processamento de dados**

Todos os pacientes atendidos nos ambulatórios dos serviços envolvidos na pesquisa foram convidados a participar da pesquisa e a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. Entrevistadores treinados coletaram as informações diretamente com os participantes em questionário próprio, padronizado (apêndice 1) e imediatamente após realizaram as aferições antropométricas (pressão arterial foi aferida no início e fim da entrevista). As informações secundárias foram transcritas dos prontuários médicos para ficha específica (apêndice 2) por equipe previamente treinada, distinta da equipe de entrevistadores.

Após, os participantes que estivessem de jejum, foram solicitados a retornarem num prazo de 30 dias para coleta de sangue após jejum de 12h.

Em cada uma das unidades envolvidas no estudo havia um coordenador de campo de nível superior responsável, após treinamento adequado, por explicar ao paciente os objetivos da investigação e obter consentimento para participação na pesquisa. A colaboração desses técnicos permitiu que não fossem quebrados os procedimentos habituais dos serviços, pela inclusão de elementos externos aos mesmos. Também facilitou a obtenção de informação dos pacientes, por se tratarem de pessoas já integradas ao atendimento e conhecedoras dos códigos sociais locais.

Coube ao supervisor do trabalho de campo visitar todas as Unidades de referência pelo menos três vezes por semana para avaliar e instruir as atividades desenvolvidas. Os questionários foram revisados e repassados ao digitador, que introduziu os dados em banco de dados próprio utilizando o programa FQL (Microsoft) em formato de Excel (Windows XP – Office 2000).

5.5.2 Seguimento da coorte

Após a avaliação inicial, os participantes foram solicitados a retornarem ao serviço de origem semestralmente. Se esse retorno não aconteceu no tempo estipulado, busca ativa através de contato telefônico e abordagem direta dentro do serviço de saúde. Nas visitas de retorno foram aplicados questionários simplificados, realizadas medidas antropométricas e coletada nova amostra sanguínea para exames laboratoriais (glicemia de jejum, insulinemia de jejum, colesterol total, colesterol HDL, triglicerídeos, carga viral e CD4).

O seguimento feito a cada seis meses em média, o que permitiu a avaliação de um mesmo indivíduo em até quatro momentos diferentes naqueles que foram acompanhados pela

coorte desde o início da pesquisa. Todos os indivíduos que retornaram pelo menos uma vez entraram na análise dessa coorte.

5.6 Considerações éticas

Este estudo está ligado a um grupo de pesquisa em HIV/AIDS do estado de Pernambuco (*Cohort AIDS-PE Study Group*). Faz parte de uma coorte que seguirá os participantes por 18 meses para avaliar os distúrbios metabólicos associados à infecção pelo HIV e sua terapia, denominado **“Investigação prospectiva sobre lipodistrofia e alterações metabólicas (síndrome metabólica e perda de massa óssea) como efeito adverso da terapia antirretroviral em adultos, adolescentes e crianças com HIV/AIDS no estado de Pernambuco com avaliação não invasiva de dano vascular e estudo do polimorfismo genético associado à resistência à insulina”**, coordenada pelo Dr. Demócrito de Barros Miranda Filho.

O estudo segue os princípios da bioética e todos os pesquisadores se comprometem a cumprir as normas vigentes do Conselho Nacional de Saúde, em especial, das resoluções 196/96, 251/97 e 292/99. O sigilo absoluto das respostas foi assegurado a todos os participantes. Foi assegurada a garantia de atendimento e seguimento de todos os pacientes independente da sua aceitação em participar do estudo.

Os pacientes foram beneficiados diretamente no caso de detecção de alguma alteração ou doença a partir dos exames relacionados com a pesquisa. Os resultados positivos foram imediatamente comunicados aos médicos assistentes que tiveram acesso a todos os exames solicitados pelos pesquisadores. Isso favoreceu a intervenção precoce, quando necessária.

O projeto foi devidamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Pernambuco (declaração/protocolo de recebimento em anexo – anexo 2). O Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) lido e assinado por cada

participante e testemunhas (apêndice 3) continha todas as implicações, possíveis riscos e benefícios que pudessem advir da adesão ao estudo. Cópias das cartas de anuência dos diretores das duas instituições que participaram da pesquisa estão em anexo (anexos 3 e 4).

5.7 Análise estatística

5.7.1 Para as coortes que avaliaram fatores associados a LA e AGC:

Foram calculadas as densidades de incidência e intervalos de confiança de LA e AGC.

Médias e proporções foram usadas para descrever as características gerais da população. Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a probabilidade de sobrevida e o tempo mediano de sobrevida até o desfecho. Teste de Log-rank foi usado para comparar as curvas de sobrevida. O modelo de Cox foi utilizado para estimar *hazard ratio* (HR) para LA e AGC, separadamente. A proporcionalidade do HR foi confirmada usando teste analítico e gráfico pela análise dos resíduos de Schoenfeld. As variáveis não proporcionais não entraram na análise multivariada. As variáveis que mostraram associação com LA/AGC com valor de $p < 0,2$ na análise univariada foram introduzidas no primeiro passo da análise multivariada.

Análise multivariada foi realizada em dois passos. Primeiro foi feita análise das variáveis em blocos (bloco 1- todas as variáveis exceto as relacionadas à terapia antirretroviral e bloco 2 – variáveis relacionadas ao uso de antirretrovirais). E após, uma análise final (bloco 1 e 2), com as variáveis selecionadas no primeiro passo. Os modelos finais para LA e AGC respeitaram o pressuposto de proporcionalidade requerido para análise por regressão de Cox.

5.7.2 Para as coortes que avaliaram a associação entre LA e AGC e SM:

Para análise da associação de LA e AGC com síndrome metabólica, foi criada uma variável com três categorias: ausência de lipodistrofia, lipoatrofia e acúmulo de gordura corporal.

Foram calculadas as densidades de incidência e intervalo de confiança (IC) de SM para os três critérios adotados.

Foram usadas médias e proporções para descrever as características gerais da população estudada. Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a probabilidade de sobrevida e o tempo mediano de sobrevida até o desfecho. Teste de Log-rank foi usado para comparar as curvas de sobrevida. O modelo de regressão de Cox, ajustado para fatores de confundimento, foi utilizado para obter hazard ratio (HR) para SM de acordo com as três definições e para cada um dos componentes que participam dos critérios definidores de SM. Foi realizada análise univariada. As variáveis que mostraram associação com SM com valor de $p < 0,2$ na análise univariada foram introduzidas no primeiro passo da análise multivariada.

Análise multivariada para SM foi realizada em dois passos. Primeiro foi feita análise das variáveis em blocos (bloco 1- lipodistrofia ajustada todas as demais variáveis, exceto as relacionadas ao uso de ARV e bloco 2 – lipodistrofia ajustada pelas variáveis relacionadas ao uso de ARV). E após, uma análise final (bloco 1 e 2), com as variáveis selecionadas no primeiro passo. A proporcionalidade do HR foi confirmada usando teste analítico e gráfico pela análise dos resíduos de Schoenfeld. As variáveis não proporcionais não entraram na análise multivariada. As análises multivariadas feitas para cada componente da SM foi realizada em um

único passo, não se ajustando por variáveis relacionadas à TARV. Os modelos finais para SM (AHA/NHLBI, IDF e JIS) e para cada componente da SM respeitaram o pressuposto de proporcionalidade requerido para análise por regressão de Cox.

Os dados foram digitados em dupla entrada e armazenados em banco exclusivo, utilizando o programa SQL Server 2000 (Microsoft) e Genexus (Version 7.5, Artech Consultores). A análise estatística foi feita usando o programa Stata 9.0. Para todas as comparações, um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

6. RESULTADOS

6.1. ARTIGO 1

LIPODISTROFIA ASSOCIADA AO HIV: LIPOATROFIA E ACÚMULO DE GORDURA CORPORAL ESTÃO ASSOCIADOS AOS MESMOS FATORES?

Gelenske, T.¹

AFILIAÇÕES

1. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. (IMIP). Rua dos Coelhos, 300 Boa Vista - Recife - PE - Brasil. CEP 50070-550.

Endereço para correspondência: Thais Gelenske. Rua Tito Rosas. Número 152, apartamento 701. Bairro: Parnamirim. Recife, Pernambuco, Brasil. CEP 52060050. Telefone: 94520780.

Fax number:

e-mail: thais.gelenske@gmail.com

LIPODISTROFIA ASSOCIADA AO HIV: LIPOATROFIA E ACÚMULO DE GORDURA CORPORAL ESTÃO ASSOCIADOS AOS MESMOS FATORES?

Gelenske, T.

RESUMO

Introdução: Lipodistrofia (LD) é um problema freqüente em pessoas vivendo com HIV (PVHIV). Ainda há dúvidas se lipoatrofia (LA) e acúmulo de gordura corporal (AGC) são espectros da LD ou doenças distintas.

Objetivos: Determinar as taxas de incidência e fatores associados com LA e AGC em PVHIV usando terapia antirretroviral na Coorte AIDS-PE (2007-2012).

Metodologia: Foram calculadas as taxas de incidência de LA e AGC (auto-referidos, após responder questionário padronizado). Foi realizada análise univariada e multivariada com modelo de Cox para estimar hazard ratio (HR), intervalo de confiança 95% (IC95%) e valor de *p* dos fatores associados.

Resultados: Encontramos incidência de LA de 19,3(17,3-21,5)/100pessoas-ano e de AGC 34(31,4–28,1)/100pessoas-ano. Após ajuste, permaneceram associados com LA: Diagnóstico de HIV > 5 anos (HR:1,3; IC95%: 1,01-1,6; *p*0,04), CD4>350células/ml (HR:1,3; IC95%: 1,1-1,7; *p*0,01), IMC $\geq$ 25kg/m² (HR:0,5; IC95%:0,4-0,7; *p*<0,001), uso atual de atazanavir (HR:0,7; IC95%:0,5-0,9; *p*0,02). Uso de ritonavir apresentou *p* limítrofe (HR: 1,8; IC95%:1,0-3,7; *p*0,07). Permaneceram associados com AGC: Sexo feminino (HR:0,7; IC95%:1,1-1,7; *p*0,01), IMC $\geq$ 25kg/m² (HR:1,5; IC95%:1,2-1,9; *p*<0,001), pré-diabetes (HR:1,3; IC95%:1,03-1,8; *p*0,03), TG $\geq$ 150mg/dL (HR:1,3; IC95%:1,1-1,7; *p*0,01), idade>40 anos (HR:0,7; IC95%:0,6-0,9; *p*0,01), uso em algum momento de lopinavir/ritonavir (HR:0,7; IC95%:0,6-0,9; *p*0,02) e de efavirenz (HR:0,8; IC95%:0,6-0,98; *p*0,04).

Conclusão: Em nossa coorte, fatores relacionados à infecção pelo HIV associaram-se com desenvolvimento de LA enquanto fatores relacionados à resistência insulínica associaram-se com AGC. Não encontramos fatores associados semelhantes para LA e AGC.

Palavras chaves: Lipodistrofia associada ao HIV, Lipoatrofia, acúmulo de gordura corporal, HIV.

ABSTRACT:

Background: Lipodystrophy (LD) is a frequent clinical problem in people living with HIV (PLHIV). There are still doubts whether lipoatrophy (LA) and body fat accumulation (BFA) are different complaints LD or distinct diseases.

Objective: To determine the incidence and associated factors for LA and BFA in PLHIV using antiretroviral therapy in Cohort AIDS-PE (2007-2012).

Methodology: study population was evaluated for incidence of LA and BFA (self-reported by answer a standardized questionnaire). Cox model univariate and multivariate were performed to estimate Hazard ratio (HR), Confidence Interval (CI95%) and p value of associated factors.

Results: We followed-up 1285 PLHIV (1701persons-year) by mean 1.3 year in LA cohort and 973 PLHIV (1179persons-year) by mean 1.2 year in BFA cohort. We found a LA incidence of 19.3(17.3-21.5)/100persons-year and BFA incidence of 34(31.4–28.1)/100persons-year. After adjustment, were significantly associated with LA: time of HIV diagnosis > 5 years (HR:1.3; CI95%: 1.01-1.6; p0.04), CD4>350cels/ml (HR:1.3; CI95%: 1.1-1.7; p0.01), BMI $\geq$ 25kg/m² (HR:0.5; CI95%:0.4-0.7; p<0.001), current use of atazanavir (HR:0.7; CI95%:0.5-0.9; p0.02). The p value for current use of ritonavir was almost significant (HR: 1.8; CI95%:1.0-3.7; p0.07). After adjustment, were significantly associated with BFA: female sex (HR:0.7; CI95%:1.1-1.7; p0.01), BMI $\geq$ 25kg/m² (HR:1.5; CI95%:1.2-1.9; p<0.001), pre-diabetes (HR:1.3; CI95%:1.03-1.8; p0.03), TG>150mg/dL (HR:1.3; CI95%:1.1-1.7; p0.01), age>40years (HR:0.7; CI95%:0.6-0.9; p0.01), ever use of lopinavir/ritonavir (HR:0.7; CI95%:0.6-0.9; p0.02) and efavirenz (HR:0.8; CI95%:0.6-0.98; p0.04).

Conclusions: In our cohort, factors related to HIV infection were associated with LA while factors related to insulin resistance were associated with BLA. We have not found associated factors similar to LA and BFA.

Key words: HIV associated lipodystrophy, Lipoatrophy, Body fat accumulation, HIV infection.

INTRODUÇÃO

Lipodistrofia (LD) é uma desordem clínica presente em cerca de 50% dos indivíduos infectados pelo HIV (1). É caracterizada por perda de gordura (lipoatrofia) de face, membros e glúteos e/ou acúmulo de gordura em abdômen, região dorsocervical e mamas, podendo associar-se com alterações do metabolismo lipídico (2) e glicídico (3,4). Tem sido considerada como fator estigmatizante da infecção pelo HIV (5,6), com prejuízo da qualidade de vida (7) e menor adesão terapêutica (8).

Foi descrita pela primeira vez como uma síndrome associada ao uso de inibidores de protease (IP) (9). Posteriormente, estudos mostraram associação de LD com uso de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) (10, 11), fatores individuais (11), relacionados à doença (12) e mais recentemente, com predisposição genética,(13, 14). Atualmente, questiona-se se lipoatrofia (LA) e o acúmulo de gordura corporal (AGC) fazem parte da mesma doença. Em uma revisão da literatura, Lichtenstein (15) enfatizou o achado de alguns estudos que encontraram fatores associados com LA diferentes daqueles associados com AGC, levantando a hipótese de se tratarem de doenças diferentes.

O presente estudo avalia os fatores associados ao desenvolvimento de LA e AGC em uma coorte de pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHIV) usando TARV no estado de Pernambuco, Brasil.

METODOLOGIA

Desenho de estudo, cenário e população.

Coorte aberta, prospectiva, vinculada à *Cohort AIDS-PE*, acompanhada pelo “*Cohort AIDS-PE Study Group*”

Estabelecida desde Junho de 2007, a “*Cohort AIDS-PE*” é uma coorte prospectiva que tem coletado informações sociodemográficas e clínicas de mais de 2300 pacientes com HIV/AIDS de ambos os sexos, atendidos em dois centros de referencia para tratamento de HIV/AIDS em Recife, Pernambuco, Brasil.

Após assinatura de consentimento livre e esclarecido, os participantes responderam a um questionário e tiveram pressão arterial e medidas antropométricas aferidas por uma equipe treinada.

Amostra sanguínea foi coletada após jejum de 12h, para dosagem de CD4 (Becton Dickinson – FACS Calibur three color flow cytometer), colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos (TG) e glicemia de jejum (GJ) (método enzimático, Cobas Mira – Roche). O valor da lipoproteína de baixa densidade (LDL) foi calculado de acordo com a equação de Friedewald(16).

Os participantes solicitados a retornarem ao centro de pesquisa para nova avaliação em intervalos de no mínimo seis meses entre as visitas.

Informações sobre TARV, doenças relacionadas ao HIV e valores de CD4 foram obtidas nos prontuários médicos e transcritas em formulários específicos na avaliação basal e a cada retorno.

Nesse estudo, foram incluídas pessoas vivendo com HIV/AIDS usando TARV atendidas ambulatorialmente entre 2007 e 2012. Foram excluídos os indivíduos que apresentaram doença relacionada à AIDS nos três meses anteriores às entrevistas e os usuários crônicos de corticosteróides (prednisona 5mg por dia ou equivalente, por um período de 90 dias) nos seis meses anteriores às entrevistas.

Caracterização de alterações na distribuição de gordura corporal

Os diagnósticos de LA e AGC foram auto-referidos, com informações obtidas por questionário específico e padronizado. Os participantes responderam a dez questões acerca de alterações na distribuição da gordura corporal, sendo uma geral e as outras específicas (disponível com autor). Esse instrumento foi descrito em estudo publicado anteriormente pelo grupo (10).

LA foi considerada presente se o paciente respondeu “sim” para a questão geral, e “sim” para pelo menos uma das questões sobre perda de gordura em braços, pernas, face, glúteos ou

aumento dos vasos de braços e pernas, e “não” para todas as questões referentes a ganho de gordura.

AGC foi considerado presente se o paciente respondeu “sim” para a questão geral e “sim” para pelo menos uma das questões sobre ganho de gordura em abdômen, região dorsocervical e mamas, podendo ou não ter lipoatrofia associada.

Variáveis de exposição

Foram consideradas as seguintes variáveis: biológicas (sexo e idade), hábitos de vida (tabagismo, atividade física), comorbidades clínicas [hipertensão (HAS), pré-hipertensão (pré-HAS), índice de massa corporal (IMC) e pré-diabetes], laboratoriais (CT, HDL, LDL, TG, GJ), relacionadas à doença (CD4, nadir de CD4, tempo de diagnóstico do HIV), relacionadas à TARV [uso atual de IP e antirretrovirais (ARV) específicos e uso em algum momento do tratamento de ARV específicos].

Para avaliação de grau de atividade, foi utilizado o questionário IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) simplificado (17). Os indivíduos foram considerados sedentários se classificados como inativos (se MET < 600), ou ativos (se MET > 600). HAS foi considerada presente se PAS > 140mmHg ou PAD > 90 mmHg ou uso de hipotensores orais; pré-HAS foi considerada presente se PAS > 130mmHg ou PAD > 85mmHg. Pré-diabetes foi considerada presente se GJ > 100 e < 126mg/dl. Tempo de diagnóstico foi referido pelo participante e confirmado no prontuário médico, categorizado com <5 anos e >5 anos. As informações sobre a TARV foram retiradas do prontuário médico. Foi considerado “uso atual” se na data da entrevista estivessem presentes no esquema de TARV vigente. Também foi considerado “uso em algum momento”, de acordo com registro de exposição aos ARV no histórico médico.

Análise estatística

Médias e proporções foram usadas para descrever as características gerais da população. Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a probabilidade de sobrevida e o tempo

mediano de sobrevida até o desfecho. Teste de Log-rank foi usado para comparar as curvas de sobrevida. O modelo de Cox foi utilizado para estimar hazard ratio (HR) para LA e AGC, separadamente. A proporcionalidade do HR foi confirmada usando teste analítico e gráfico pela análise dos resíduos de Schoenfeld. As variáveis não proporcionais não entraram na análise multivariada. As variáveis que mostraram associação com LA/AGC com valor de $p < 0,2$ na análise univariada foram introduzidas no primeiro passo da análise multivariada.

Análise multivariada foi realizada em dois passos. Primeiro foi feita análise das variáveis em blocos (bloco 1- todas as variáveis exceto as relacionadas à TARV e bloco 2 – variáveis relacionadas ao uso de ARV). E após, uma análise final (bloco 1 e 2), com as variáveis selecionadas no primeiro passo. Os modelos finais para LA e AGC respeitaram o pressuposto de proporcionalidade requerido para análise por regressão de Cox. Os dados foram digitados em dupla entrada e armazenados em banco exclusivo, utilizando o programa SQL Server 2000 (Microsoft) e Genexus (Version 7.5, Artech Consultores). A análise estatística foi feita usando o programa Stata 9.0. Para todas as comparações, um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

RESULTADOS

Dos 1889 indivíduos elegíveis, 163 foram excluídos por presença de doença oportunista, 65 por uso crônico de corticosteróide, 80 por não retornarem à visita subsequente e 15 por não ter informação sobre alterações corporais na visita basal. Na avaliação inicial, 258 tinham LA e 593 tinham AGC e foram excluídos das coortes de LA e AGC, respectivamente.

Na coorte de LA, foram analisados 1285 indivíduos (1701 pessoas-ano), com taxa de incidência de 19,3 (17,3-21,5)/100 pessoas-ano, tempo médio de seguimento de 1,3 anos e tempo máximo de 3,9 anos.

Na coorte de AGC, foram analisados 973 indivíduos (1179 pessoas-ano), com taxa de incidência de 34,6 (31,4–28,1)/100 pessoas-ano, tempo médio de seguimento de 1,2 anos e tempo máximo de 3,7 anos.

COORTE DE LIPOATROFIA

Características Gerais

A **tabela 1** contém as características gerais na avaliação basal das coortes de LA e AGC. Na coorte de LA, a média de idade foi 40 anos e a razão por sexo foi 1,5homens: 1mulher. Dois terços dos indivíduos eram sedentários, e mais da metade fumou em algum momento da vida. A maioria dos participantes (84,1%) apresentava CD4 > 200 células/ml. Cerca de 30% dos participantes eram hipertensos, 84% tinham dislipidemia (CT > 200mg/dL, e/ ou HDL baixo, e/ ou TG > 150mg/dl) e 21% tinham pré-diabetes ou diabetes mellitus (DM).

Fatores associados à lipoatrofia

A **tabela 2** mostra a análise univariada pelo modelo de Cox. Sexo masculino, baixo peso, CD4 <350células/ml, tempo de diagnóstico >5 anos e uso atual de efavirenz (EFZ) apresentaram associação com o desenvolvimento de LA. Sobrepeso/obesidade, CT e LDL elevados associaram-se a um menor risco para LA. Indivíduos em uso atual de EFZ ou de atazanavir (ATV) tiveram menor risco de apresentar LA do que os que não estavam usando esses ARV.

A **tabela 3** mostra o modelo final de análise multivariada por regressão de Cox para LA e AGC. Na coorte de LA, permaneceram associados com o desenvolvimento de LA o tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV >5 anos e valores de CD4 < 350 células. O uso atual de ritonavir apresentou associação com desenvolvimento de LA, com valor p limítrofe (p: 0,07). Sobrepeso/obesidade e o uso atual de ATV permaneceram associados com menor risco para LA.

COORTE DE ACÚMULO DE GORDURA CORPORAL

Características gerais

Na coorte de AGC, a média de idade foi 40 anos e a razão por sexo foi 1,9 homens: 1 mulher. As proporções de participantes sedentários e de tabagistas e ex-tabagistas foram

semelhantes às da coorte de LA. A maioria dos participantes (80%) tinha CD4 >200 células/ml. Na avaliação basal, 28% dos participantes eram hipertensos, 20% tinham pré-diabetes ou DM e 82% dislipidemia.

Fatores associados ao acúmulo de gordura corporal

A **tabela 4** mostra os resultados da análise univariada da coorte de AGC. As variáveis que apresentaram associação com desenvolvimento de AGC foram sexo feminino, sobrepeso/obesidade, HAS, pré-HAS, hipertigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperglicemia e uso em algum momento de tenofovir, essa com valor de p limítrofe (p 0,1). As variáveis que apresentaram associação com menor risco de AGC foram tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV >5 anos e idade > 40 anos. Uso em algum momento de lopinavir/ritonavir (LPV/r; p 0,07) e zidovudina (AZT; p 0,06) apresentaram associação com valor de p limítrofe.

Após análise multivariada, permaneceram associados com desenvolvimento de AGC: sexo feminino, sobrepeso/obesidade, pré-diabetes e hipertrigliceridemia. As variáveis que permaneceram associadas com menor risco para AGC foram idade > 40 anos e uso em algum momento de LPV/r e EFZ.

DISCUSSÃO

Nessa coorte de PVHIV usando TARV, AGC foi mais frequente do que LA. Os fatores associados com desenvolvimento de LA foram tempo de diagnóstico de HIV > 5 anos e valores de CD4 <350 células/ml. Os fatores associados com menor risco para LA foram sobrepeso/obesidade e uso atual de ATV. Os fatores associados com desenvolvimento de AGC foram sobrepeso/obesidade, hipertrigliceridemia, pré-diabetes e sexo feminino. Os fatores associados com menor risco para AGC foram idade > 40 anos e uso em algum momento de LPV/r e EFZ.

Em nossa coorte, a incidência de AGC (34/ 100pessoas-ano) foi maior do que a de LA (19/100pessoas-ano). Esses dados são semelhantes a outros de várias partes do mundo (18),

inclusive do Brasil (19). Os fatores associados com LA foram diferentes daqueles com AGC, concordante com outros autores que avaliaram LA e AGC separadamente (20,21).

Fatores associados com desenvolvimento de LA

Em nossa coorte, tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV > 5 anos e valores de CD4 <350 células/ml apresentaram associação com desenvolvimento de LA. IMC <18,5kg/m² apresentou associação com LA na análise univariada, mas não na multivariada, possivelmente pelo pequeno número de indivíduos com magreza. Alguns estudos mostraram associação de LA com IMC <25kg/m² (15,22). Não existe consenso sobre a associação entre LA e níveis de CD4 baixo. Alguns autores mostraram essa associação (15,23) e outros não (24,25). McDermott et al (23), em uma coorte de PVHIV relataram que valores baixos de CD4 (P=0,006) e carga viral elevada (p = 0,03) foram os melhores preditores de perda de gordura de tronco e extremidade após 24 meses de seguimento. Lichtenstein et al (15) em estudo de coorte encontraram associação de LA com níveis baixos de CD4. A associação de LA com maior tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV e maior imunossupressão sugerem que a progressão infecção pelo HIV e/ou o processo inflamatório crônico estejam associados com LA. Uma explicação plausível seria a exposição prolongada a citocinas da inflamação crônica levando a modificações no funcionamento do adipócito. Há evidência de que inflamação crônica pode levar a aumento de apoptose do adipócito (26). Em PVHIV, já foi demonstrado que o TNF- α e a infiltração local do tecido adiposo por macrófagos infectados podem alterar a função e diferenciação do adipócito através da inibição o PPAR- γ (27). Alguns autores mostraram que tecido adiposo subcutâneo abdominal de PVHIV e LD tem expressão aumentada do TNF- α (28) e outros relataram a correlação direta de TNF- α e gordura visceral (29).

Embora a LA pudesse ser confundida com "*waisting syndrome*", todos os pacientes dessa coorte usavam TARV e foram excluídos da análise caso apresentassem doença oportunista próxima à entrevista, diminuindo a chance deste viés de classificação.

Fatores associados com menor risco de desenvolvimento de LA

Nesse estudo, pacientes que usaram ATV durante o período de acompanhamento tiveram menor risco de desenvolver LA. O uso de ATV tem sido relacionado com poucas alterações metabólicas e da composição corporal (30) e já foi demonstrado maior ganho de gordura subcutânea periférica com o uso de ATV quando comparado com o uso de LPV/r (31). Esses resultados podem justificar o achado do nosso estudo.

Fatores associados com desenvolvimento de AGC

Em nosso estudo, as mulheres tiveram maior risco para desenvolver AGC. Esse achado é concordante com alguns estudos que avaliaram redistribuição de gordura corporal em PVHIV (19, 32, 33). Há evidência da influência do estrógeno na diferenciação do tecido adiposo e distribuição de gordura corporal através de variação na expressão de receptores estrogênicos nas células adiposas (34). Gasparotto et al (19), encontrou frequência de lipohipertrofia maior em mulheres (52%) do que em homens (27%) com HIV, e essa diferença foi relacionada com polimorfismo de genes do receptor estrogênico. Outra justificativa seria uma auto-percepção maior de AGC nas mulheres devido às influências culturais.

Nessa coorte, sobrepeso/obesidade, TG>150mg/dL e pré-diabetes apresentaram associação com desenvolvimento de AGC, sugerindo que fatores relacionados à resistência insulínica (RI) participaram na patogênese da deposição de gordura central. RI tem sido relatada como fator de risco para LD (2,9). Palacios et al (35) demonstraram associação entre RI e LD e aumento do IMC em uma coorte de 137 PLHIV usando TARV. Embora não tenhamos usado dados objetivos de avaliação de RI, esses dados indiretos de RI (obesidade, TG>150 e pré-diabetes) foram associados com desenvolvimento de AGC. Juntando-se ao fato de que IMC>25kg/m² apresentou associação com menor risco de desenvolver LA em nosso estudo, corroboramos com a hipótese de que LA e AGC têm processos fisiopatológicos distintos, como sugerem outros autores (15,36). Dado que a associação de TARV com dislipidemia (36) e hiperglicemia (3) é bem documentada, embora não tenhamos encontrado TARV como fator de risco para AGC, não podemos descartar a associação do uso de antirretrovirais e AGC.

Fatores associados com menor risco de desenvolvimento de AGC

Nosso estudo encontrou menor risco para AGC entre os indivíduos acima de 40 anos. A associação de LD com idade não é consensual, com a maioria dos estudos mostrou maior risco entre os indivíduos mais velhos (1,37). Uma possível explicação para os nossos resultados seria o risco de desenvolver AGC já no início do acompanhamento clínico, com introdução precoce da TARV e controle da imunodeficiência. Hipotetizamos que essa apresentação clínica poderia refletir algum padrão de recuperação clínica e talvez imunológica, embora esses dados não tenham sido avaliados.

Recentemente, uma revisão sistemática de estudos prospectivos concluiu que nenhum esquema específico de TARV está associado a AGC (38). Não encontramos associação com o desenvolvimento, mas sim com menor risco de desenvolver AGC e o uso em algum momento de EFZ e LPV/r. De fato, EFZ parece ser inócuo ao funcionamento do tecido adiposo. Em um ensaio clínico desenhado para avaliar efeitos metabólicos de ARV, Fisac et al (39) mostraram melhora no perfil lipídico, nenhuma alteração subjetiva na composição corporal e nem densitométrica no grupo usando EFV. Dados mais recentes mostraram uma tendência a menor acúmulo de gordura visceral em usuários de EFZ quando comparados com usuários de ATV (40). Em relação ao LPV/r, não há evidência que aponte menor risco de AGC entre os usuários. No entanto, alguns autores mostraram uma maior perda de gordura abdominal associada ao uso de LPV/r, o que poderia justificar os resultados encontrados em nosso estudo (41,42).

Essa mesma revisão sistemática encontrou associação de LA com uso de ITRN timidínicos (38). Não encontramos associação de LA com ITRN. Em estudo caso-controle realizado com essa mesma população, o achado mais importante foi maior chance de LD entre os usuários de estavudina (10), o que não se confirmou durante o seguimento dos pacientes no estudo de coorte. Apenas 10% dos indivíduos dessa coorte estavam usando estavudina (dados não apresentados), o que pode ter influenciado os achados atuais. Por outro lado, outros estudos prospectivos também não encontraram essa associação. McComsey et al (43) não encontraram associação entre uso de estavudina ou outro ITRN e LA em PVHIV usuários de TARV. Na avaliação basal do HOPS Study (22), houve associação de LD e uso de d4T. Já no estudo de seguimento do mesmo grupo (12), essa associação não foi confirmada. Talvez os fatores associados com o gatilho da perda de gordura corporal não sejam os mesmos associados para a manutenção da mesma.

Uma das limitações desse estudo, foi não avaliarmos os esquemas de TARV utilizados, mas a exposição a cada um dos ARV. Sugere-se que sinergismo entre drogas possa interferir na diferenciação do tecido adiposo e na toxicidade mitocondrial, um dos mecanismos fisiopatológicos proposto para LD. (44,45). Além disso, o início do seguimento não se deu no início da TARV, dificultando a interpretação das associações entre TARV e LA e AGC, uma vez que as decisões de troca de ARV se baseiam não só em falha, mas também na presença de efeitos indesejáveis.

Outra limitação de nosso estudo foi a utilização de critério subjetivo para definição de LA e AGC, passíveis de erro de classificação. Entretanto, se o erro ocorreu, não foi diferencial, e isso tende a aproximar os valores de HR para a hipótese nula. Até o presente momento, não há consenso sobre como definir LD. Critérios objetivos requerem a realização de exames caros, e ainda há conflito sobre os valores de referência, prejudicando a interpretação dos dados. Por esse motivo, a definição subjetiva de LA e AGC tem sido utilizada por outros autores (7, 11, 12, 33).

O fato de incluirmos no grupo de não expostos os pacientes com LA (na coorte de AGC) ou AGC (na coorte de LA) pode ter levado a resultados diferentes caso o grupo controle incluísse apenas indivíduos sem alteração da gordura corporal.

Conclusões / Recomendações

Encontramos uma alta incidência de AGC e essa foi maior do que a de LA em PVHIV em uso de TARV. Não encontramos fatores associados semelhantes para lipoatrofia e acúmulo de gordura corporal. O risco de desenvolver LA esteve mais associado a fatores relacionados com a infecção pelo HIV, sugerindo que o status inflamatório crônico e a imunossupressão podem ter um papel na sua etiopatogenia. Já AGC associou-se com alterações metabólicas, principalmente as relacionadas com resistência insulínica, e com o sexo feminino. Esses achados alertam para um grupo específico com possível risco aumentado para eventos cardiovasculares. Embora não tenha sido o achado principal dessa coorte, não podemos afastar associação entre TARV e alterações da distribuição de gordura corporal. Encontramos associação limítrofe entre uso de ritonavir e risco para LA. Além disso, não podemos descartar que as alterações associadas à RI estejam relacionadas ao uso de TARV. Sugerimos a pesquisa periódica de alteração da gordura corporal e avaliação de fatores de risco cardiovasculares em

intervalos mais freqüentes, principalmente em mulheres que relatem AGC. Futuros estudos mais detalhados sobre o papel de marcadores inflamatórios no desenvolvimento de LA e de marcadores de RI, como efluxo de ácido graxo livre, na gênese de AGC poderão ajudar na compreensão destas doenças clínicas. Além disso, estudos que avaliem as alterações clínico-metabólicas associadas a LA e AGC separadamente auxiliarão a esclarecer suas possíveis consequências clínicas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Ministério da Saúde e UNESCO pelo financiamento do estudo

CONFLITO DE INTERESSES

Declaramos não haver qualquer interferência das instituições financiadoras nas etapas de coleta, análise e interpretação dos dados; assim como na redação e decisão de submeter o manuscrito para publicação.

REFERÊNCIAS

1. Sattler F. Body habitus changes related to lipodystrophy. *Clinical Infectious Disease* 2003; 36: S84-S90.
2. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351:1881.
3. De Wit S, Sabin CA, Weber R *et al.* Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. Incidence and Risk Factors for New-Onset Diabetes in HIV-Infected Patients The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *Diabetes Care* 2008; 31; 1224-1229.
4. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, *et al.* Lipodystrophy defined by Fat Mass Ratio in HIV-infected patients is associated with a high prevalence of glucose disturbances and insulin resistance. *BMC Infect Dis* 2012; 12:180.
5. Echavez M, Horstman W. Relationship between lipoatrophy and quality of life. *AIDS Read* 2005;15:369-75.

6. Fernandes AP, Sanches RS, Mill J, Lucy D, Palha PF, Dalri MC. Lipodystrophy syndrome associated with antiretroviral therapy in HIV patients: considerations for psychosocial aspects. *Rev Lat Am Enfermagem* 2007;15:1041-5.
7. Guaraldi G, Murri R, Orlando G, *et al.* Severity of lipodystrophy is associated with decreased health-related quality of life. *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22:577-85.
8. Spire B, Carrieri P, Sopha P, *et al.* Adherence to antiretroviral therapy in patients enrolled in a comprehensive care program in Cambodia: a 24-month follow-up assessment. *Antivir Ther* 2008; 13:697-703.
9. Carr A, Samaras K, Burton S, *et al.* A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12:F51-F58.
10. Gelenske T, e Farias FA, de Alencar Ximenes RA, *et al.* Risk factors in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients undergoing antiretroviral therapy in the state of Pernambuco, Brazil: a case-control study. *Metab Syndr Relat Disord* 2010; 8:271-7.
11. Han SH, Zhou J, Saghayam S, *et al.* Prevalence of and risk factors for lipodystrophy among HIV-infected patients receiving combined antiretroviral treatment in the Asia-Pacific region: results from the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD). *Endocr J* 2011;58:475-84.
12. Lichtenstein KA, Delaney KM, Armon C, *et al.* Incidence of and risk factors for lipoatrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32:48–56.
13. De Luca A, Nasi M, Di Giambenedetto S, *et al.* Mitochondrial DNA haplogroups and incidence of lipodystrophy in HIV-infected patients on long-term antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;59:113-20.
14. Asensi V, Rego C, Montes AH, *et al.* IL-1beta (+3954C/T) polymorphism could protect human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients on highly active antiretroviral treatment (HAART) against lipodystrophic syndrome. *Genet Med* 2008; 10:215-23.
15. Lichtenstein KA. Redefining lipodystrophy syndrome: risks and impact on clinical decision making. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:395-400.
16. Friedwald WT, Levy R, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low lipoprotein cholesterol in plasma without us of the preparative ultracentrifuge *Clin Chem*, 1972, 18: 499-504.
17. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, *et al.* International Physical Activity Questionnaire: 12 country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1381-1395.
18. Baril JG, Junod P, Leblanc R, *et al.* HIV-associated lipodystrophy syndrome: A review of clinical aspects. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16:233-43.

19. Gasparotto AS, Sprinz E, Lazzaretti RK, *et al.* Genetic polymorphisms in estrogen receptors and sexual dimorphism in fat redistribution in HIV-infected patients on HAART. *AIDS* 2012;26:19:26.
20. Tien PC, Cole SR, Williams CM, *et al.* Incidence of lipoatrophy and lipohypertrophy in the women's interagency HIV study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34:461-6.
21. Bacchetti P, Gripshover B, Grunfeld C, Heymsfield S, McCreath H, Osmond D, Saag M, Scherzer R, Shlipak M, Tien P; Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM). Fat distribution in men with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:121-31.
22. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, *et al.* Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001;15:1389–1398.
23. McDermott AY, Terrin N, Wanke C, Skinner S, Tchetgen E, Shevitz AH. CD4+ cell count, viral load, and highly active antiretroviral therapy use are independent predictors of body composition alterations in HIV-infected adults: a longitudinal study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1662-70.
24. Mulligan K, Anastos K, Justman J, *et al.* Fat distribution in HIV-infected women in the United States: DEXA substudy in the Women's Interagency HIV Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:18-22.
25. Parker R, Komarow L, Grinspoon K, *et al.* Baseline and early ontreatment predictors of lipoatrophy at week 64 in a randomized trial of initial antiretroviral therapy: a secondary analysis of A5005s, a substudy of ACTG 384. *Antivir Ther* 2005; 10:15.
26. Garg A. Clinical review#: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3313-25.
27. Caron M, Vigouroux C, Bastard JP, Capeau J. Antiretroviral-related adipocyte dysfunction and lipodystrophy in HIV-infected patients: Alteration of the PPAR γ -dependent pathways. *PPAR Res* 2009; 2009:507141.
28. Bastard JP, Caron M, Vidal H, *et al.* Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipoatrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 2002; 359:1026-31.
29. Johnson JA, Albu JB, Engelson ES, *et al.* Increased Systemic and Adipose Tissue Cytokines in Patients with HIV-associated Lipodystrophy. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 2004; 286:E261-71.
30. Jemsek JG, Arathoon E, Arlotti M, *et al.* Body fat and other metabolic effects of atazanavir and efavirenz, each administered in combination with zidovudine plus lamivudine, in antiretroviral- naive HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2006; 42:273-80.

31. Stanley TL, Joy T, Hadigan CM, *et al.* Effects of switching from lopinavir/ritonavir to atazanavir/ritonavir on muscle glucose uptake and visceral fat in HIV-infected patients. *AIDS* 2009; 23: 1349–1357.
32. Galli M, Veglia F, Angarano G, *et al.* Gender differences in antiretroviral drug-related adipose tissue alterations. Women are at higher risk than men and develop particular lipodystrophy patterns. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34:58-61.
33. Diehl LA, Dias JR, Paes AC, *et al.* [Prevalence of HIV-associated lipodystrophy in Brazilian outpatients: relation with metabolic syndrome and cardiovascular risk factors]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:658-67.
34. Pedersen SB, Bruun JM, Hube F, Kristensen K, Hauner H, Richelsen B. Demonstration of estrogen receptor subtypes alpha and beta in human adipose tissue: influences of adipose cell differentiation and fat depot localization. *Mol Cell Endocrinol* 2001;182:27-37.
35. Palacios R, Merchante N, Macias J, *et al.* Incidence of and risk factors for insulin resistance in treatment-naïve HIV-infected patients 48 weeks after starting highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2006;11:529-35.
36. Grunfeld C, Kotler DP, Arnett DK *et al.* Contribution of Metabolic and Anthropometric Abnormalities to Cardiovascular Disease Risk Factors. *Circulation* 2008; 118:e20-e28.
37. Miller J, Carr A, Emery Set *al.* HIV lipodystrophy: prevalence, severity and correlates of risk in Australia. *HIV Med* 2003; 4:293–301.
38. de Waal R, Cohen K, Maartens G. Systematic review of antiretroviral-associated lipodystrophy: lipoatrophy, but not central fat gain, is an antiretroviral adverse drug reaction. *Plos one* 2013; 8:e63623.
39. Fisac C, Fumero E, Crespo M, *et al.* - Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine . *AIDS* 2005; 19:917–925.
40. McComsey GA, Kitch D, Sax PE, *et al.* Peripheral and Central Fat Changes in Subjects Randomized to Abacavir-Lamivudine or Tenofovir-Emtricitabine With Atazanavir- Ritonavir or Efavirenz: ACTG Study A5224s M. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 185–196.
41. Kolta S, Flandre P, Van PN, *et al.* Fat tissue distribution changes in HIV-infected patients treated with lopinavir/ritonavir. Results of the MONARK trial. *Curr HIV* 2011; 9: 31–39.
42. Carr A, Ritzhaupt A, Zhang W, *et al.* Effects of boosted tipranavir and lopinavir on body composition, insulin sensitivity and adipocytokines in antiretroviral-naïve adults. *AIDS* 2008; 22: 2313–2321.
43. McComsey G, Maa JF. Host Factors May Be More Important Than Choice of Antiretrovirals in the Development of Lipoatrophy. *AIDS Read* 2003; 13:539-42.
44. Parker RA, Meyers DS, Andrews BA, Flint OP, Durham SK. Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and HIV protease inhibitors on adipogenesis and adipocyte metabolism. *Antiviral Ther* 2000;5:O4. Suppl. 5.

45. Bradbury RA, Samaras K. Antiretroviral therapy and the human immunodeficiency virus--improved survival but at what cost? *Diabetes Obes Metab* 2008;10:441-50.

Tabela 1: Características gerais das pessoas vivendo com HIV/AIDS usando terapia antirretroviral na avaliação basal das coortes de lipoatrofia (LA) e acúmulo de gordura corporal (AGC).

VARIÁVEIS	COORTE LA	COORTE AGC
	Media (DP)	Media (DP)
BIOLÓGICAS		
Sexo Masculino - N(%)	841 (59,9)	701 (65,6)
Idade (anos)	40 (9,3)	40,3 (9,7)
HÁBITOS DE VIDA		
Tabagismo - N(%)		
Nunca fumou	655 (46,7)	478 (44,8)
Fuma	314 (22,4)	263 (24,6)
Já fumou	432 (30,9)	325 (30,6)
Sedentarismo- N(%)	999 (72,6)	751 (71,9)
COMORBIDADES CLÍNICAS		
PAS (mmHg)	118,3 (15,8)	117,8 (16)
PAD (mmHg)	79,9 (11,6)	79,3 (11,5)
CA (cm)	86,4 (10,1)	83,7 (9,9)
IMC (kg/m ²)	24,1 (4)	23,2 (3,9)
HAS – N(%)	417(29,7)	301 (28,1)
Dislipidemia - N(%)	1012 (84,6)	747 (82,6)
Baixo peso – N(%)	74 (5,3)	99 (9,3)
Sobrepeso – N(%)	402 (28,6)	239 (22,4)
Obesidade – N(%)	107 (7,6)	56 (5,2)
GJ alterada/DM – N(%)	253 (20,6)	187 (20,2)
Pré-diabetes – N(%)	162 (13,8)	115 (13,0)
RELACIONADAS À INFECÇÃO		
CD4	438 (264)	424 (278)
Nadir CD4	153 (119)	155 (126)
Tempo de diagnóstico (anos)	5,2 (4,5)	5,2 (4,4)
Tempo de TARV (anos)	3,7 (3,4)	3,8 (3,5)
LABORATORIAIS		
CT (mg/dL)	184,1(47,3)	177,3 (45,7)
LDL (mg/dL)	102 (41,2)	97,7 (37,8)
HDL (mg/dL)	43 (13,5)	42,4 (13,6)
TG (mg/dL)	197,8 (161,8)	184,7 (147)
GJ (mg/dL)	92,7 (24,3)	92,6 (24,8)

TARV: terapia antirretroviral; DP: desvio padrão; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CA: circunferência abdominal; IMC: índice de massa corporal; CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídeos; GJ: glicemia de jejum.

Tabela 2: Análise univariada - *Hazard Ratio (HR)*, intervalo de confiança (IC) e valor de *p* para fatores associados com lipopatrofia (LA) em pessoas vivendo com HIV/AIDS usando terapia antirretroviral.

VARIÁVEIS	HR (IC 95%)	<i>p</i>	P proporcionalidade
BIOLÓGICAS			
Sexo Masculino	1,3 (1,0 – 1,6)	0,02	0,4
Idade > 40 anos	1,1 (0,9 – 1,3)	0,5	0,6
HÁBITOS DE VIDA			
Moderado/Muito ativo	1,1 (0,9 – 1,4)	0,4	0,9
COMORBIDADES CLÍNICAS			
IMC < 18,5kg/m ²	1,7 (1,2 – 2,6)	0,004	0,1
IMC ≥ 25kg/m ²	0,5 (0,4 – 0,7)	< 0,001	0,9
HAS	0,9 (0,7 – 1,1)	0,3	0,9
PreHAS	0,9 (0,7 – 1,1)	0,3	0,9
Pré-diabetes			
LABORATORIAIS			
CT > 200 (mg/dL)	0,7 (0,5 – 0,9)	0,005	0,3
LDL > 100 (mg/dL)	0,7 (0,5 – 0,9)	0,007	0,0
HDL baixo	1, (0,8 – 1,4)	0,6	0,02
TG elevado	0,9 (0,7 – 1,2)	0,6	0,09
GJ elevada	1,1 (0,9 – 1,5)	0,3	0,5
RELACIONADAS À DOENÇA			
CD4 < 200	1,6 (1,2 – 2,2)	0,003	0,1
CD4 < 350	1,4 (1,1 – 1,8)	0,003	0,8
Nadir CD4 < 50	1,0 (0,7 – 1,3)	0,84	0,3
Tempo diagnóstico > 5 anos	1,2 (1,0 – 1,5)	0,05	0,9
RELACIONADAS À TARV (BLOCO 2):			
USO ATUAL DE:			
Inibidores de protease (IP)	0,9 (0,7 – 1,1)	0,4	0,6
Estavudina	1,4 (1,0 – 2,0)	0,1	0,4
Zidovudina	1,1 (0,9 – 1,5)	0,3	0,6
Lamivudina	1,1 (0,9 – 1,3)	0,4	0,6
Tenofovir	1,0 (0,8 – 1,3)	0,9	0,2
Efavirenz	1,2 (1,0 – 1,5)	0,06	0,5
Lopinavir/ritonavir	1,2 (0,6 – 1,4)	0,6	0,2
Atazanavir*	0,6 (0,5 – 0,9)	0,004	0,7
Ritonavir	1,5 (0,2 – 2,7)	0,2	0,5
Saquinavir*	1,4 (0,4 – 2,3)	0,2	0,6
USO EM ALGUM MOMENTO DE:			
Estavudina	0,9 (0,8 – 1,3)	0,9	0,4
Zidovudina	0,9 (0,7 – 1,5)	0,9	0,3
Lamivudina	1,1 (0,9 – 1,4)	0,4	0,8
Tenofovir	1,1 (0,9 – 1,4)	0,9	0,2
Efavirenz	1,1 (0,9 – 1,5)	0,1	0,4
Lopinavir/ritonavir	0,9 (0,8 – 1,2)	0,7	0,1
Atazanavir*	0,8 (0,6 – 1,0)	0,07	0,9
Ritonavir	1,2 (0,9 – 1,7)	0,2	0,9
Saquinavir*	1,4 (0,8 – 2,2)	0,2	0,9

TARV: terapia antirretroviral; IIMC: índice de massa corporal, HAS: hipertensão arterial; preHAS: pré-hipertensão arterial; CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídeos, GJ: glicemia de jejum; * com ou sem *booster* de ritonavir.

Tabela 3: Análise Multivariada – *Hazard Ratio* Ajustados, intervalo de confiança (IC) e valor de *p* de fatores associados ao acúmulo de gordura corporal (AGC) e à lipoatrofia (LA) em indivíduos vivendo com HIV/AIDS usando terapia antirretroviral.

VARIÁVEIS	LA		AGC	
	<i>Hazard Ratio</i> * (IC 95%)	<i>p</i>	<i>Hazard Ratio</i> * (IC 95%)	<i>p</i>
Tempo de diagnóstico > 5 anos	1,3 (1,01 – 1,6)	0,04	-	-
Idade > 40 anos	-	-	0,7 (0,6 – 0,9)	0,01
Sexo Feminino	-	-	1,4 (1,1 – 1,7)	0,01
IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$	0,5 (0,4 – 0,7)	<0,001	1,5 (1,2 – 1,9)	< 0,001
Pré – diabetes	-	-	1,3 (1,03 – 1,76)	0,03
TG > 150mg/dL	-	-	1,3 (1,1– 1,7)	0,01
CD4 <350	1,3(1,1– 1,7)	0,01	-	-
Uso de Lopinavir/r [#]	-	-	0,7 (0,6 – 0,9)	0,02
Uso de efavirenz [#]	-	-	0,8 (0,63 – 0,98)	0,04
Uso de ritonavir [§]	1,8 (1,0 – 3,7)	0,07	-	-
Uso de atazanavir [§]	0,7 (0,5 – 0,9)	0,02	-	-

IMC: índice de massa corporal; CT: colesterol total; TG: triglicerídeo; *calculado comparando AGC com não AGC, e LA com não LA; [#] em algum momento da terapia antirretroviral; [§] no momento da entrevista. Resultado do teste de proporcionalidade para análise multivariada: *p* (coorte LA)=0,5 e *p* (coorte AGC)=0,6.

Tabela 4: Análise univariada - *Hazard Ratio (HR)*, intervalo de confiança (IC) e valor de *p* para fatores associados com lipoatrofia (AGC) em pessoas vivendo com HIV/AIDS usando terapia antirretroviral.

VARIÁVEIS	HR (IC 95%)	<i>p</i>	<i>p</i> proporcionalidade
BIOLÓGICAS			
Sexo Feminino	1,4 (1,1 – 1,7)	0,001	0,6
Idade > 40 anos	0,8 (0,7 – 0,98)	0,03	0,8
HÁBITOS DE VIDA			
Moderado/Muito ativo	0,9 (0,7 – 1,1)	0,2	0,7
COMORBIDADES CLÍNICAS			
IMC < 18,5kg/m ²	0,9 (0,6 – 1,4)	0,7	0,4
IMC ≥ 25kg/m ²	1,6 (1,3 – 2,0)	< 0,001	0,4
HAS	1,4 (1,1 – 1,7)	0,004	0,8
Pré - HAS	1,4 (1,1 – 1,7)	0,01	0,7
Pré - diabetes	1,4 (1,1 – 1,9)	0,004	0,9
LABORATORIAIS			
CT > 200 (mg/dL)	1,3 (1,1 – 1,6)	0,01	0,2
LDL > 100 (mg/dL)	1,3 (1,05 – 1,7)	0,02	0,2
HDL baixo	0,9 (0,8 – 1,2)	0,6	
TG elevado	1,3 (1,0 – 1,6)	0,02	0,8
GJ elevada	1,2 (0,9 – 1,5)	0,1	0,8
RELACIONADAS À DOENÇA			
CD4 < 200	1,0 (0,8 – 1,4)	0,8	0,1
CD4 < 350	1,0 (0,8 – 1,2)	0,9	0,8
Nadir CD4 < 50	0,9 (0,7 – 1,2)	0,5	0,5
Tempo diagnóstico > 5 anos	0,8 (0,6 – 0,97)	0,03	0,5
RELACIONADAS À TARV:			
USO ATUAL DE:			
Inibidor de Protease	1,0 (0,8 – 1,3)	0,9	0,8
Estavudina	0,9 (0,6 – 1,2)	0,4	0,5
Zidovudina	1,0 (0,8 – 1,2)	0,9	0,9
Lamivudina	1,0 (0,8 – 1,3)	0,6	0,4
Tenofovir	1,1 (0,8 – 1,3)	0,5	0,2
Efavirenz	1,0 (0,8 – 1,2)	0,9	0,7
Lopinavir/ritonavir	1,0 (0,6 – 1,9)	0,8	0,8
Atazanavir*	1,0 (0,8 – 1,3)	0,9	0,7
Ritonavir	1,0 (0,5 – 2,1)	0,9	1,0
Saquinavir*	0,8 (0,4 – 1,5)	0,4	0,4
USO EM ALGUM MOMENTO DE:			
Estavudina	0,9 (0,7 – 1,1)	0,5	0,6
Zidovudina	0,7 (0,5 – 1,0)	0,06	0,2
Lamivudina	1,0 (0,5 – 1,9)	0,9	0,7
Tenofovir	1,2 (0,9 – 1,4)	0,1	0,2
Efavirenz	0,8 (0,7 – 1,0)	0,1	0,1
Lopinavir/ritonavir	0,8 (0,7 – 1,0)	0,07	0,4
Atazanavir*	1,0 (0,9 – 1,4)	0,9	0,8
Ritonavir	0,9 (0,6 – 1,3)	0,5	0,03
Saquinavir*	0,7 (0,4 – 1,3)	0,3	0,6

TARV: terapia antirretroviral; IIMC: índice de massa corporal, HAS: hipertensão arterial; preHAS: pré-hipertensão arterial; CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídeos, GJ: glicemia de jejum; * com ou sem *booster* de ritonavir.

6.2. ARTIGO 2

INCIDÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA DE ACORDO COM DIFERENTES CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO, E ASSOCIAÇÃO COM LIPODISTROFIA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV EM USO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.

Gelenske T¹

AFILIAÇÕES

1. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. (IMIP). Rua dos Coelhos, 300 Boa Vista - Recife - PE - Brasil. CEP 50070-550.

Endereço para correspondência: Thais Gelenske. Rua Tito Rosas. Número 152, apartamento 701. Bairro: Parnamirim. Recife, Pernambuco, Brasil. CEP 52060050. Telefone: 94520780.

e-mail: thais.gelenske@gmail.com

INCIDÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA DE ACORDO COM DIFERENTES CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO, E ASSOCIAÇÃO COM LIPODISTROFIA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV EM USO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.

Gelenske T

RESUMO

Introdução: Lipodistrofia (LD) e síndrome metabólica (SM) são doenças freqüentes em pessoas vivendo com HIV (PVHIV). Poucos estudos avaliaram a associação entre as variações clínicas de lipodistrofia [lipoatrofia(LA) e acúmulo de gordura corporal (AGC)] e novos casos de síndrome metabólica (SM) e seus componentes de definição. Atualmente, não há consenso sobre a melhor definição de SM em PVHIV.

Objetivos: Determinar as taxas de incidência de SM pela American Heart association (AHA/NHLBI), International Diabetes Federation (IDF) e Harmonizing metabolic syndrome: a Joint Interim Statement (JIS). Verificar associação entre LA/AGC e SM e os seus componentes definidores em PVHIV usando TARV na coorte AIDS-PE (2007-2012).

Metodologia: Calculamos taxas de incidência de SM AHA/NHLBI, SM IDF e SM JIS. Usamos modelo de Cox para estimar hazard ratio (HR) da associação de LA e AGC com SM (AHA/NHLBI, IDF e JIS) e com os componentes dos critérios de definição de SM.

Resultados: Encontramos incidência de SM AHA/NHLBI de 15(13,2-17)/100pessoas-ano, SM IDF de 12,5(10,9 – 14,3)/100pessoas-ano e SM JIS de 18,6(16,5 – 21)/100pessoas-ano. Após ajuste, AGC permaneceu associado com SM, independente da definição [SM AHA/NHLBI: HR: 2,0; IC95% (1,5–2,7), $p < 0,001$; SM IDF: HR: 1,6, IC95% (1,2 – 2,1), $p 0,002$; SM JIS: HR: 1,8 (1,4 – 2,3), $p < 0,001$). LA não apresentou associação com SM. AGC apresentou associação com desenvolvimento de HAS ($p,0,04$) circunferência abdominal pelo IDF ($p<0,001$) hiperglicemia ($p0,002$). LA foi proteção para CA AHA/NHLBI ($p< 0,001$) e CA IDF ($p< 0,001$).

Conclusão: Em nossa coorte, a incidência de SM foi maior pelos critérios do JIS. AGC apresentou associação com SM e com componentes não lipídicos dos critérios de definição de SM. LA foi fator de proteção para aumento de circunferência abdominal.

Palavras chaves: Síndrome metabólica, Lipodistrofia associada ao HIV, Lipoatrofia, acúmulo de gordura corporal, HIV.

ABSTRACT

Background : Lipodystrophy (LD) and metabolic syndrome (MS) are common diseases in people living with HIV (PLHIV) . Few studies have evaluated the association between clinical variations of lipodystrophy [lipoatrophy (LA) and body fat accumulation (BFA)] and new cases of metabolic syndrome (MS) and its components of definition. Currently, there is no consensus on the best definition of MS in PLHIV.

Objectives: To determine the incidence MS by the American Heart Association (AHA/NHLBI) , International Diabetes Federation (IDF) and Harmonizing metabolic syndrome : a Joint Interim Statement (JIS) . Verify the association between LA/BFA and MS and its components of definition in PLHIV using antirretroviral therapy in Cohort AIDS -PE(2007-2012) .

Methods: We calculated incidence of MS AHA / NHLBI, and MS IDF MS JIS. We used the Cox model to estimate hazard ratio (HR) of the association of LA and AGC with MS (AHA / NHLBI, IDF and JIS) and the components of the criteria for SM .

Results : We found an incidence of MS AHA / NHLBI 15 (13.2-17) /100pessoas – year, MS IDF of 12.5 (10.9 to 14.3) / 100pessoas and MS JIS of 18.6 (16.5-21) / 100pessoas - year. After adjustment , AGC remained associated with MS , independent of the definition [MS AHA / NHLBI : HR : 2.0 , 95% CI (1.5-2.7) , $p < 0.001$; MS IDF: HR : 1.6 , 95 % (1.2-2.1) , $p 0,002$); MS JIS: HR : 1.8 (1.4-2.3) , $p < 0.001$). LA was not associated with MS. AGC was associated with development of hypertension ($p=0.04$) waist circumference by IDF criteria ($p < 0.001$), hyperglycemia ($p=0.002$). LA was protective for waist circumference by AHA / NHLBI ($p < 0.001$) and IDF ($p < 0.001$) .

Conclusion : In our cohort , the incidence of MS was higher , as determined by JIS . AGC was associated with MS and non-lipid components of definition for SM. LA were a protective factor for raised waist circumference.

Key words: Metabolic syndrome, HIV associated lipodystrophy, lipoatrophy, body fat accumulation, HIV infection.

INTRODUÇÃO

Após o advento da terapia antirretroviral (TARV), a sobrevivência de pessoas vivendo com HIV (PVHIV) aumentou (1,2). Com o envelhecimento e melhor controle da imunossupressão, as doenças relacionadas à imunodeficiência diminuíram e comorbidades crônicas, como HAS (3), dislipidemia (4), síndrome metabólica (SM) (5) e doenças cardiovasculares (6), passaram a coexistir com a infecção (7). Dentre as alterações metabólicas, a lipodistrofia (LD) – perda localizada ou generalizada de gordura (lipoatrofia - LA), e/ou acúmulo central de gordura corporal (AGC)- está entre as desordens clínicas mais prevalentes, afetando aproximadamente metade das PVHIV (8,9). As alterações na redistribuição da gordura corporal podem causar um desequilíbrio no funcionamento do tecido adiposo (10) que cursaria com aumento da resistência insulínica, possivelmente síndrome metabólica. A associação de lipodistrofia com SM já foi descrita por alguns autores (11,12), mas estudos prospectivos avaliando novos casos de SM levando em consideração LD, especificamente LA e AGC, como exposição, são escassos.

A síndrome metabólica é um agrupamento de cinco fatores de risco clássicos para doença cardiovascular (DCV) que aparecem mais comumente em conjunto do que isoladamente. Sua presença parece aumentar o risco para eventos cardiovasculares e *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) (13). Hipoteticamente, PVHIV estariam mais susceptíveis à SM, por estarem expostas a fatores de risco clássicos e a fatores inerentes à sua condição clínica. No entanto, até o momento não está claro se SM é mais freqüente entre PVHIV do que na população geral. Há relatos de prevalência em PVHIV que variam de 8,5 (14) a 45% (15).

Atualmente, ainda existe discordância entre os critérios de definição para SM. Os mais utilizados na prática clínica e de pesquisa são os critérios do *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII)* (16) modificados pela *American Heart Association (AHA)* e *National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)* (17) e os critérios da *International Diabetes Federation (IDF)* (18). Ambos utilizam parâmetros clínico-laboratoriais que sinalizam a presença de RI, mas divergem nos pontos de cortes antropométricos e na exigência de pré-requisito para o diagnóstico. Em 2009, várias organizações internacionais realizaram um encontro para construir uma definição única – o *Joint of Interim Statement (JIS)* (13). O parâmetro mais discordante entre as diferentes definições de SM é o ponto de corte utilizado para definir circunferência abdominal elevada, uma vez que essa pode variar de acordo

com a etnia, com os hábitos de vida e condições clínicas associadas. Além disso, no JIS, foi proposto que estudos realizados em populações diferentes utilizassem mais de um critério definidor de SM para apreciação posterior de qual definição seria a mais apropriada nos diversos cenários.

O presente estudo avalia a incidência de SM em PVHIV usando TARV de acordo com três critérios diagnósticos (AHA/NHLBI, IDF e JIC) e a associação de LA e AGC com novos casos de SM e com o desenvolvimento de cada um dos cinco componentes usados nos critérios de definição de SM.

METODOLOGIA

Desenho de estudo, cenário e população.

Coorte aberta, prospectiva, vinculada à *Cohort* AIDS-PE, acompanhada pelo “*Cohort* AIDS-PE Study Group”

Estabelecida desde Junho de 2007, a “*Cohort* AIDS-PE” é uma coorte prospectiva que tem coletado informações sociodemográficas e clínicas de mais de 2300 pacientes com HIV/AIDS de ambos os sexos, atendidos em dois centros de referencia para tratamento de HIV/AIDS em Recife, Pernambuco, Brasil.

Após assinatura de consentimento livre e esclarecido, os participantes responderam a um questionário e tiveram pressão arterial e medidas antropométricas aferidas por uma equipe treinada.

Amostra sanguínea foi coletada de veia periférica, após jejum de 12h, para dosagem de CD4 (Becton Dickinson – FACS Calibur three color flow cytometer), colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos (TG) e glicemia de jejum (GJ) (método

enzimático, Cobas Mira – Roche). O valor da lipoproteína de baixa densidade (LDL) foi calculado de acordo com a equação de Friedewald (19).

Os participantes foram solicitados a retornarem ao centro de pesquisa para nova entrevista, aferição de pressão arterial e antropometria, e coleta sanguínea em jejum, em intervalos de no mínimo seis meses entre as visitas.

Nesse estudo, foram incluídas pessoas vivendo com HIV/AIDS usando TARV atendidas ambulatorialmente entre 2007 e 2012. Foram excluídos os indivíduos que apresentaram doença relacionada à AIDS nos três meses anteriores às entrevistas e os usuários crônicos de corticosteróides (prednisona 5mg por dia ou equivalente, por um período de 90 dias) nos seis meses anteriores às entrevistas. Nas coortes de SM, os indivíduos com SM na avaliação basal foram excluídos das coortes. Os indivíduos que não fecharam o diagnóstico, mas possuíam algum dos componentes da definição de SM permaneceram nas coortes. Nas coortes de cada componente dos critérios de SM, foram excluídos com o componente em estudo na avaliação basal.

Variável de desfecho

- Síndrome Metabólica

Usamos três critérios para definir SM:

1. Os critérios do NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Pannel III (16) modificados pela American Heart Association (AHA) e pelo National Heart, Lung and Blood Insitute (NHLBI) (17), que chamamos de “SM AHA/NHLBI”;
2. Os critérios da *International Diabetes Federation* (IDF) (18), que chamamos de “SM IDF”;

3. Os critérios definidos durante encontro entre várias organizações internacionais com intuito de unificar a definição de SM : *Harmonizing the metabolic syndrome: a Joint Interim statement* (13), que chamamos de SM JIS.

Os três critérios estão explicados mais detalhadamente na **tabela 1**.

- Componentes dos critérios de definição da SM

Analisamos também a associação entre LA e AGC com novos casos de cada componente de SM, que foram categorizados da seguinte forma:

- Circunferência abdominal (CA) elevada: De acordo com os critérios da AHA/NHLBI, foi considerada presente se $\geq 102\text{cm}$ para homens e $\geq 88\text{cm}$ para mulheres. De acordo com os critérios da IDF e JIS, foi considerada presente se $\geq 94\text{cm}$ para homens e $\geq 80\text{cm}$ para mulheres. Levando-se em consideração que essas associações sugerem usar valores de CA de acordo com a etnia, e não dispondo de estudos locais, adotamos os pontos de corte definidos para a população européia e africana (94cm para homens e 80cm para mulheres).

- Hipertensão arterial (HAS): Foi considerada presente se PAS $\geq 130\text{mmHg}$ ou PAD $\geq 85\text{mmHg}$ ou uso de hipotensores orais.

- Hiperglicemia ou diabetes: Foi considerada presente se GJ $\geq 100\text{mg/dl}$ ou uso de hipoglicemiantes.

- Hipertrigliceridemia: Foi considerada presente se TG $\geq 150\text{mg/dl}$ ou uso de hipolipemiantes.

- HDL baixo: Foi considerado presente se HDL $< 40\text{mg/dl}$ em homens e 50mg/dl em mulheres.

Variáveis independentes

Exposição principal - Alterações na distribuição de gordura corporal

Os diagnósticos de LA e AGC foram auto-referidos, com informações obtidas por questionário específico e padronizado. Os participantes responderam a dez questões acerca de alterações na distribuição da gordura corporal, sendo uma geral e as outras específicas (disponível com autor). Esse instrumento foi descrito em estudo publicado anteriormente pelo grupo (8).

LA foi considerada presente se o paciente respondeu “sim” para a questão geral, e “sim” para pelo menos uma das questões sobre perda de gordura em braços, pernas, face, glúteos ou aumento dos vasos de braços e pernas, e “não” para todas as questões referentes a ganho de gordura.

AGC foi considerado presente se o paciente respondeu “sim” para a questão geral e “sim” para pelo menos uma das questões sobre ganho de gordura em abdômen, região dorsocervical e mamas, podendo ou não ter lipoatrofia associada.

Acúmulo de gordura corporal foi considerado presente se o paciente respondeu “sim” para a questão geral e “sim” para pelo menos uma das questões sobre ganho de gordura em abdômen, região dorsocervical e mamas, podendo ou não ter lipoatrofia associada.

Potenciais fatores de confusão - Variáveis individuais, relacionadas à doença e à TARV

Para organização da análise estatística, dividimos os possíveis fatores de confusão em dois blocos (bloco 1 e bloco 2). Para avaliação da associação de LD, LA e AGC com SM consideramos como potenciais fatores de confusão as variáveis a seguir: Variáveis do bloco 1 - biológicas (sexo e idade), hábitos de vida (atividade física e tabagismo), antropométricas (índice

de massa corporal – IMC), laboratoriais [CT, LDL, Colesterol não HDL (CNHDL)], relacionadas à doença (CD4, nadir de CD4, tempo de diagnóstico do HIV). Variáveis do bloco 2 - relacionadas à TARV (uso atual de IP e antirretrovirais (ARV) específicos e uso em algum momento do tratamento de ARV específicos). Para avaliação de grau de atividade, foi utilizado o questionário IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) simplificado (20). Os indivíduos foram considerados sedentários se classificados como inativos (se MET < 600) ou considerados ativos (se MET > 600). Tabagismo foi autorreferido, classificado como fumante ativo se informasse que fumava no momento da entrevista ou ex-fumante se o participante informasse que já fumou em algum momento da vida. O tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV foi referido pelo paciente e confirmado no prontuário médico, categorizado com < 5 anos e $\geq$ 5 anos. As informações sobre os antirretrovirais (ARV) foram retiradas do prontuário médico. Foi considerado “uso atual” se na data da entrevista estivessem presentes no esquema de TARV vigente. Também foi considerado “uso em algum momento”, de acordo com registro de exposição aos ARV no histórico médico.

Análise estatística

Foram calculadas as taxas de incidência e intervalo de confiança (IC) de SM para os três critérios adotados.

Foram usadas médias e proporções para descrever as características gerais da população estudada. Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a probabilidade de sobrevida e o tempo mediano de sobrevida até o desfecho. Teste de Log-rank foi usado para comparar as curvas de sobrevida. O modelo de regressão de Cox, ajustado para fatores de confundimento, foi utilizado para obter hazard ratio (HR) para SM. As variáveis que mostraram associação com SM com valor de $p < 0,2$ na análise univariada foram introduzidas no primeiro passo da análise multivariada.

Análise multivariada para SM foi realizada em dois passos. Primeiro foi feita análise das variáveis em blocos (bloco 1- lipodistrofia ajustada todas as demais variáveis, exceto as

relacionadas ao uso de ARV e bloco 2 – lipodistrofia ajustada pelas variáveis relacionadas ao uso de ARV). E após, uma análise final (bloco 1 e 2), com as variáveis selecionadas no primeiro passo. A proporcionalidade do HR foi confirmada usando teste analítico e gráfico pela análise dos resíduos de Schoenfeld. As variáveis não proporcionais não entraram na análise multivariada.

Foi realizada análise univariada e multivariada para cada um dos cinco componentes dos critérios de definição de SM. A exposição principal foi LA e AGC, e os possíveis fatores de confusão considerados foram as variáveis do bloco 1 e bloco 2. Análise multivariada foi realizada em dois passos, da mesma forma em que foi feita a análise multivariada para avaliação de associação entre LA e AGC e SM.

Os modelos finais para SM (AHA/NHLBI, IDF e JIS) e para cada componente dos critérios de SM respeitaram o pressuposto de proporcionalidade requerido para análise por regressão de Cox.

Os dados foram digitados em dupla entrada e armazenados em banco exclusivo, utilizando o programa SQL Server 2000 (Microsoft) e Genexus (Version 7.5, Artech Consultores). A análise estatística foi feita usando o programa Stata 9.0. Para todas as comparações, um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

RESULTADOS

Frequência de SM de acordo com diferentes critérios e associação com LD

Durante o acompanhamento, observou-se taxa de incidência de 18,6(16,5 – 21)/100pessoas-ano, de acordo com os critérios de SM JIS, 15(13,2-17)/100pessoas-ano de acordo com os critérios de SM AHA/NHLBI e de 12,5(10,9 – 14,3)/100pessoas-ano de acordo com os critérios de SM IDF. O tempo médio de acompanhamento foi de 1,3 anos e o máximo de 3,7 anos.

Características gerais da coorte para avaliação de LA e AGC com SM AHA/NHLBI

A **tabela 2** contém as características gerais dos participantes da coorte de SM de acordo com os critérios da AHA/NHLBI. Na avaliação basal, a maioria dos indivíduos da população estudada era homem (61%), com média de idade de 39 anos. Mais da metade dos participantes relataram fumar ou já ter fumado na vida e a grande maioria era sedentária. Dos indivíduos com valores de CD4 disponíveis, a maioria [495 (57,0%)] tinha mais de 350 células/campo. A média de tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV foi de 5,2 anos e a média de tempo de exposição à TARV foi de 3,8 anos. Pouco mais da metade dos indivíduos apresentava HDL baixo e cerca de 40% apresentava triglicerídeos aumentados.

Associação de LA e AGC com SM

A **tabela 3** mostra a associação de LA e AGC com SM de acordo com os três critérios adotados. Nesse estudo, após análise multivariada, AGC permaneceu como fator de risco para SM, independente do critério adotado. LA não apresentou associação com SM.

Para avaliação de associação de LA e AGC com SM AHA/NHLBI, os possíveis fatores de confusão que apresentaram valor de $p < 0,2$ na análise univariada foram: idade > 40 anos, tabagismo, CT $> 200\text{mg/dl}$, nadir de CD4 $4 < 50\text{células/ml}$, tempo de diagnóstico de HIV > 5 anos, uso atual de zidovudina, uso atual de tenofovir e uso em algum momento de zidovudina. Após multivariada, permaneceram associadas com SM JIS as seguintes variáveis: idade > 40 anos ($p < 0,01$), IMC ($< 18,5\text{kg/m}^2$ $p 0,15$ e $> 25\text{kg/m}^2$ $p < 0,01$), CT $> 200\text{mg/dl}$ ($p < 0,01$) e uso atual de zidovudina ($p 0,03$).

Para avaliação de associação de LA e AGC com SM JIS, os possíveis fatores de confusão que apresentaram valor de $p < 0,2$ na análise univariada foram: Sexo, idade > 40 anos, IMC, CT $> 200\text{mg/dl}$ uso atual de zidovudina, uso atual de lopinavir/ritonavir, uso atual de lamivudina

e uso de zidovudina em algum momento do tratamento. Após multivariada, permaneceram associadas com SM JIS as seguintes variáveis: idade > 40 anos ($p<0,01$), IMC ($< 18,5\text{kg/m}^2$ $p0,03$ e $>25\text{kg/m}^2$ $p<0,01$), CT $>200\text{mg/dl}$ ($p<0,01$) e uso atual de zidovudina ($p0,02$).

Para avaliação de associação de LA e AGC com SM IDF, os possíveis fatores de confusão que apresentaram valor de $p < 0,2$ na análise univariada foram: Sexo, idade > 40 anos. Tabagismo, CT > 200mg/dl, CD4 < 200, uso de tenofovir e uso de lamivudina. Após multivariada, permaneceram associadas com SM IDF as seguintes variáveis: sexo ($p<0,01$), idade > 40 anos ($p<0,01$), IMC ($< 18,5\text{kg/m}^2$ $p0,04$ e $>25\text{kg/m}^2$ $p<0,01$), CT $>200\text{mg/dl}$ ($p<0,01$).

Associação de LA e AGC com cada componente dos critérios de definição de SM

A **figura 2** mostra as curvas de Kaplan-Meier para cada componente dos critérios de SM de acordo com a presença de LA e AGC. Após análise multivariada, AGC permaneceu associado a: aumento da CA segundo IDF (HR:1,8 IC95%1,2-1,5 $p<0,001$), HAS (HR:1,3; IC95% 1,02-1,7; $p0,04$) e hiperglicemia/diabetes prévia (HR:1,5; IC95% 1,2-2,0; $p 0,002$). Após análise multivariada, LA permaneceu associada a: aumento da CA elevada segundo AHA/NHLBI (HR: 0,4; IC95% 0,2-0,7; $p0,001$) e aumento da CA segundo IDF (HR:0,4; IC95%0,2-0,63; $p<0,001$).

DISCUSSÃO

Nessa coorte de PVHIV em uso de TARV, encontramos a maior incidência de SM usando os critérios de definição SM JIS e a menor incidência quando adotados os critérios de definição de SM IDF. Encontramos associação entre AGC com SM, independente da definição adotada. Não encontramos associação entre LA e SM. Avaliando a associação de LA e AGC com os componentes dos critérios de definição de SM, AGC foi fator de risco para aumento CA (usando ponto de corte IDF), HAS e hiperglicemia/DM. A presença de LA diminuiu o risco de aumento de CA pelos critérios da AHA/NHLBI e IDF.

A incidência de SM encontrada em nosso estudo variou de 12,5 a 18/100pessoas-ano dependendo do critério de definição. Encontramos a maior incidência de SM quando adotados os critérios do JIS, o que já era esperado. Pela definição de SM de acordo com JIS, o ponto de corte para CA usado é menor do que o ponto de corte adotado pela AHA/NHLBI, e não existe critério obrigatório como o IDF, tornando a definição de SM JIS mais sensível. Estudos relatando a frequência de SM pelos critérios da JIS em PVHIV são escassos (21,22). Em estudo transversal realizado em 1240 PVHIV do sul do Brasil, os autores encontraram prevalência de SM JIS de 24,2% e essa foi maior do que as encontradas por SM AHA/NHLBI e SM IDF (22). Até o momento, não temos conhecimento de outro estudo prospectivo que compare incidência de SM de acordo com IDF, AHA/NHLBI e JIS em PVHIV.

Encontramos a menor incidência de SM quando adotados os critérios da IDF. Semelhante aos nossos achados, vários autores encontraram menor frequência de SM em PVHIV quando adotados critérios do IDF (14,23,24). Isso sugere que a circunferência abdominal não seja o principal componente da síndrome metabólica no HIV, e que uma definição centrada na obesidade abdominal talvez não seja apropriada para essa população. Hipertrigliceridemia, HAS e hiperglicemia já foram descritas como o agrupamento mais frequente para definição de SM em PVHIV (14), assim como hipertrigliceridemia, HDL baixo e HAS (25,26). Na população americana sem HIV, SM pelos critérios do IDF é mais frequente do que pelos critérios da AHA/NHLBI (27). Um estudo interessante comparou PVHIV com controles pareados por sexo, idade, raça e tabagismo do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) e encontrou prevalência semelhante entre os indivíduos com (25.5%) e sem HIV (26.5%). No entanto, os indivíduos com HIV tinham menor IMC, menor frequência de CA elevada e maiores valores de triglicerídeos (28).

Apesar disso, Alencastro et al (21), encontrou prevalência maior de SM pelo IDF (22,1%) do que pelo AHA/NHLBI (17,2%). Em parte, esses achados podem se justificar pelo ponto de corte mais baixo para CA segundo critérios da IDF do que os usados em nossa coorte. De qualquer forma, esses dados reforçam a importância de se comparar as definições de SM em PVHIV, justamente pela falta de consenso sobre qual o melhor método para diagnosticar SM nessa população. Alguns autores questionam se os pontos de corte usados na população geral são adequados para PVHIV (29). Outros sugerem a utilização de critérios que avaliem a gordura do troco superior em pacientes com HIV que apresentem lipodistrofia (30).

Nesse estudo, avaliamos a associação de LA e AGC com SM e com cada componente dos critérios de SM. Encontramos que AGC dobrou o risco para novos casos de SM, independente do método de diagnóstico adotado, mesmo após ajuste por possíveis fatores de confundimento. Lipodistrofia tem sido associada à SM. Em estudo seccional com PVHIV, lipodistrofia foi mais freqüente em indivíduos com SM AHA/NHLBI (54,2%) do que sem SM (37%, $p < 0,001$) (6). Alguns autores encontraram prevalência estatisticamente maior de lipodistrofia em indivíduos com SM AHA/NHLBI, mas não quando classificados pelo IDF (24). Estudos que avaliaram a associação de LA e AGC separadamente são escassos. Jericó, et al (31) encontraram maior prevalência de lipohipertrofia e não de LA em indivíduos com SM em análise univariada, mas optaram por não incluir essa variável na análise multivariada. Essa associação entre AGC e SM poderia ser explicada pelas modificações do tecido adiposo de indivíduos com LD. Há descrição de diminuição de adiponectina (32), aumento do efluxo de ácido graxo livre (33) e de citocinas inflamatórias, como TNF alfa e IL-6 (34). Alterações em outras citocinas, como leptina também já foram associadas com LD (35). Todas essas alterações podem levar à resistência insulínica (RI) (36), que tem sido apontada como base fisiopatológica para SM. Estudos prospectivos avaliando a LA e AGC como exposição de SM são escassos.

Dentre os componentes dos critérios de definição de SM, AGC apresentou associação com novos casos de HAS, hiperglicemia e CA elevada segundo IDF, mas não com hipertrigliceridemia e HDL baixo. Por outro lado, LA apresentou associação com menor risco de aumento de CA. Crane et al (37) encontraram associação tanto de AGC quanto de LA e HAS. Outros autores relataram associação de LD e hiperglicemia (38). Em uma grande coorte, foi demonstrada associação entre LD (sem diferenciação entre LA e AGC) e novos casos de DM. Esses dados são interessantes porque, embora LD esteja classicamente associada a distúrbios do metabolismo lipídico(39) a associação de AGC se deu justamente com os componentes não lipídicos da SM. As alterações lipídicas no HIV são freqüentes e multifatoriais. A presença de AGC aumentando o risco para desenvolvimento de componentes não lipídicos da SM poderia colocar esses indivíduos risco metabólico e cardiovascular ainda maior. Em nosso estudo, não avaliamos quais componentes foram os mais freqüentes.

A principal limitação do nosso estudo foi a utilização de critérios subjetivos para definição de LA e AGC. Isso poderia levar a erro de classificação e conseqüentemente causar alguma influência nos resultados encontrados. Por outro lado, se esse erro aconteceu, foi não

diferencial, e isso tende a aproximar os valores de HR para a hipótese nula, diminuindo a magnitude das associações encontradas. Até o presente momento, não há consenso sobre como definir LD. Critérios objetivos requerem a realização de exames caros, e ainda há conflito sobre os valores de referência, prejudicando a interpretação dos dados. Por esse motivo, a definição subjetiva de LA e AGC tem sido utilizada por vários autores (12,40,41).

Conclusão

Nessa coorte de PVHIV usando TARV, a incidência de SM foi alta. Encontramos a maior incidência de SM quando usados os critérios do JIS e menor quando utilizados critérios do IDF. Esse estudo não avaliou desfechos cardiovasculares e incidência de DM de acordo com a presença de SM, e por isso não pode afirmar qual a melhor definição da síndrome em PVHIV. AGC apresentou associação com SM independente dos critérios utilizados. Dentre os componentes da SM, AGC aumentou o risco para desenvolvimento dos critérios não lipídicos de SM e LA diminuiu o risco de aumento de CA. Esses dados alertam para um possível aumento do risco para DCV e DM em indivíduos com HIV e acúmulo de gordura corporal. Além disso, há necessidade de definição de pontos de corte de CA específicos para PVHIV. Recomendamos que o aumento de gordura central em PVHIV, independente da classificação pelo valor de normalidade adotado, seja levado em consideração na hora de decisões clínicas. Estudos desenhados para definir um ponto de corte mais adequado para PVHIV, ou ainda, se a CA é o melhor método de avaliar RI nesses pacientes seria de grande contribuição prática. Estudos para avaliar qual definição de SM está mais associada a repercussões clínicas trariam informações importantes para a prevenção e triagem de DCV nessa população.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Ministério da Saúde e UNESCO pelo financiamento do estudo

CONFLITO DE INTERESSES

Declaramos não haver qualquer interferência das instituições financiadoras nas etapas de coleta, análise e interpretação dos dados; assim como na redação e decisão de submeter o manuscrito para publicação.

REFERÊNCIAS

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, *et al.* Declining Morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60, 1998.
2. van Sighem AI, van de Wiel MA, Ghani AC, *et al.* Mortality and Progression to AIDS after starting highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 2227-2236.
3. Lloyd-Sherlock P, Ebrahim S, Grosskurth H. Is hypertension the new HIV epidemic? *Int J Epidemiol* 2014; Feb 3.
4. Wren A. How best to approach endocrine evaluation in patients with HIV in the era of combined antiretroviral therapy? *Clin Endocrinol* 2013; 79:310-313.
5. Krishnan S, Schouten JT, Atkinson B, *et al.* Metabolic syndrome before and after initiation of antiretroviral therapy in treatment-naïve HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61:381-389
6. Ng B, Macpherson P, Haddad T, Dwivedi G. Heart failure in HIV infection: focus on the role of atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol* 2014; 29:174-179.
7. Lohse N, Hansen AB, Gerstoft J, Obel N. Improved survival in HIV-infected persons: consequences and perspectives. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:461-463.
8. Gelenske T, e Farias FA, de Alencar Ximenes RA, *et al.* Risk factors in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients undergoing antiretroviral therapy in the state of Pernambuco, Brazil: a case-control study. *Metab Syndr Relat Disord* 2010; 8:271-277.
9. Freitas P, Carvalho D, Souto S, *et al.* Impact of Lipodystrophy on the prevalence and components of metabolic syndrome in HIV-infected patients. *BMC Infect Dis* 2011; 11:246.
10. Gougeon ML, Pénicaud L, Fromenty B, Leclercq P, Viard JP, Capeau J. Adipocytes targets and actors in the pathogenesis of HIV-associated lipodystrophy and metabolic alterations. *Antivir Ther* 2004; 9:161-177.

11. Bonfanti P, Ricci E, de Socio G, *et al.* Metabolic syndrome: a real threat for HIV positive patients? Results from the SIMONE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 128-131.
12. Diehl LA, Dias JR, Paes AC, *et al.* Prevalência de lipodistrofia associada ao HIV em pacientes ambulatoriais brasileiros: relação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008; 52: 658-667.
13. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, *et al.* Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640-1645.
14. Wand H, Calmy A, Carey DL, *et al.* Metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus after initiation of antiretroviral therapy in HIV infection. *AIDS* 2007; 21:2445–2453.
15. Gazzaruso C, Sacchi P, Garzaniti A, Fratino P, Bruno R, Filice G. Prevalence of Metabolic Syndrome Among HIV Patients. *Diabetes Care* 2002; 25:1253-1254.
16. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143–3421.
17. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement *Circulation* 2005; 112: 2735–2752.
18. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005 ;366:1059 –1062.
19. Friedwald WT, Levy R, Fredrickson DS. Estimation of the concentration pf low lipoprotein cholesterol in plasma without us of the preparative ultracentrifuge *Clin Chem*, 1972, 18: 499-504.
20. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, *et al.* International Physical Activity Questionnaire: 12 country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35:1381-1395.
21. Alencastro PR, Fuchs SC, Wolff FH, Ikeda ML, Brandão AB, Barcellos NT. Independent predictors of metabolic syndrome in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS* 2011; 25:627-634.
22. Alencastro PR, Wolff FH, Oliveira RR, *et al.* Metabolic syndrome and population attributable risk among HIV/AIDS patients: comparison between NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI definitions. *AIDS Research and Therapy* 2012, 9:29

23. Barros ZM, de Alencar Ximenes RA, Miranda-Filho DB, et al. Comparison between the Framingham and prospective cardiovascular of Münster scores for risk assessment of coronary heart disease in human immunodeficiency virus-positive patients in Pernambuco, Brazil. *Metab Syndr Relat Disord* 2010; 8:489-497.
24. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care* 2007; 30:113-119.
25. Jacobson DL, Tang AM, Spiegelman D, et al. Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV-infected adults and prevalence relative to the US population (National Health and Nutrition Examination Survey). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43:458-466.
26. Alvarez C, Salazar R, Galindez J, et al. Metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in Latin America. *Braz J Infect Dis* 2010; 14:256-263.
27. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005; 28:2745-2749.
28. Mondy K, Overton ET, Grubb J, et al. Metabolic syndrome in HIV-infected patients from an urban, midwestern US outpatient population. *Clin Infect Dis* 2007; 44:726-734.
29. De Socio GV, Ricci E, Bonfanti P, et al. Waist circumference and body mass index in HIV infection. *HIV Medicine*, 2011; 12: 124–125.
30. Li Vecchi V, Maggi P, Rizzo M, Montalto G. The Metabolic Syndrome and HIV Infection. *Curr Pharm Des* 2013; Dec 5. [Epub ahead of print].
31. Jericó C, Knobel H, Montero M, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care* 2005; 28:132-137.
32. Fève B, Glorian M, Hadri KE. Pathophysiology of the HIV-Associated Lipodystrophy Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2004; 4:274-286.
33. Freitas P, Carvalho D, Souto S, Sarmiento A, Medina JL (2013). Lipodystrophy: The Metabolic Link of HIV Infection with Insulin-Resistance Syndrome, Current Perspectives in HIV Infection, Dr. Shailendra K. Saxena (Ed.), ISBN: 978-953-51-1057-6, InTech, DOI: 10.5772/52685. Available from: <<http://www.intechopen.com/books/current-perspectives-in-hiv-infection/lipodystrophy-the-metabolic-link-of-hiv-infection-with-insulin-resistance-syndrome>>
34. Mikhail N. Insulin resistance in HIV-related lipodystrophy. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 117-121.

35. Nagy GS, Tsiodras S, Martin LD, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1-related lipoatrophy and lipohypertrophy are associated with serum concentrations of leptin. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 795-802.
36. Garg A. Clinical review: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3313-3325.
37. Crane HM, Grunfeld C, Harrington RD, *et al.* Lipoatrophy and lipohypertrophy are independently associated with hypertension. *HIV Med* 2009; 10:496-503.
38. Calza L, Masetti G, Piergentili B, *et al.* Prevalence of diabetes mellitus, hyperinsulinaemia and metabolic syndrome among 755 adult patients with HIV-1 infection. *Int J STD AIDS* 2011; 22: 43-45.
39. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS* 2003; 17: S141-S148.
40. Lichtenstein KA, Delaney KM, Armon C, *et al.* Incidence of and risk factors for lipoatrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 48–56.
41. Guaraldi G, Murri R, Orlando G, *et al.* Severity of lipodystrophy is associated with decreased health-related quality of life. *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22:577-85.

Tabela 1: Critérios para definição de síndrome metabólica (SM) segundo AHA/NHLBI, IDF, e JIS.

DEFINIÇÃO	SM AHA/NHLBI ^a	SM IDF ^b	SM JIS ^c
Critério obrigatório	Nenhum	Circunferência abdominal de acordo com etnia. Adotado: Homens: ≥ 94 cm; Mulheres: ≥ 80 cm.	Nenhum
Critérios adicionais	Pelo menos três dos critérios abaixo:	Pelo menos dois dos critérios abaixo:	Pelo menos três dos critérios abaixo:
HDL	Homem: < 40 mg/dL Mulher: < 50 mg/dL	Homens: < 40 mg/dL Mulheres: < 50 mg/dL	Homens: < 40 mg/dL Mulheres : < 50 mg/dL
TG	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL
CA	Homens: ≥ 102 cm; Mulheres: ≥ 88 cm	Homens: ≥ 94 cm; Mulheres: ≥ 80 cm [#]	Circunferência abdominal de acordo com etnia. Adotado: Homens: ≥ 94 cm; Mulheres: ≥ 80 cm.
GJ	≥ 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL
HAS	PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg	PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg	PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg

HDL: Lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídeos; CA: circunferência abdominal; GJ: glicemia de jejum; HAS: hipertensão arterial sistêmica; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; a: American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute; b: International Diabetes Federation; c: Harmonizing the metabolic syndrome: a Joint Interim Statement;

Tabela 2: Características gerais de pessoas vivendo com HIV/AIDS usando terapia antirretroviral na avaliação basal das coortes.

VARIÁVEIS	COORTE SM (AHA/NHLBI)	COORTE SM IDF	COORTE SM JIS
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)
BIOLÓGICAS			
Sexo Masculino - N(%)	605 (61,2)	899(67)	782 (64,8)
Idade (anos)	39,3 (9,1)	39,6 (9,3)	39,1 (9,1)
HÁBITOS DE VIDA			
Tabagismo - N(%)			
Nunca fumou	432 (46,5)	599 (45)	538 (44,7)
Fuma	206 (22,2)	332(25)	299 (24,8)
Já fumou	290 (31,3)	400 (30)	367 (30,5)
Sedentarismo- N(%)	650 (71,7)	940(72)	852 (72,2)
CLÍNICAS			
PAS (mmHg)	114,8 (14,2)	116,2 (14,7)	114,7 (13,7)
PAD (mmHg)	77,4 (10)	78,3 (11,1)	77,4 (10,6)
CA (cm)	82,8 (8,9)	83,1 (8,9)	82,9 (9,1)
IMC (kg/m ²)	22,8 (3,3)	22,9 (3,5)	22,8 (3,6)
Dislipidemia - N(%)	717 (77,2)	1080 (83,3)	954 (81,4)
Baixo peso – N(%)	82 (8,8)	112 (8,4)	106 (8,8)
Sobrepeso – N(%)	205 (22,1)	279 (20,9)	245 (20,3)
Obesidade – N(%)	19 (2,1)	44 (3,3)	44 (3,6)
CA elevada	84 (8,7)	302 (22,8)	302 (25,3)
HDL baixo N(%)	507 (52,4)	594 (55,9)	479 (51,2)
TG _≥ 150mg/dl N(%)	370 (38,2)	462 (41,9)	345 (35,3)
GJ _≥ 100mg/dl N(%)	95 (9,8)	178 (15,9)	106 (10,7)
HAS N(%)	185 (19,1)	327 (24,7)	233 (19,5)
DM (%)	38 (3,5)	57 (5,1)	34 (3,4)
RELACIONADAS À INFECÇÃO			
CD4	420,2 (249,1)	426 (274)	420 (264,5)
Nadir CD4	145,6(121,1)	150 (122)	148,7 (121,1)
Tempo de diagnóstico (anos)	5,2 (4,5)	5,2 (4,4)	5,0 (4,4)
Tempo de TARV (anos)	3,8 (3,3)	3,8 (3,4)	3,7 (3,4)
LABORATORIAIS			
CT (mg/dL)	175,1 (42,9)	177,9 (46,8)	176,2 (45,8)
LDL (mg/dL)	98,8 (38,2)	97,4 (37,1)	97,5 (37,3)
HDL (mg/dL)	44,5 (14,0)	43,3 (13,9)	44,5 (14,2)
TG (mg/dL)	163 (124,4)	180 (157)	161,1 (124,4)
GJ (mg/dL)	88,4 (16,0)	90,5 (20,7)	88,3 (14,4)

TARV: terapia antirretroviral; DP: desvio padrão; N: Número de indivíduos avaliados; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CA: circunferência abdominal; IMC: índice de massa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídeos; GJ: glicemia de jejum; CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus.

Tabela 3: *Hazard Ratio* ajustados[#] e intervalos de confiança (IC) para SM segundo critérios da AHA/NHLBI^a, da IDF^b e JIS^c de acordo com presença de lipoatrofia (LA) e acúmulo de gordura corporal (AGC) em pessoas vivendo com HIV/AIDS usando terapia antirretroviral.

	SM AHA/NHLBI ^a	SM IDF ^b	SM JIS ^c
LA – HR (IC 95%)	0,8(0,5 – 1,3)	0,9 (0,5 – 1,5)	1,0 (0,7 – 1,6)
AGC – HR (IC95%)	2,0(1,5 – 2,7)*	1,6 (1,2 – 2,1)**	1,8 (1,4 – 2,3)*

a: American heart association / national heart, lung and blood institute; b: International Diabetes Federation; c: Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement; #: ajustados por idade, sexo, colesterol total > 200mg/dL, tabagismo, atividade física, IMC, CD4, tempo de HIV e TARV; * p < 0,001; ** p 0,002.

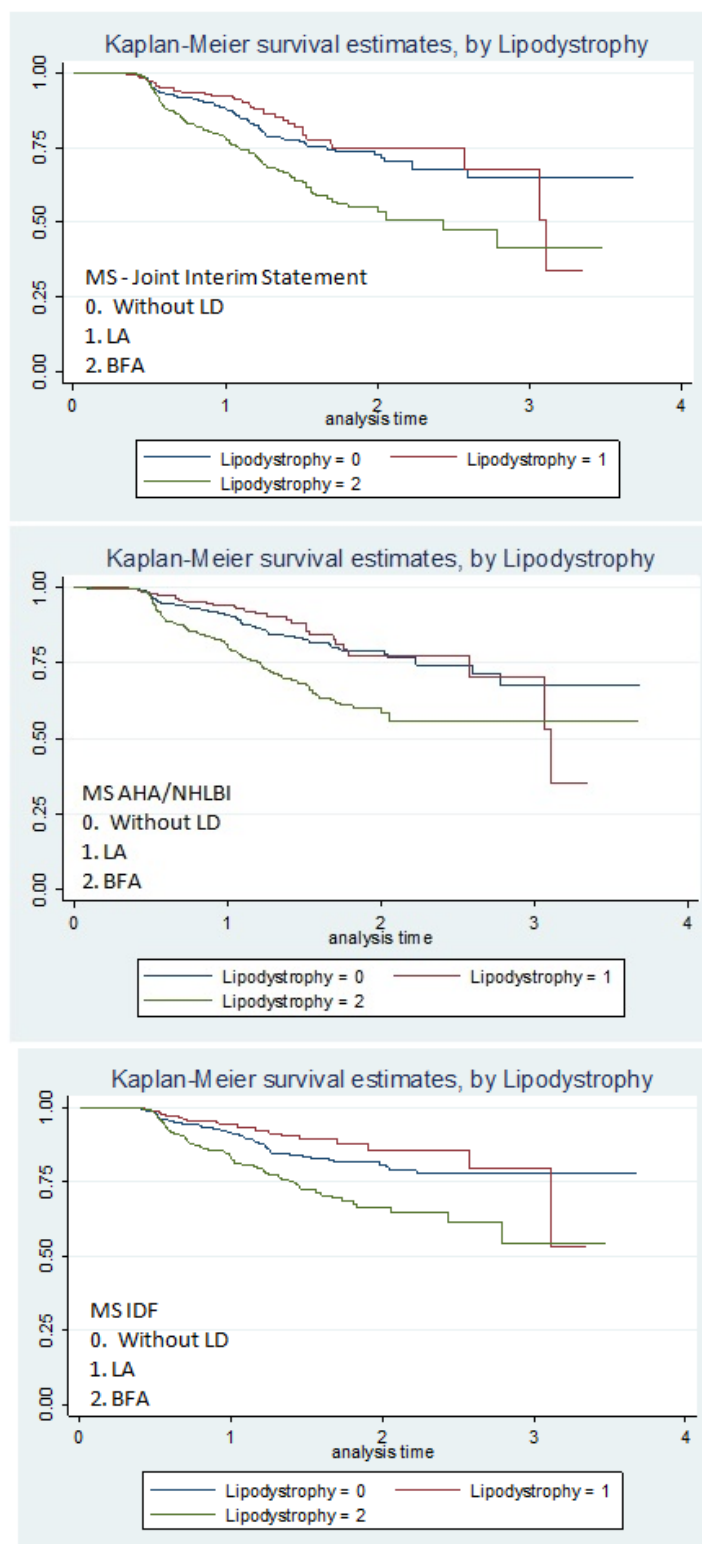


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para síndrome metabólica segundo critérios da American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI), da International Diabetes Federation (IDF) e Harmonizing the metabolic syndrome: a Joint Interim Statetment de acordo com presença de lipoatrofia (LA) e acúmulo de gordura corporal (AGC) em pessoas vivendo com HIV/AIDS usando terapia antirretroviral.

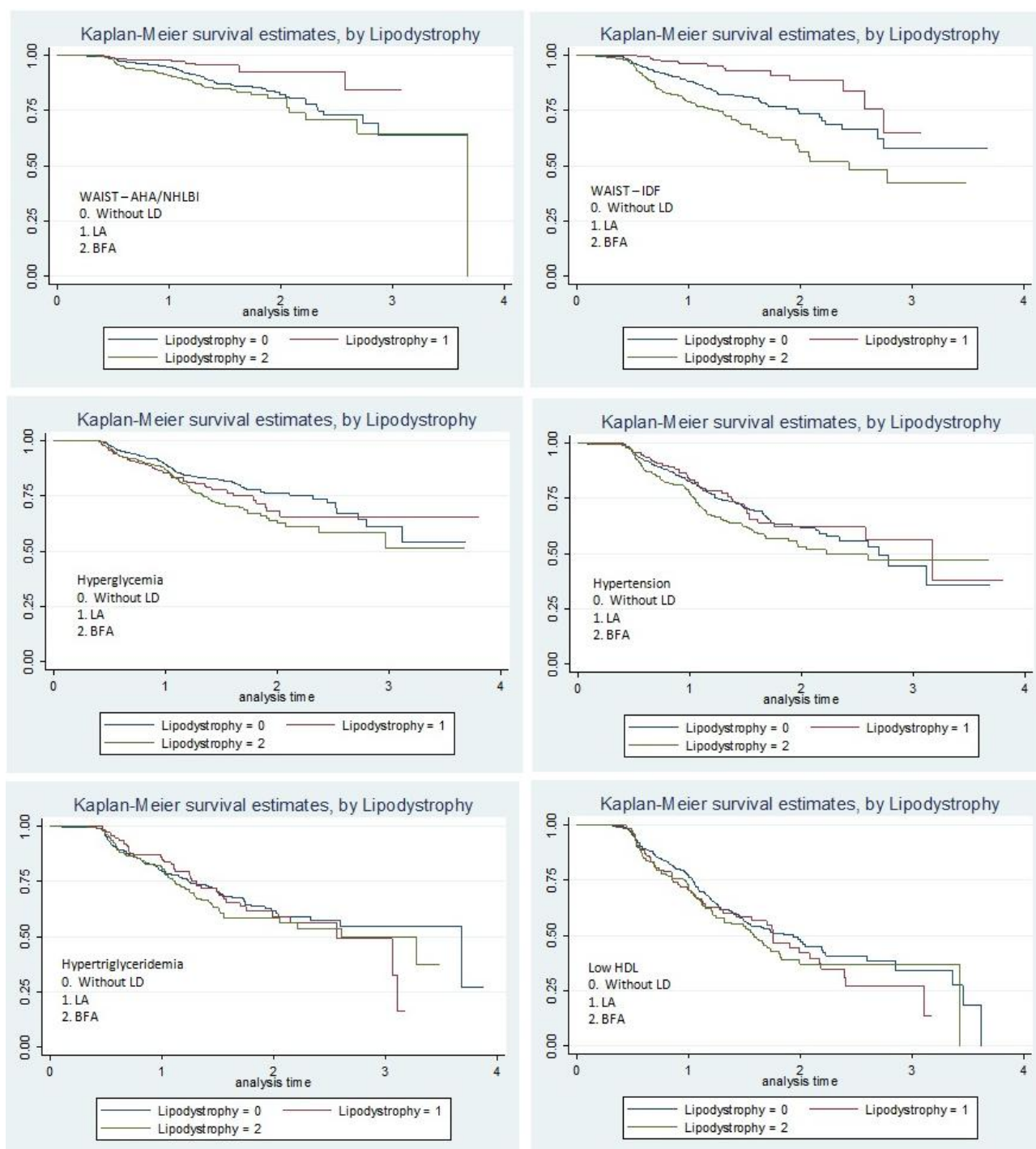


Figura 2. Curva de *Kaplan-Meier* para cada componente dos critérios de definição de síndrome metabólica de acordo com presença de lipoatrofia (LA) e acúmulo de gordura corporal (AGC) em pessoas vivendo com HIV/AIDS usando terapia antirretroviral.

REFERÊNCIAS

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, *et al.* Declining Morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60, 1998.
2. van Sighem AI, van de Wiel MA, Ghani AC, *et al.* Mortality and Progression to AIDS after starting highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 2227-2236.
3. Lloyd-Sherlock P, Ebrahim S, Grosskurth H. Is hypertension the new HIV epidemic? *Int J Epidemiol* 2014; Feb 3.
4. Wren A. How best to approach endocrine evaluation in patients with HIV in the era of combined antiretroviral therapy? *Clin Endocrinol* 2013; 79:310-313.
5. Krishnan S, Schouten JT, Atkinson B, *et al.* Metabolic syndrome before and after initiation of antiretroviral therapy in treatment-naïve HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61:381-389
6. Ng B, Macpherson P, Haddad T, Dwivedi G. Heart failure in HIV infection: focus on the role of atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol* 2014; 29:174-179.
7. Lohse N, Hansen AB, Gerstoft J, Obel N. Improved survival in HIV-infected persons: consequences and perspectives. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:461-463.
8. Gelenske T, e Farias FA, de Alencar Ximenes RA, *et al.* Risk factors in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients undergoing antiretroviral therapy in the state of Pernambuco, Brazil: a case-control study. *Metab Syndr Relat Disord* 2010; 8:271-277.
9. Freitas P, Carvalho D, Souto S, *et al.* Impact of Lipodystrophy on the prevalence and components of metabolic syndrome in HIV-infected patients. *BMC Infect Dis* 2011; 11:246.
10. Gougeon ML, Pénicaud L, Fromenty B, Leclercq P, Viard JP, Capeau J. Adipocytes targets and actors in the pathogenesis of HIV-associated lipodystrophy and metabolic alterations. *Antivir Ther* 2004; 9:161-177.
11. Bonfanti P, Ricci E, de Socio G, *et al.* Metabolic syndrome: a real threat for HIV positive patients? Results from the SIMONE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 128-131.
12. Diehl LA, Dias JR, Paes AC, *et al.* Prevalência de lipodistrofia associada ao HIV em pacientes ambulatoriais brasileiros: relação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008; 52: 658-667.
13. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, *et al.* Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart

Federation; International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640-1645.

14. Wand H, Calmy A, Carey DL, *et al.* Metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus after initiation of antiretroviral therapy in HIV infection. *AIDS* 2007; 21:2445–2453.

15. Gazzaruso C, Sacchi P, Garzaniti A, Fratino P, Bruno R, Filice G. Prevalence of Metabolic Syndrome Among HIV Patients. *Diabetes Care* 2002; 25:1253-1254.

16. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143–3421.

17. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement *Circulation* 2005; 112: 2735–2752.

18. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005 ;366:1059 –1062.

19. Friedwald WT, Levy R, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge *Clin Chem*, 1972, 18: 499-504.

20. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, *et al.* International Physical Activity Questionnaire: 12 country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35:1381-1395.

21. Alencastro PR, Fuchs SC, Wolff FH, Ikeda ML, Brandão AB, Barcellos NT. Independent predictors of metabolic syndrome in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS* 2011; 25:627-634.

22. Alencastro PR, Wolff FH, Oliveira RR, *et al.* Metabolic syndrome and population attributable risk among HIV/AIDS patients: comparison between NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI definitions. *AIDS Research and Therapy* 2012, 9:29

23. Barros ZM, de Alencar Ximenes RA, Miranda-Filho DB, *et al.* Comparison between the Framingham and prospective cardiovascular of Münster scores for risk assessment of coronary heart disease in human immunodeficiency virus-positive patients in Pernambuco, Brazil. *Metab Syndr Relat Disord* 2010; 8:489-497.

24. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with

insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care* 2007; 30:113-119.

25. Jacobson DL, Tang AM, Spiegelman D, *et al.* Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV-infected adults and prevalence relative to the US population (National Health and Nutrition Examination Survey). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43:458-466.

26. Alvarez C, Salazar R, Galindez J, *et al.* Metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in Latin America. *Braz J Infect Dis* 2010; 14:256-263.

27. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005; 28:2745-2749.

28. Mondy K, Overton ET, Grubb J, *et al.* Metabolic syndrome in HIV-infected patients from an urban, midwestern US outpatient population. *Clin Infect Dis* 2007; 44:726-734.

29. De Socio GV, Ricci E, Bonfanti P, *et al.* Waist circumference and body mass index in HIV infection. *HIV Medicine*, 2011; 12: 124–125.

30. Li Vecchi V, Maggi P, Rizzo M, Montalto G. The Metabolic Syndrome and HIV Infection. *Curr Pharm Des* 2013; Dec 5. [Epub ahead of print].

31. Jericó C, Knobel H, Montero M, *et al.* Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care* 2005; 28:132-137.

32. Fève B, Glorian M, Hadri KE. Pathophysiology of the HIV-Associated Lipodystrophy Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2004; 4:274-286.

33. Freitas P, Carvalho D, Souto S, Sarmento A, Medina JL (2013). Lipodystrophy: The Metabolic Link of HIV Infection with Insulin-Resistance Syndrome, Current Perspectives in HIV Infection, Dr. Shailendra K. Saxena (Ed.), ISBN: 978-953-51-1057-6, InTech, DOI: 10.5772/52685. Available from: <<http://www.intechopen.com/books/current-perspectives-in-hiv-infection/lipodystrophy-the-metabolic-link-of-hiv-infection-with-insulin-resistance-syndrome>>

34. Mikhail N. Insulin resistance in HIV-related lipodystrophy. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 117-121.

35. Nagy GS, Tsiodras S, Martin LD, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1-related lipoatrophy and lipohypertrophy are associated with serum concentrations of leptin. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 795-802

36. Garg A. Clinical review: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3313-3325.

37. Crane HM, Grunfeld C, Harrington RD, *et al.* Lipoatrophy and lipohypertrophy are independently associated with hypertension. *HIV Med* 2009; 10:496-503.

38. Calza L, Masetti G, Piergentili B, et al. Prevalence of diabetes mellitus, hyperinsulinaemia and metabolic syndrome among 755 adult patients with HIV-1 infection. *Int J STD AIDS* 2011; 22: 43-45.
39. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS* 2003; 17: S141-S148.
40. Lichtenstein KA, Delaney KM, Armon C, et al. Incidence of and risk factors for lipoatrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 48-56.
41. Guaraldi G, Murri R, Orlando G, et al. Severity of lipodystrophy is associated with decreased health-related quality of life. *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22:577-85.

7. CONCLUSÕES DA TESE

Para esse estudo de coorte prospectiva aberta, desenhado para acompanhamento de pessoas vivendo com HIV/AIDS em uso de terapia antirretroviral, podemos concluir:

- A incidência de LA (19/100pessoas-ano) foi menor do que a de AGC (34/100pessoas-ano) e os fatores de risco associados com LA foram diferentes daqueles associados ao AGC. Isso pode corroborar com a idéia de que LA e AGC tenham vias fisiopatológicas distintas e de fato sejam desordens clínicas diferentes.
- Os fatores associados com risco de desenvolvimento de LA foram tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV e CD4 abaixo de 350. Esses achados sugerem que fatores relacionados com a infecção pelo HIV, e conseqüentemente, com o status inflamatório crônico e a imunossupressão, podem ter um papel importante na sua etiopatogenia.
- Sexo feminino apresentou associação com desenvolvimento de AGC. Além disso, hipertrigliceridemia, hiperglicemia e sobrepeso/obesidade também apresentaram associação com AGC. Essas alterações metabólicas são classicamente relacionadas com resistência insulínica. Embora esse estudo não tenha sido desenhado para verificar associação de lipodistrofia com risco para eventos cardiovasculares, esses achados alertam para um grupo específico de PVHIV com possível risco maior para tais desfechos.
- Não encontramos associação forte entre quaisquer antirretroviral específico e risco de desenvolvimento LA e AGC. Ao contrário, encontramos menor risco de desenvolver LA entre os usuários de atazanavir e menor risco de desenvolver AGC entre os usuários de atazanavir e lopinavir/ritonavir. Isso pode ter sido devido a tamanho amostral e a uma interação complexa entre o efeito das drogas entre si, já que não avaliamos os esquemas terapêuticos e sim a exposição a cada antirretroviral. Além disso, não avaliamos os indivíduos no início da TARV. Por outro lado, esses resultados também podem refletir a maior prescrição de antirretrovirais metabolicamente menos agressivos, ou ainda, que a TARV atue mais fortemente na manutenção das alterações de distribuição de gordura corporal, do que propriamente sendo o gatilho inicial.

- A incidência de SM foi maior quando adotados os critérios do *Harmonizing metabolic syndrome: a Joint Interim Statement* (18,6/100pessoas-ano), e menor quando adotados os critérios da *International Diabetes federation* (12,5/100pessoas-ano). Isso revela a maior sensibilidade dos critérios de definição do JIS, mas também pode traduzir que (a) a síndrome metabólica em pessoas vivendo com HIV não seja centrada em obesidade central; (b) os pontos de corte para circunferência abdominal usados na população geral não sejam adequados para PVHIV.
- Após ajuste para fatores de risco clássicos (sexo, idade, sedentarismo, tabagismo, hipercolesterolemia, obesidade) e específicos (valores de CD4, tempo de infecção pelo HIV, uso de antirretrovirais), AGC quase dobrou o risco para desenvolvimento de SM, independente da definição adotada. Diferente de LA, que não apresentou associação com SM.
- Quando avaliadas as associações de LA e AGC com o desenvolvimento de novos casos de cada componente incluído nos critérios de definição de SM (hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, hiperglicemia, HDL baixo e aumento de circunferência abdominal), os dados encontrados foram interessantes: AGC apresentou associação com hipertensão, hiperglicemia e circunferência abdominal pelo IDF. Embora a literatura venha mostrando que os componentes lipídicos sejam os mais freqüentes em PVHIV (dados não avaliados em nossa coorte), AGC foi fator de risco justamente para os componentes não lipídicos. Isso pode refletir que PVHIV e AGC estejam expostas a um risco ainda maior de desenvolvimento de SM, já que outros fatores que não a lipodistrofia parecem influenciar os componentes lipídicos.

8. RECOMENDAÇÕES E OU CONSIDERAÇÕES DA TESE

Após avaliação dos resultados dessa coorte prospectiva aberta, desenhado para acompanhamento de pessoas vivendo com HIV/AIDS em uso de terapia antirretroviral, recomendamos e sugerimos:

- Recomendamos a avaliação regular de alterações da distribuição de gordura corporal em PVHIV, utilizando questionário e antropometria periódicos.
- Sugerimos que indivíduos com AGC possam ser avaliados como de risco cardiovascular elevado. Isso se traduziria em avaliações de triagem para complicações metabólicas em intervalos mais curtos, além de recomendações de terapia para prevenção de eventos cardiovasculares com metas mais rigorosas.
- Sugerimos que em indivíduos com maior risco de desenvolver AGC, como mulheres mais jovens, seja dada a preferência para antirretrovirais mais neutros, como ATV e EFZ e possivelmente o LPV/r.
- Sugerimos que em PVHIV, sejam utilizados os critérios de definição de SM do JIS ou AHA/NHLBI, por não exigirem a presença de obesidade central. Ainda não está claro quais desses dois critérios é o mais adequado para essa população.
- Sugerimos futuros estudos para avaliação mais detalhada do papel dos marcadores inflamatórios no desenvolvimento de LA e dos marcadores de resistência insulínica na patogênese de AGC.
- Sugerimos a realização de estudos para identificação de ponto de corte mais adequado para circunferência abdominal em PVHIV.
- Sugerimos que estudos para avaliar desfechos cardiovasculares sejam realizados para identificar o critério de definição de SM mais adequado para PVHIV.
- Sugerimos que estudos para avaliar desfechos cardiovasculares sejam realizados em populações com LA e AGC, separadamente.

REFERÊNCIAS

ALBERTI, K.G. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, [s.l.], v.120, n.16, p.1640-5, 2009.

ALBERTI, K.G.; et al. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. **The Lancet**, [s.l.], v.366, p.1059-62, 2005.

ALENCASTRO, P.R. et al. Independent predictors of metabolic syndrome in HIV-infected patients. **AIDS patient care and STDS**, [s.l.], v.25, n.11, p.627-34, 2011.

ALENCASTRO, P.R. et al. Metabolic syndrome and population attributable risk among HIV/AIDS patients: comparison between NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI definitions. **AIDS Research and Therapy**, [s.l.], v.9, p.29, 2012.

ALVAREZ, C. et al. Metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in Latin America. *Brazilian journal of infectious diseases*. [s.l.], v.14, n.3, p.256-63, 2010.

AMMASSARI, A. et al. LipolCoNA Study Group Relationship between HAART adherence and adipose tissue alterations. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, [s.l.], v.31, p. S140-4, 2002, Suplemento 3.

ASSENSI, V. et al. IL-1beta (+3954C/T) polymorphism could protect human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients on highly active antiretroviral treatment (HAART) against lipodystrophic syndrome. **Genetics in medicine**, [s.l.], v. 10, p.215-23, 2008.

BACCHETTI, P. et al. Fat distribution in men with HIV infection. . **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, [s.l.], v.40, p.121-31, 2005.

BARIL, J.G. et al. HIV-associated lipodystrophy syndrome: A review of clinical aspects. **The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology**, [s.l.], v. 16, p.233-43, 2005.

BARROS, Z.M. et al. Comparison between the Framingham and prospective cardiovascular of Münster scores for risk assessment of coronary heart disease in human immunodeficiency virus-positive patients in Pernambuco, Brazil. **Metabolic syndrome and related disorders**, [s.l.], v.8, n.6, p.489-97, 2010.

BASTARD, J.P. et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipoatrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. **The Lancet**, [s.l.], v.359, p.1026-31, 2002.

BERNASCONI 2002 BERNASCONI, E. et al. Abnormalities of Body Fat Distribution in HIV-Infected Persons Treated With Antiretroviral Drugs The Swiss HIV Cohort Study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, [s.l.] v. 31, p. 50-5, 2002.

BONFANTI, P. et al. CISA Study Group. Metabolic Syndrome: A real Threat for HIV-positive patients? Results from the SIMONE study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Philadelphia, v.42, n.1, p.128-131, 2006.

BONFANTI, P. et al. The feature of Metabolic Syndrome in HIV naive patients is not the same of those treated: results from a prospective study. **Biomedical Pharmacotherapy**. [s.l.], v.66, n.5, p.348-53, 2012.

BRADBURY, R.A.; SAMARAS, K. Antiretroviral therapy and the human immunodeficiency virus--improved survival but at what cost? **Diabetes, obesity & metabolism**, [s.l.], v. 10, p. 441-50.

BROWN, T.T. Approach to the Human Immunodeficiency Virus-infected patient with lipodystrophy. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [s.l.] v.93, p.2937-45, 2008.

CALZA, L. et al. Prevalence of diabetes mellitus, hyperinsulinaemia and metabolic syndrome among 755 adult patients with HIV-1 infection. **International journal of STD & AIDS**, [s.l.], v. 22, n.1, p.43-5, 2011.

CARR, A. et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. **AIDS**, [s.l.] v.12, p.F51-F58, 1998.

CARR, A; COOPER, D.A. Lipodystrophy Associated with an HIV-Protease Inhibitor. **The New England journal of medicine**, v.339, p.1296, 1998.

CARR, A. et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipaemia, and diabetes *mellitus*: a cohort study. **The Lancet**, [s.l.] v.353, p. 2093-99, 1999.

CARR, A. et al. A syndrome of lipodystrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with nucleoside analogue therapy: Contribution to protease inhibition –Related lipodystrophy syndrome. **AIDS**, [s.l.] v. 14, p. F25-F32, 2000.

CARR, A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. **AIDS**, [s.l.] v.17, p. S141-S148, 2003. Supplement 1.

CARR, A.; EMERY, S.; LAW, and HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. **The Lancet**, [s.l.] v.361, p.726-35, 2003.

CAAR, A. et al. Effects of boosted tipranavir and lopinavir on body composition, insulin sensitivity and adipocytokines in antiretroviral-naive adults. **AIDS**, [s.l.], v.22, p.2313-21, 2008.

CARON, M. et al. Antiretroviral-related adipocyte dysfunction and lipodystrophy in HIV-infected patients: Alteration of the PPAR γ -dependent pathways. **PPAR research**, [s.l.], v. 2009, p.507141, 2009.

CASO, G. et al. Effect of ritonavir and atazanavir on human subcutaneous preadipocyte proliferation and differentiation. **Antiviral research**. [s.l.], v.86, n.2, p. 137-43, 2010.

CHEN, D.; MISRA, A; GARG, A. Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.] v.87, n.11, p. 4845-56, 2002.

CRAIG, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12 country reliability and validity. **Medicine & Science in Sports & Exercise** , [s.l.], v.35,p.1381-95, 2003.

CRANE 2009 CRANE H.M. et al. Lipoatrophy and lipohypertrophy are independently associated with hypertension. **HIV Medicine**, [s.l.], v.10, n.8, p.496-503, 2009.

DE CARVALHO, E.H. et al. Prevalence of hyperapolipoprotein B and associations with other cardiovascular risk factors among human immunodeficiency virus-infected patients in Pernambuco, Brazil. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**. [s.l.], v.8, n.5, p403-10, 2010.

DE LUCA, A. et al, Mitochondrial DNA haplogroups and incidence of lipodystrophy in HIV-infected patients on long-term antiretroviral therapy. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, [s.l.], v.59, p.113-20, 2012.

DEONARAIN, J; RAMDIAL, P.K; SINGH, B. Bilateral lipomastia in men: a side effect of highly active antiretroviral therapy. **International journal of surgical pathology**, [s.l.], v.16, n.6, p.171-5, 2008.

DE SOCIO, G.V. et al. Waist circumference and body mass index in HIV infection. **HIV Medicine**, [s.l.], v.12, p.124-5, 2011.

DE SOCIO, G.V. et al. Waist circumference and body mass index in HIV infection. **HIV medicine**, [s.l.], v.12, n.2, p.124-5, 2011.

DE SOCIO, G.V. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control rate of hypertension in HIV-infected patients: the HIV-HY study. **American Journal of Hypertension**. [s.l.], v.27, n.7, p222-8, 2014.

DE WAAL, R; COHEN, R; MAARTENS, G. Systematic review of antiretroviral-associated lipodystrophy: lipoatrophy, but not central fat gain, is an antiretroviral adverse drug reaction. **PloS one**, [s.l.], v.8, n.5, p e63623., 2013.

DE WIT; et al. Incidence and risk factor for new-onset diabetes in HIV-infected patients. **Diabetes Care**, [s.l.] v.31, p.1224-1229, 2008.

DIEHL, L.A. et al. Prevalência de lipodistrofia associada ao HIV em pacientes ambulatoriais brasileiros: relação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, [s.l.] v. 52, n.4, p. 658-667, 2008.

ECHAVEZ, M.; HORSTMAN, W. Relationship between lipoatrophy and quality of life. **AIDS Reader**, [s.l.], v. 15, p.369-75, 2005.

FALUTZ, J. et al. Surrogate markers of visceral adipose tissue in treated HIV-infected patients: accuracy of waist circumference determination. **HIV medicine**, [s.l.], v.15, n.2, p.98-107, 2014.

FERNANDES, A.P. ET AL. Lipodystrophy syndrome associated with antiretroviral therapy in HIV patients: considerations for psychosocial aspects. **Revista latino-americana de enfermagem**, [s.l.], v. 15, p.1041-5, 2007..

FÈVE, B.; GLORIAN, M.; HADRI, K.E. Pathophysiology of the HIV-Associated Lipodystrophy Syndrome. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, [s.l.] v.4, p.274-86, 2004.

FIALA, M. et al. HAART drugs induce mitochondrial damage and intercellular gaps and gp120 causes apoptosis. **Cardiovascular Toxicology**, [s.l.], v.4, p.327-337, 2004.

FISAC, C. et al. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine **AIDS**, [s.l.], v. 19, p.917-25, 2005.

FREITAS, P. et al. Impact of Lipodystrophy on the prevalence and components of metabolic syndrome in HIV-infected patients. **BMC Infectious diseases**, [s.l.], v.11, p.246, 2011.

FREITAS, P. et al. Central/Peripheral Fat Mass Ratio Is Associated With Increased Risk of Hypertension in HIV-Infected Patients. **Journal of Clinical Hypertensio(Greenwich)**, v.14, p.593-60, 2012.

FREITAS, P. et al. Lipodystrophy defined by Fat Mass Ratio in HIV-infected patients is associated with a high prevalence of glucose disturbances and insulin resistance. **BMC infectious diseases**, [s.l.], v. 12, p.180, 2012.

FREITAS, Paula. et al. Lipodystrophy: The Metabolic Link of HIV Infection with Insulin-Resistance Syndrome, Current Perspectives in HIV Infection, Dr. Shailendra K. Saxena (Ed.), InTech, 2013. Disponível em: <<http://www.intechopen.com/books/current-perspectives-in-hiv-infection/lipodystrophy-the-metabolic-link-of-hiv-infection-with-insulin-resistance-syndrome>>. Acesso em 11 jan. 2014, 15:32:30.

FRIEDWALD, W.T.; LEVY, R.; FREDRICKSON, D.S. Estimation of the concentration pf low lipoprotein cholesterol in plasma without us of the preparative ultracentrifuge. **Clinical chemistry**, [s.l.], v. 18, p.499-504, 1972.

FRIIS-MØLLER, N. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. **European Journal of Preventive Cardiology (formerly European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation)**, [s.l.], v. 17, n.5, p. 491-501, 2010.

FORD, E.S.. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 28, n.11, p.2745-9, 2005.

GALLI, M. et al. Risk of developing metabolic and morphological alterations under antiretroviral therapy according to the drug combinations. **Antiviral Therapy**, [s.l.] v. 5, p. 59-60, 2000, supplement 5.

GALLI, M. et al. Gender differences in antiretroviral drug-related adipose tissue alterations. Women are at higher risk than men and develop particular lipodystrophy patterns. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, [s.l.], v. 34, p.58-61, 2003.

GARG, A. Adipose tissue dysfunction in obesity and lipodystrophy. **Clinical Cornerstone**, [s.l.], v.8, p.S7-13, 2006. Suplemento 4.

GARG, A. Clinical review: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. The **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [s.l.], v.96, n.11, p.3313-25, 2011.

GASPAROTTO, A.S. et al. Genetic polymorphisms in estrogen receptors and sexual dimorphism in fat redistribution in HIV-infected patients on HAART. **AIDS**, [s.l.], v.26, n.1, p.19-26, 2012.

GAZZARUSO, C. et al. Prevalence of metabolic syndrome among HIV patients. **Diabetes Care**, Alexandria, v.25, n.7, p.1253-1254, 2002.

GELENSKE, T. et al. Risk factors in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients undergoing antiretroviral therapy in the state of Pernambuco, Brazil: a case-control study. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, Canada, v.8, n.3, p.271-7, 2010.

GOUGEON, M.L. et al. Adipocytes targets and actors in the pathogenesis of HIV-associated lipodystrophy and metabolic alterations. **Antiviral therapy**, [s.l.], v.9, n.2, p.161-77, 2004.

GRUNDY, S.M. Obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v.89, n.9, p.2595 – 2600, 2005.

GRUNDY, S.M. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement . **Circulation**, [s.l.], v.112, p.2735-2752, 2005.

GRUNDFELD, C. et al. Contribution of Metabolic and Anthropometric Abnormalities to Cardiovascular Disease Risk Factors. **Circulation**, [s.l.], v. 118, p.e20-e28, 2008.

GUARALDI, G. et al. Multidisciplinary approach to the treatment of metabolic and morphologic alterations of HIV-related lipodystrophy. **HIV clinical trials**, [s.l.], v.7, n.3, p.97- 106, 2006.

GUARALDI, G. et al. Prevalence of and risk factors for pubic lipoma development in HIV-infected persons. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, [s.l.], v.54, n.1, p.72-6, 2007

GUARALDI, G. et al. Severity of lipodystrophy is associated with decreased health-related quality of life. **AIDS patient care and STDs**, [s.l.], v.22, p.577-85, 2008.

GUARALDI, G. et al. Lipodystrophy and anti-retroviral therapy as predictors of sub-clinical atherosclerosis in human immunodeficiency virus infected subjects. **Atherosclerosis**, [s.l.], v. 2008, p.222-7, 2010.

GUIMARÃES, M.M.M. et al. Distribuição da gordura corporal e perfis lipídico e glicêmico de pacientes infectados pelo HIV. **Arquivos brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, [s.l.] v.51, p.42-51, 2007.

HAN, S.H. et al. Prevalence of and risk factors for lipodystrophy among HIV-infected patients receiving combined antiretroviral treatment in the Asia-Pacific region: results from the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD). **Endocrine journal**, [s.l.], v.58, p.475-84. 2011.

HEATH, K.V. et al. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population based HIV/AIDS treatment database. **AIDS**, [s.l.] v.15, p.231–9, 2001.

HULGAN, T. et al. Hemochromatosis gene polymorphisms, mitochondrial haplogroups, and peripheral lipoatrophy during antiretroviral therapy. **The Journal of infectious diseases**, [s.l.], v. 197, n.6, p.858-66, 2008.

JACOBSON, D.L. et al. Prevalence of, evolution of, and risk factors for fat atrophy and fat deposition in a cohort of HIV-infected men and women. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v.40, n.12, p.1837-45, 2005.

JACOBSON, D.L. et al. Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV-infected adults and prevalence relative to the US population (National Health and Nutrition Examination Survey). **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, [s.l.], v. 43, n.4, p.458-66, 2006.

JEMSEK, J.G. et al. Body fat and other metabolic effects of atazanavir and efavirenz, each administered in combination with zidovudine plus lamivudine, in antiretroviral- naive HIV-infected patients. **Clinical infectious diseases**, [s.l.], v.42, p.2, p.273-80, 2006.

JERICÓ, C. et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients. **Diabetes Care**, Alexandria, v.28, n.1, p.132-137, 2005.

JOHSON, J. A. et al. Increased Systemic and Adipose Tissue Cytokines in Patients with HIV-associated Lipodystrophy. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, [s.l.] v. 286, p. E261-71, 2004.

KASSI, E. et al. Metabolic syndrome: definitions and controversies. **BMC medicine**, [s.l.], v.9, p.48, 2011.

KOLTA, S. et al. Fat tissue distribution changes in HIV-infected patients treated with lopinavir/ritonavir. **Current HIV research**, [s.l.], v.9, p.31-9, 2011.

Krishnan,S. et al. Metabolic syndrome before and after initiation of antiretroviral therapy in treatment-naïve HIV-infected individuals. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, [s.l.], v. 61, n.3, p.381-9, 2012.

LEWDEN, C. et al. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. **International Journal of Epidemiology**, [s.l.], v.34, p.121-130, 2005.

LOHSE, N. et al. "Improved survival in HIV-infected persons: consequences and perspectives." **Journal of antimicrobial chemotherapy**. [s.l.], v.60, p. 461-463, 2007.

LICHTENSTEIN, K.A. et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. **AIDS**, [s.l.], v.15, p.1389-98, 2001.

LICHTENSTEIN, K.A. et al. Incidence of and risk factors for lipoatrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, [s.l.], v. 32, n.48, p. 48-56, 2003.

LICHTENSTEIN, K.A. Redefining lipodystrophy syndrome. Risk and impact on clinical decision making. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, [s.l.] v.9, n.3, p.395 – 400, 2005.

LLOYD-SHERLOCK, P.; EBRAHIM, S.; GROSSKURTH, H. Is hypertension the new HIV epidemic? **International journal of epidemiology**, [s.l.], v. fev 3, 2014

MALLAL, S.A. et al. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. **AIDS**, [s.l.] v. 14, p. 1309 -16, 2000.

MALLON, P.W. et al. Buffalo hump seen in HIV-associated lipodystrophy is associated with hyperinsulinemia but not dyslipidemia. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, [s.l.], v.38, n.2, p.156-62, 2005.

MANTZOROS, C.S. Leptin in relation to the lipodystrophy-associated metabolic syndrome. **Diabetes & metabolism journal**, [s.l.], v.36, n.3, p.181-9, 2012.

MCCONSEY, G.A, et al. Peripheral and Central Fat Changes in Subjects Randomized to Abacavir-Lamivudine or Tenofovir-Emtricitabine With Atazanavir- Ritonavir or Efavirenz: ACTG Study A5224s M. **Clinical infectious diseases**, [s.l.], v. 53, p. 185-96, 2011.

MCDERMOTT, A.Y. et al. CD4+ cell count, viral load, and highly active antiretroviral therapy use are independent predictors of body composition alterations in HIV-infected adults: a longitudinal study. **Clinical infectious diseases**, [s.l.], v.41, n.11, p.1662-70, 2005.

MIKHAIL, N. Insulin resistance in HIV-related lipodystrophy. **Current Hypertension Reports**. [s.l.] v.5, p. 117-21, 2003.

MILLER, K.D. et al. Visceral abdominal – Fat accumulation associated with use of indinavir. **The Lancet**, [s.l.] v.351, p. 871-5, 1998.

MILLER, et al. HIV lipodystrophy: prevalence, severity and correlates of risk in Australia. **HIV medicine**, [s.l.], v. 4, p.293-301, 2003.

MONDY, K. et al. Metabolic syndrome in HIV-infected patients from an urban, midwestern US outpatient population. **Clinical Infectious diseases**, [s.l.], v. 44, n.5, p.726-34, 2007.

MONNERAT, B.Z.. et al. Clinical and biochemical evaluation of HIV-related lipodystrophy in an ambulatory population from the Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes, Vitória, ES, Brazil. **The Brazilian journal of infectious diseases**, [s.l.], v.12, n.4, p.364-8, 2008.

MOZUMDAR, A; LIGUORI G. Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults: NHANES III to NHANES 1999-2006. **Diabetes Care**, [S.L.], V.34, N.1, P.216-9, 2011.

MULLIGAN, K. et al. The effects of recombinant human leptin on visceral fat, dyslipidemia, and insulin resistance in patients with human immunodeficiency virus-associated lipoatrophy and hypoleptinemia. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, [s.l.], v. 94, n.4, p.1137-44, 2009.

NAGY, G.S. et al. Human immunodeficiency virus type 1-related lipoatrophy and lipohypertrophy are associated with serum concentrations of leptin. **Clinical infectious diseases**, [s.l.], v.36, n.6, p.795-802, 2003.

NATIONAL Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation**, [s.l.], v.106, p.3143-3421, 2002.

NG, B. et al. Heart failure in HIV infection: focus on the role of atherosclerosis. **Current opinion in cardiology**, [s.l.], v.29, n.2, p.174-9, 2014.

OLIVEIRA ; et al. Fatores de risco para lipodistrofia em indivíduos com HIV/aids em uso de terapia antirretroviral no estado de Pernambuco: um estudo caso-controle. Dissertação de mestrado, 2008

PALACIOS, R. ET AL. Incidence of and risk factors for insulin resistance in treatment-naive HIV-infected patients 48 weeks after starting highly active antiretroviral therapy. **Antiviral therapy**, [s.l.], v.11, p.529-35, 2006.

PALELLA Jr, F.J. et al. Declining Morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. **New England Journal of Medicine**, [s.l.] v. 338, p. 853-60, 1998.

PAO, V.; LEE, G.A.; GRUNFELD, C. HIV therapy, metabolic syndrome, and cardiovascular risk, **Current Atherosclerosis Reports**, [S.L.], v.10, n.1, p.61-7-, 2008.

PARKER, R. et al. Baseline and early ontreatment predictors of lipoatrophy at week 64 in a randomized trial of initial antiretroviral therapy: a secondary analysis of A5005s, a substudy of ACTG 384. **Antiviral therapy**, [s.l.], v.10, p.15, 2005.

PARKER, R.A. et al. Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and HIV protease inhibitors on adipogenesis and adipocyte metabolism. **Antiviral therapy**, [s.l.], v.5, abstract.O4, 2000. Suplemento 5.

PAULA, A.A; FLACÃO, M.C; PACHECO, A.G. Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects. **AIDS research and therapy**, [s.l.], v.10, n.1, p.32, 2013.

PEDERSEN, S.B. et al. Demonstration of estrogen receptor subtypes alpha and beta in human adipose tissue: influences of adipose cell differentiation and fat depot localization. **Molecular and cellular endocrinology**, [s.l.], v. 182, p.27-37, 2001.

PUJARI, S. N. et al. Lipodystrophy and dyslipidemia among patients taking first-line, world health organization–recommended highly active antiretroviral therapy regimens in western India. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, [s.l.] v.39, p.199–202, 2005.

REISS, P. How bad is HAART to heart?. **AIDS**, [s.l.] v.17, p.2529-31, 2003. Editorial Comment

RICKERTS, V. et al. A case of lipodystrophy after the initiation of zidovudine, lamivudine and efavirenz in an asymptomatic HIV-1-infected patient. **HIV Medicine**, [s.l.] v.1, p. 164-5, 2000.

SAINT-MARC, T. et al. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO - study. **AIDS**, [s.l.] v. 14, p. 37- 49, 2000.

SALAROLI, L.B. et al. [Prevalence of metabolic syndrome in population-based study, Vitória, ES-Brazil]. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, [s.l.], v.51, n.7, p.1143-52, 2007.

SAMARAS, K. et al. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. **Diabetes Care.**, [s.l.], v. 30, n.1, p. 113-9, 2007.

SATTler, F. Body habitus changes related to lipodystrophy. **Clinical Infectious Disease**, [s.l.] v.36, p.S84-S90, 2003, supplement 2.

SÀVES, M. et al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. **Clinical Infectious Disease**, [s.l.] v. 34, p. 1396-405, 2002.

SPIRE, B. et al. Adherence to antiretroviral therapy in patients enrolled in a comprehensive care program in Cambodia: a 24-month follow-up assessment, *Antiviral therapy*, [s.l.], v.13, p.697-703, 2008.

STANLEY, T.L. et al. Effects of switching from lopinavir/ritonavir to atazanavir/ritonavir on muscle glucose uptake and visceral fat in HIV-infected patients. **AIDS**, [s.l.], v.23, p.1349-57, 2009.

STUDY of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM). Fat distribution in women with HIV infection. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, [s.l.], v.42, n.5, p.562-71, 2006.

THIÉBAUT, R. et al. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection: Aquitaine Cohort, France, 1999. **Clinical Infectious Disease**; [s.l.] v.31, p.1482–7, 2000.

TIEN, P.C. et al. Incidence of lipoatrophy and lipohypertrophy in the women's interagency HIV study. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, [s.l.], v. 34, p.461-6, 2003.

TSIODRAS, S. et al. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy – A 5-year cohort study. **Archives of Internal Medicine**, [s.l.] v. 160, p. 2050-6, 2000.

VALDEZ, H. Immune restoration after treatment of HIV-1 infection with highly active antiretroviral therapy (HAART). **AIDS review**, [s.l.] v. 4, p. 157-64, 2002.

VALENTE, A.M.M. et al. Alterações metabólicas da síndrome lipodistrófica do HIV. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, [s.l.] v.49, n.6, p. 871-81, 2005.

VAN SIGHEM, A.I. et al. “Mortality and Progression to AIDS after starting highly active antiretroviral therapy.” **AIDS**, [s.l.], vol. 17, p. 2227-2236, 2003.

VAN VONDEREN, MG, et al. Zidovudine/lamivudine for HIV-1 infection contributes to limb fat loss. **PLoS One**, [s.l.], v.4, n.5, p.e5647, 2009.

LI VECCHI, V. et al. The Metabolic Syndrome and HIV Infection. **Current pharmaceutical design**, [s.l.], v. dez 5, 2013. Epub ahead of print.

VILLARROYA, F; DOMINGO. P; GIRALT, M. Drug-induced lipotoxicity: lipodystrophy associated with HIV-1 infection and antiretroviral treatment. **Biochimica Biophysica Acta**, [s.l.], v.1801, n.3, p.392-9, 2010.

WAND, H. et al. Metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus after initiation of antiretroviral therapy in HIV infection. **AIDS**, [s.l.], v.21, p.2445-53, 2007.

WANGSOMBOONSIRI , W. et al. Association between HLA-B*4001 and lipodystrophy among HIV-infected patients from Thailand who received a stavudine-containing antiretroviral regimen. **Clinical infectious diseases**, [s.l.], v.50, n.4, p.597-604, 2010.

WANNAMETHEE, S.G. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in the British Regional Heart Study. **International journal of obesity**, [s.l.], v.32, p.S25-9, 2008. Suplemento 2.

WREN, A. How best to approach endocrine evaluation in patients with HIV in the era of combined antiretroviral therapy? *Clinical endocrinology*, [s.l.], v.9, n.3, p.310-13, 2013.

ZANNOU, DD.M. et al. Incidence of lipodystrophy and metabolic disorders in patients starting non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in Benin. **Antiviral therapy**, [s.l.], v.14, n.3, p371-80, 2009.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Eu, _____, (responsável pelo paciente: _____), permito a admissão do mesmo no estudo **“Investigação prospectiva sobre lipodistrofia e alterações metabólicas (síndrome metabólica e perda de massa óssea) como efeito adverso da terapia anti-retroviral em adultos, adolescentes e crianças com HIV/aids no Estado de Pernambuco com avaliação não invasiva de dano vascular e estudo do polimorfismo genético associado à resistência à insulina”**, a ser realizado no Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Hospital Correia Picanço e Hospital das Clínicas coordenado pelo Prof. Dr. Demócrito de Barros Miranda Filho.

Em consequência, permito realizar alguns exames laboratoriais e de imagem (radiológicos) necessários ao estudo.

Antes de minha participação um profissional envolvido no trabalho me informou que esse estudo é uma investigação sobre síndrome metabólica, lipodistrofia e alterações ósseas como efeito adverso da terapia anti-retroviral em adultos, adolescentes e crianças com HIV/Aids.

Autorizo a equipe a fazer algumas perguntas e responderei ao questionário sobre o tema (alterações na aparência física relacionadas ao aumento ou diminuição de gordura no corpo consequente ao tratamento anti-retroviral) e sobre alguns hábitos e comportamentos. A participação no estudo implica em coleta de sangue com agulha e tubo de coleta com material descartável, perfurando-se a pele até alcançar a veia do braço. Este procedimento pode causar um leve desconforto, como dor no local da punção, e, raramente, levar ao aparecimento de uma mancha roxa ao redor da picada, causada pelo extravasamento de pequena quantidade de sangue (hematoma). A equipe de pesquisa tentará sempre que possível encaixar tais exames nas coletas para exames de rotina a fim de evitar desconforto. Poderão ser realizados, conjuntamente, exames radiológicos como radiografia e densitometria óssea e durante as consultas médicas serão feitas mensurações antropométricas (serão tomadas medidas de algumas partes do seu corpo). Estes exames envolvem baixo risco de problemas na sua realização, embora possam causar pequeno desconforto para algumas pessoas. Você terá acesso a todos os resultados dos exames que serão entregues pelo seu médico, por ocasião das consultas, sendo feitos os esclarecimentos em relação aos achados.

Permito a guarda de qualquer material coletado para exame laboratorial com o objetivo futuro de pesquisa médica ou educacional. Autorizo ainda a utilização das informações médicas obtidas de minha pessoa em reuniões, congressos e publicações científicas sem que meu nome apareça ou que haja possibilidades de ser identificado.

Finalmente, estou ciente que caso eu deseje mais esclarecimentos ou caso eu tenha qualquer dúvida sobre a pesquisa, a equipe de pesquisadores me responderá a qualquer dúvida pelos telefones 81 2101 1333 ou 9976 4712 nos horários das 8:00 às 16:00 horas. Caso eu não queira participar ou se quiser desistir em qualquer momento, isso não vai implicar em nenhum prejuízo de qualquer natureza para minha pessoa ou de meus familiares. Eu concordo em participar deste estudo, assinando esse termo em duas vias, ficando uma cópia comigo.

Recife, ____ de _____ de 2007.

Assinatura do paciente ou responsável

Demócrito de Barros Miranda Filho
Coordenador da Pesquisa

Primeira Testemunha

Segunda Testemunha

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO DA PESQUISA

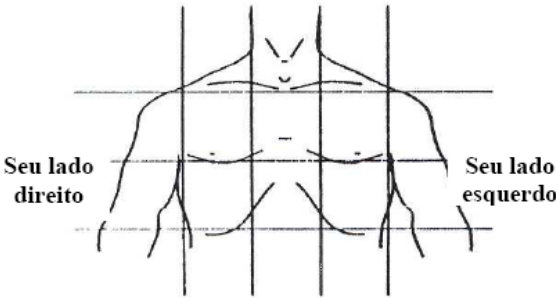
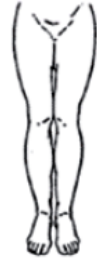
ACOMPANHAMENTO DE COORTE DE PACIENTES COM HIV / AIDS EM TRÊS SERVIÇOS DE SAÚDE DO RECIFE											
INFORMAÇÕES INICIAIS											
Nome do Hospital				Nome do entrevistador				Horário de início e fim da entrevista Início: Fim:			
I - IDENTIFICAÇÃO											
1 - Número do prontuário			2 - Nome				3 - Data da Entrevista			4 - Sexo	
5 - Número de identificação na pesquisa			6 - Data de Nascimento		7 - Idade		8 - Nr. do Same				
9 - Nome da Mãe											
10 - Raça (cor da pele auto referida)			11 - Estado Civil		12 - Com quem você reside			13 - Você tem companheiro (a) fixo(a) ?			
1 Branca 2 Preta 3 Amarela 4 Parda 5 Indígena			1 Solteiro (a) 2 Casado (a) 3 Separado (a) 4 Viúvo (a) 5 Divorciado		1 Sozinho 2 Com família 3 Com companheiro (a) 4 Em abrigo (casa de apoio) 5 Na rua			1 - Sim 2 - Não			
II - PROCEDÊNCIA											
14 - Qual a cidade que você mora			15 - Endereço: Rua								
16 - Nr.			17 - Apto			18 - BI					
19 - Bairro			20 - Estado			21 - Cep					
22 - Tel:			23 - Cel:			24 - Tel. Vizinho / Orelhão					
25 - Dê um ponto de referência para chegar na sua casa:											
III CONDIÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA DO CHEFE DA FAMÍLIA											
26 - Você é o chefe/responsável pela família			27 - O chefe da família sabe ler e escrever			28 - Qual foi a última série que o chefe da família estudou e passou de ano?					
1 - Sim (vai para questão 34) 2 - Não			1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar			1. 1 a 9 Série 2. 10 a 12 Série 3. 13 a 19 Série					
29 - Na semana passada, o chefe da família trabalhou em alguma atividade em que recebeu dinheiro ?											
1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar			R\$								
30 - Qual a ocupação do chefe da família ?			31 - O Chefe da família possui outro tipo de rendimento ?			32 - O chefe da família recebeu no mês passado algum desses rendimentos abaixo					
			1 - Sim 2 - Não (se sim vá para questão 33)... 8 - Não sabe informar			1 - Auxílio doença 2 - Aposentadoria por invalidez 3 - Aposentadoria por tempo de serviço 4 - Loas 5 - Aluguel 6 - Outros 7 - Não 8 - Não sabe informar					
33 - Quanto de dinheiro o chefe da família recebeu no mês passado ?											
R\$											

IV CONDIÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA INDIVÍDUO			
34 - Você sabe ler e escrever		35 - Qual foi a última série que você estudou e passou de ano ?	
1 - Sim ☐		1. 1 a 9 Série ☐	
2 - Não ☐		2. 10 a 12 Série ☐	
		3. 13 a 19 Série ☐	
37 - Qual é a sua ocupação ?		38 - Você possui outro tipo de rendimento ?	
		1 - Sim ☐	
		2 - Não (se sim vá para questão 40) ☐	
		8 - Não sabe informar ☐	
39 - Você recebeu no mês passado algum desses rendimentos abaixo ?			
1 - Auxílio doença ☐			
2 - Aposentadoria por invalidez ☐			
3 - Aposentadoria por tempo de serviço ☐			
4 - Loas ☐			
5 - Aluguel ☐			
6 - Outros ☐			
7 - Não ☐			
40 - Quanto de dinheiro o você recebeu no mês passado ?			
R\$			
V HÁBITOS DE VIDA			
(hábitos / dieta)			
Você se alimenta com algum dos alimentos abaixo todos os dias?			
41 - Leite		42 - Quantos copos de leite o você toma por dia? (01 copo de 250ml = 300mg de cálcio)	
1 - Sim ☐		1 - Um copo ☐	
2 - Não (vai para questão 43) ☐		2 - Dois copos ☐	
		3 - Três copos ☐	
43.1 - Quantas porções de iogurte o você toma por dia? (200 ml que equivale a 300mg de cálcio)		44 - Coalhada	
1 - Uma porção ☐		1 - Sim ☐	
2 - Duas porções ☐		2 - Não (vai para questão 45) ☐	
3 - Três ou mais porções ☐			
45 - Queijo		45.1 - Quantas porções de queijo o você come por dia? (01 porção de queijo = 30g (fatia grossa) equivalente a 300mg de cálcio)	
1 - Sim ☐		1 - Uma porção ☐	
2 - Não (vai para questão 46) ☐		2 - Duas porções ☐	
		46 - Verduras	
		1 - Sim ☐	
		2 - Não ☐	
		47 - Frutas	
		1 - Sim ☐	
		2 - Não ☐	
(hábitos / atividade física)			
Pense em todas as atividades físicas vigorosas (pessada) que você realizou nos últimos 7 dias. Atividades físicas vigorosas são atividades que exigem esforço físico intenso e faz você respirar muito mais intensamente que o normal. Pense apenas naquelas atividades que você realizou por pelo menos dez minutos de cada vez.			
48 - Durante os últimos 7 dias, em quantos dias você realizou atividades físicas vigorosas tais como levantar objetos pesados, cavar, fazer ginástica ou andar de bicicleta em velocidade ?		49 - Quanto tempo você passava fazendo atividades físicas vigorosas num desses dias ?	
dias por semana		horas por dia	
nenhuma atividade física vigorosa (vá para a questão 50)		minutos por dia	
		não sei/não tenho certeza	
Pense em todas as atividades físicas moderadas que você realizou nos últimos 7 dias. Atividades físicas moderadas são atividades que exigem esforço físico moderado e fazem você respirar um pouco mais intensamente que o normal. Pense apenas naquelas atividades que você realizou por pelo menos dez minutos de cada vez.			
50 - Durante os últimos 7 dias, em quantos dias você realizou atividades físicas moderadas tais como andar de bicicleta em velocidade normal, carregar pesos leves, jogar tênis em dupla? Não inclua caminhada.		51 - Quanto tempo você costumava passar fazendo atividades físicas moderadas num desses dias ?	
dias por semana		horas por dia	
não realizei nenhuma atividade física moderada (vá para a questão 52)		minutos por dia	
		não sei/ não tenho certeza	

Pense no tempo que você passou caminhando nos últimos 7 dias. Isto inclui no trabalho e em casa, caminhando para se deslocar de um lugar para outro e qualquer outra caminhada que pudesse ter feito somente por brincadeira, esporte, exercício ou lazer.			
52 - Durante os últimos 7 dias, em quantos dias você caminhou durante pelo menos 10 minutos de uma vez ? dias por semana não caminhei (vá para a questão 54)		53 - Quanto tempo você costumava passar caminhando num desses dias ? horas por dia minutos por dia Não sei/não tenho certeza	
A última pergunta é sobre o tempo que você passou sentado em dias de semana nos últimos 7 dias. Inclua tempo passado no trabalho, em casa, realizando tarefas relacionadas a um curso e durante o tempo de lazer. Isso pode incluir o tempo passado sentado a uma escrivaninha, visitando amigos, lendo ou sentado ou deitado vendo televisão.			
54 - Durante os últimos 7 dias, quanto tempo você passou sentado num dia de semana ? horas por dia minutos por dia Não sei/não tenho certeza			
(hábitos / ingestão de bebida alcoólica)			
55 - Na sua vida inteira, você já tomou pelo menos 8 drinks (Por drink, eu quero dizer meia cerveja, um copo de vinho ou uma dose de destilado (pinga, whisky, etc.) de qualquer tipo de bebida alcoólica)? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 62)		56 - Já houve algum período na sua vida em que em um ano você tomou pelo menos 8 drinks contendo álcool ? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 62)	
58 - Durante os últimos 3 meses, com que frequência você geralmente tomou cerveja, vinho, pinga ou qualquer outro tipo de bebida alcoólica? 1 - Todos os dias 2 - Quase todos os dias 3 - 3 a 4 dias por semana 4 - 1 a 2 dias por semana		57 - Durante os últimos 30 dias, você bebeu pelo menos uma dose de alguma bebida alcoólica? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 62)	
59 - Nos dias em que você bebeu nos últimos 3 meses quantos drinks você geralmente tomou num único dia? Por drink, eu quero dizer: meia cerveja, um copo de vinho ou uma dose de destilado (pinga, whisky, etc.). 9 - Não se aplica			
60 - Você está atualmente em tratamento para um problema com o álcool ? 1 - Sim 2 - Não		61 - A classificação quanto ao uso de bebida alcoólica (preenchido pelos coordenadores): 1 - Abstinência 2 - Bebedor leve (para homens, o produto da questão 58 pela 59 menor que 21 e para mulheres menor de 14) 3 - Bebedor pesado (para homens, o produto da questão 58 pela 59, maior ou igual a 21 e para mulheres maior ou igual a 14) 4 - Dependente do álcool (Caso tenha respondido sim, na questão 60).	
(hábitos / tabagismo)			
62 - Você fuma cigarros atualmente ? 1 - Sim 2 - Nunca fumei (vai para questão 67) 3 - Fumou mas parou (vai para questão 64) 4 - Não informado		63 - Quantos cigarros você fuma ? 1 - 1 a 10 cigarros (até meio maço) por dia 2 - 11 a 20 cigarros (meio a um maço) por dia 3 - mais de 20 cigarros (mais de um maço) 4 - de um a dez cigarros por semana 5 - não sei	
64 - Com que idade começou a fumar? anos não sabe informar			
65 - Há quanto tempo parou de fumar ? 1. Meses 2. Anos 3. Não sabe informar 4. Nunca parou		66 - Até agora, quantos cigarros você acha que fumou durante a sua vida inteira? 1 - entre 1 e 100 cigarros (até 5 maços) 2 - mais de 100 cigarros (mais de 5 maços) 3 - não sei	
67 - Você usa outros derivados do tabaco ? 1 - Sim 2 - Não (pula a questão 69) 3 - Usou mas parou		68 - Qual dos abaixo listados? 1 - cachimbo 2 - charuto 3 - fumo de rolo mascado 4 - cigarro de palha 5 - cigarilha 6 - rapé	
(hábitos uso de drogas ilícitas)			
69 - Você já experimentou?			
69.1 - MACONHA 1 - Nunca usei 2 - Fumei alguma vez na vida 3 - Não fumei no último ano 4 - Fumei no último ano		69.2 - COCAÍNA 1 - Nunca usei 2 - Usei alguma vez na vida 3 - Não usei no último ano 4 - Usei no último ano	
69.3 - CRACK 1 - Nunca usei (pipei) 2 - Usei alguma vez na vida 3 - Não usei no último ano 4 - Usei no último ano		69.4 - COLA 1 - Nunca usei 2 - Usei alguma vez na vida 3 - Não usei no último ano 4 - Usei no último ano	

VI - INFECÇÃO PELO HIV/aids				
70 - Há quanto tempo o você ficou sabendo que está com HIV/aids ?		71 - Você está apresentando algum destes problemas ?		
1. Dias 2. Meses 3. Anos		71.1 - Diarréia por 30 dias ou mais? 1 - Sim 2 - Não	71.2 - Caspa na face e couro cabeludo e/ou problemas de pele ? 1 - Sim 2 - Não	71.3 - Sapinho na boca ou cândida ? 1 - Sim 2 - Não
				71.4 - Gânglios (lândrias) em pelo menos dois locais do corpo há mais de um mês o 1 - Sim 2 - Não
72 - Você toma algum remédio (coquetel) para tratar o HIV/aids? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 105) 8 - Não sabe informar (vai para questão 105)		73 - Esse é o primeiro esquema do coquetel que você usa? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	74 - De duas semanas para cá você deixou de tomar algum dos comprimidos (remédios) do coquetel? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	75 - Se sim, quantos comprimidos você deixou de tomar?
76 - Você já parou o tratamento por sua conta alguma vez? 1 - Sim 2 - Não		77 - Você percebeu alguma mudança na aparência do seu corpo após o início do tratamento para o HIV? 1 - Sim (próximas) 2 - Não (vai para questão 105) 8 - Não sabe informar (vai para questão 105)	78 - Você acha que os seu braços estão afinando? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 81)	79 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos
80 - O quanto esta mudança é percebida? 1 - Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança		81 - Você acha que as suas pernas estão afinando? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 84)	82 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos	
83 - O quanto esta mudança é percebida 1 - Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança		84 - Você acha que as veias dos seu braços estão mais salientes? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 87)	85 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos	
86 - O quanto esta mudança é percebida 1 - Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança		87 - Você acha que as veias das suas pernas estão mais salientes? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 90) 8 - Não sabe informar (vai para questão 90)	88 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos	
89 - O quanto esta mudança é percebida 1 - Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança		90 - Você acha que o seu rosto ficou mais magro 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 93)	91 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos	
92 - O quanto esta mudança é percebida 1 - Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança		93 - Você acha que suas nádegas estão diminuindo? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 96)	94 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos	

95 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2- Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3- Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4- Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	96 - Você acha o tamanho da sua barriga (cintura) aumentou 1- Sim 2- Não (vai para questão 99) 8- Não sabe informar (vai para questão 99)	97 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos	
98 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2- Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3- Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4- Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	99 - Você acha que seu pescoço está mais grosso 1- Sim 2- Não (vai para questão 102)	100 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos	
101 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2- Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3- Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4- Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	102 - Você acha que suas mamas aumentaram de tamanho 1- Sim 2- Não (vai para questão 105)	103 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos	
104 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2- Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3- Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4- Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança			
VII - SINTOMAS / TUBERCULOSE			
105 - Você está tendo tosse? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 109) 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	106 - Há quanto tempo você está tossindo? 1- Dias 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	107 - Sua tosse tem catarro? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	108 - Seu catarro tem sangue? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica
109 - Você está tendo febre? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 111) 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	110 - Há quanto tempo Você está tendo febre? 1- Dias 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	111 - Você sua enquanto está dormindo a ponto de molhar suas roupas? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	112 - Você está perdendo peso? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 115) 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica
113 - Há quanto tempo Você está perdendo peso? 1- Dias 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	114 - Quantos quilos Você perdeu? , Kg 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	115 - Você está sentindo falta de ar? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 117) 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	
116 - Há quanto tempo Você está sentindo falta de ar? 1- Dias 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	117 - Você está sentindo fraqueza? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 119) 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	118 - Há quanto tempo Você está sentindo fraqueza? 1- Dias 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	

VIII - SINTOMAS / DOR TORÁCICA		
119 - Você algumas vezes sente dor ou desconforto no peito ? 1 - Sim ☐ 2 - Não (vai para questão 121)	120 - Onde você sente esta dor ou desconforto ? Por favor marque um X nos lugares apropriados Aponte os locais apropriados 	
121 - Quando você caminha em velocidade normal em um lugar plano, isto provoca dor ? 1 - Sim 2 - Não 3 - Incapaz ☐		
122 - Quando você caminha numa subida ou quando anda com pressa, isso provoca a dor ? 1 - Sim 2 - Não 3 - Incapaz ☐		
123 - Quando você sente alguma dor ou desconforto no peito ao caminhar o que você faz ? 1 - Páro 2 - Diminuo o ritmo 3 - Continuo no mesmo ritmo 9 - Não se aplica ☐	124 - A dor ou desconforto no peito desaparece se você ficar parado ? 1 - Sim 2 - Não 9 - Não se aplica ☐	125 - Quanto tempo leva para sumir ou desaparecer a dor ? 1 - 10 minutos ou menos 2 - Mais de 10 minutos 9 - Não se aplica ☐
126 - Você tem dor ou desconforto na(s) perna(s) quando anda ? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 132) 3 - Eu sou incapaz de andar ☐	127 - Essa dor alguma vez começa quando você está em pé parado ou sentado ? 1 - Sim 2 - Não ☐	131 - Onde você sente essa dor ou desconforto ? Marque com um "X" o(s) lugar(es) no diagrama abaixo. Fronte  Costas 
128 - Você tem essa dor ao subir uma ladeira ou quando anda rápido ? 1 - Sim 2 - Não ☐	129 - Você tem essa dor quando anda no seu ritmo normal, no plano ? 1 - Sim 2 - Não ☐	
130 - O que acontece com a dor quando você pára ? 1 - Geralmente continua por mais que 10 minutos 2 - Geralmente desaparecem em 10 minutos ou menos ☐		
IX - ANTECEDENTES PESSOAIS		
132 - Você conhece alguém com tuberculose ? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 135) 8 - Não sabe informar ☐	133 - Quando esta pessoa esteve doente ? 1. Dias ☐ 2. Meses 3. Anos 8. Não sabe informar ☐ 9. Não se aplica ☐	134 - Você e a pessoa com tuberculose dormiam na mesma casa ? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica ☐
135 - Você já realizou teste para tuberculose no braço (teste de Mantoux) ? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 137) 8 - Não sabe informar ☐	136 - Se sim, você sabe informar o resultado ? 1 - Positivo 2 - Negativo 8 - Não sabe informar ☐	137 - O seu médico alguma vez passou remédio para PREVENIR a tuberculose ? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 139) 8 - Não sabe informar (vai para questão 139) ☐
138 - Você tomou o remédio durante todo o tempo que o médico disse para tomar ? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica ☐	139 - Você já se TRATOU para tuberculose alguma vez na sua vida ? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 142) 8 - Não sabe informar (vai para questão 142) ☐	140 - Há quanto tempo você teve a doença ? 1. Dias ☐ 2. Meses 3. Anos 8. Não sabe informar ☐ 9. Não se aplica ☐

141 - Você tomou os remédios para tratar a tuberculose durante o período que o médico disse para o sr (a) tomar ? 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar ☐ 9 – Não se aplica ☐	142 - Você foi informado por profissional de saúde que tem diabetes mellitus (açúcar no sangue) ? 1 – Sim ☐ 2 – Não (vai para questão 147) ☐ 8 – Não sabe informar (vai para questão 147) ☐	143 - Há quanto tempo você soube que tem diabetes mellitus ? 1. Dias ☐ 2. Meses ☐ 3. Anos ☐ 8. Não sabe informar ☐ 9. Não se aplica ☐
144 - Você soube que tem diabetes antes de saber que estava com HIV/aids ? 1 – Sim (vai para questão 87) ☐ 2 – Não ☐	145 - Você soube que tem diabetes após o tratamento para HIV/aids? 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 3 – Não se trata para HIV/aids ☐	146 - Você faz uso de alguma medicação para diabetes? 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar ☐
147 - Você está tomando alguns destes remédios?		
147.1 - Insulina 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar ☐	147.2 - Metformina 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar ☐	147.3 - Atenolol 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar ☐
147.4 - Propranolol 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar ☐	147.5 - Hidroclorotiazida 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar ☐	147.6 - Estatina (Pravastatina; atorvastatina; sinvastatina) 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar ☐
147.7 - Ainticonvulsivante nos últimos 30 dias (Fenobarbital / Hidantal / Carbanazepina / Acido Valproico) 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar ☐		
148 - Você faz uso de comprimido ou xarope de polivitamínicos diariamente? 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐	149 - Você faz reposição de Cálcio (carbonato de cálcio) diariamente? 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar ☐	
150 - Você tomou algumas dessas medicações nos últimos 6 meses?		
150.1 – Hormônio feminino ou anticoncepcional (pílula ou injetável) ou reposição hormonal ? 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar ☐	150.2 - Anabolizante – testosterona (Decadurabolín®) ou oxandrolona 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar ☐	150.3 - Corticóide – também conhecido como: prednisona, dexametasona, cortisol, Diprosam®, Meticorten® por mais de 90 dias contínuos nos últimos seis meses? 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar ☐
151 - No último ano você tomou alguma medicação para osteoporose por mais de 15 dias? (Alendronato, risedronato, ibandronato?) 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar ☐	152 - Nos últimos seis meses o você sofreu alguma fratura (quebrou algum osso do corpo)? 1 – Sim ☐ 2 – Não (vai para questão 154) ☐ 8 – Não sabe informar (vai para questão 154) ☐	153 - Como aconteceu essa fratura? 1 - queda da própria altura; 2 - trauma (acidente de carro, moto, bicicleta, atropelamento, queda de altura); 3 - nenhum trauma ou pancada ☐
154 - Você soube por algum profissional de saúde que tem alguma dessas doenças?		
154.1 - Câncer ou linfoma 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar ☐	154.2 - Doença crônica do fígado ou cirrose 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar ☐	154.3 - Síndrome de Cushing 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar ☐
154.4 - Lipodistrofia familiar ou hereditária 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar ☐	154.5 - Você tem insuficiência renal crônica 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar ☐	
155 - Você foi informado por algum profissional de saúde que tem pressão alta? 1 – Sim ☐ 2 – Não (vai para questão 159) ☐ 8 – Não sabe informar (vai para questão 159) ☐	156 - Você soube que tinha pressão alta antes de saber que estava com HIV/aids? 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar ☐ 9 – Não se aplica ☐	157 - Você soube que tem pressão alta depois do tratamento para o HIV/aids? 1 – Sim ☐ 2 – Não ☐ 8 – Não sabe informar ☐ 9 – Não se aplica ☐

158 - Você faz uso de alguma medicação para pressão alta? 1 - Sim 2 - Não 3 - Já fez mas parou	159 - Você foi informado por profissional de saúde que tem gordura (colesterol ou triglicerídeos) aumentada no sangue? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 165) 8 - Não sabe informar (vai para questão 165)	160 - Qual o tipo de gordura você foi informado(a) que está aumentada? 1 - Colesterol 2 - Triglicerídeos 3 - Colesterol e Triglicerídeos 8 - Não sabe informar
161 - Você soube que tem gordura aumentada no sangue antes do diagnóstico do HIV/aids? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar	162 - Você soube que tem gordura aumentada no sangue após o tratamento para HIV/aids? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar	163 - Você faz uso de alguma medicação para baixar o colesterol no sangue? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar
164 - Você faz uso de alguma medicação para baixar o triglicerídeo no sangue? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar	165 - Você já teve infarto do coração ? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 169) 8 - Não sabe informar (vai para questão 169)	166 - Se sim, há quanto tempo você teve infarto do coração ? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica
167 - Você teve infarto do coração antes de saber que estava com HIV/aids? 1 - Sim (vai para a questão 103) 2 - Não 8 - Não sabe informar	168 - O senhor(a) teve infarto do miocárdio após o tratamento para HIV/aids? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar	169 - Você já teve angina do peito? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 171) 8 - Não sabe informar (vai para questão 171)
170 - Se sim, há quanto tempo você teve angina do peito? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	171 - Você já fez alguma cirurgia no coração (ponte de safena, colocação de stent)? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 175) 8 - Não sabe informar (vai para questão 175)	172 - Você fez cirurgia no coração (ponte de safena, colocação de stent) antes do diagnóstico do HIV? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar
173 - Você fez cirurgia no coração (ponte de safena, colocação de stent após o tratamento de HIV/aids)? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar	174 - Quanto tempo antes de saber que estava com HIV/aids você fez a cirurgia de ponte de safena /angioplastia? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	
175 - Você já teve derrame cerebral? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 179) 8 - Não sabe (vai para questão 179)	176 - Se sim, há quanto tempo o senhor teve derrame cerebral ? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	177 - Você teve o derrame cerebral antes de saber que estava com HIV/aids? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar
178 - Você teve o derrame cerebral após o tratamento para HIV/aids? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar	179 - Você esteve internado nos últimos 90 dias? 1 - Sim 2 - Não	180 - Na sua vida adulta qual foi o menor peso que o senhor teve? , Kg 8 - Não sabe informar
QUESTÕES ESPECÍFICAS PARA AS MULHERES		
181 - Quantas vezes a senhora menstruou (regras) nos últimos três meses? 1 - Uma 2 - Duas 3 - Três 4 - Nenhuma	182 - A senhora está grávida? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar	183 - A senhora se encontra na menopausa? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 185) 8 - Não sabe informar
184 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica		
X - ANTECEDENTES FAMILIARES		
185 - Seu pai ou mãe ou irmãos de sangue tiveram ou têm?		
185.1 - Pressão alta? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar	185.2 - Diabetes mellitus (açúcar no sangue)? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar	185.3 - Ataque cardíaco (infarto/ princípio de infarto / angina)? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 187) 8 - Não sabe informar

186 - Quem teve o ataque cardíaco?			
186.1 - Mãe e tinha menos de 60 anos: 1 - Sim 2 - Não	186.2 - Irmã e tinha menos de 60 anos: 1 - Sim 2 - Não	186.3 - Pai e tinha menos de 60 anos: 1 - Sim 2 - Não	186.4 - Irmão e tinha menos de 60 anos: 1 - Sim 2 - Não
187 - Seus pais ou irmãos de sangue morreram de repente com doença do coração? (em menos de 01 horas) 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar		188 - Seus pais ou irmãos de sangue tiveram ou têm osteoporose? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar	
XI- DADOS ANTROPOMÉTRICOS			
189 - Peso: Kg		190 - Altura: cm	
191 - IMC:			
192 - Circunferência abdominal:: cm		193 - Quadril: cm	
194 - Circunferência braquial			
195 - Prega cutânea tricipital: cm	196 - Pressão Arterial Inicial x		197 - Pressão Arterial final: x

17 – Qual a data do primeiro teste anti-HIV reagente? 1. ____/____/____ 8. Sem registro <input style="width: 50px; height: 20px;" type="checkbox"/>	18. Iniciou o tratamento de tuberculose nos últimos quatro meses? 1. Sim <input style="width: 50px; height: 20px;" type="checkbox"/> 2. Não <input style="width: 50px; height: 20px;" type="checkbox"/>																																																																												
III – DADOS DO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL																																																																													
19 - Existe registro de tratamento anti-retroviral? 1. Sim <input style="width: 50px; height: 20px;" type="checkbox"/> 2. Não (Siga para questão 22)	20 - Qual a combinação de classes do esquema atual? 1. 2 ITRN+ITRNN 2. 2 ITRN+IP 3. 2 ITRN+IP/r 4. ITRN+ITRNN+IP 5. ITRN+ITRNN+IP/r 6. ITRN+IP/r+IF 7. Outras 9. Não se aplica <input style="width: 50px; height: 20px;" type="checkbox"/>																																																																												
OBS: Se a resposta à questão 19 for não, o paciente está temporariamente fora da coorte de lipodistrofia. Será incluído nesta coorte após 6 meses de início de TARV.																																																																													
21. - Histórico de anti-retrovirais:																																																																													
21.a - Histórico de drogas anti-retrovirais:																																																																													
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Droga</th> <th colspan="2">Data</th> <th rowspan="2">Droga</th> <th colspan="2">Data</th> </tr> <tr> <th>Início</th> <th>Término</th> <th>Início</th> <th>Término</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> </tbody> </table>	Droga	Data		Droga	Data		Início	Término	Início	Término		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /	
Droga		Data			Droga	Data																																																																							
	Início	Término	Início	Término																																																																									
	/ /	/ /		/ /	/ /																																																																								
	/ /	/ /		/ /	/ /																																																																								
	/ /	/ /		/ /	/ /																																																																								
	/ /	/ /		/ /	/ /																																																																								
	/ /	/ /		/ /	/ /																																																																								
	/ /	/ /		/ /	/ /																																																																								
	/ /	/ /		/ /	/ /																																																																								
	/ /	/ /		/ /	/ /																																																																								
	/ /	/ /		/ /	/ /																																																																								
	/ /	/ /		/ /	/ /																																																																								
	/ /	/ /		/ /	/ /																																																																								
21.b - Histórico de esquema anti-retrovirais:																																																																													
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esquema</th> <th colspan="2">Data</th> <th rowspan="2">Esquema</th> <th colspan="2">Data</th> </tr> <tr> <th>Início</th> <th>Término</th> <th>Início</th> <th>Término</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> </tbody> </table>	Esquema	Data		Esquema	Data		Início	Término	Início	Término		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /							
Esquema		Data			Esquema	Data																																																																							
	Início	Término	Início	Término																																																																									
	/ /	/ /		/ /	/ /																																																																								
	/ /	/ /		/ /	/ /																																																																								
	/ /	/ /		/ /	/ /																																																																								
	/ /	/ /		/ /	/ /																																																																								
	/ /	/ /		/ /	/ /																																																																								
	/ /	/ /		/ /	/ /																																																																								
	/ /	/ /		/ /	/ /																																																																								
	/ /	/ /		/ /	/ /																																																																								
	/ /	/ /		/ /	/ /																																																																								
	/ /	/ /		/ /	/ /																																																																								
Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeos (ITRN) 1. Abacavir - ABC - Ziagen 2. Didanosina - ddI - Videx 3. Estavudina - D4T - Zerit 4. Emtricitabine - FTC - Emtriva 5. Lamivudina - 3TC - Epivir 6. Tenofovir - TDF - Viread 7. Zalcitabina - DDC - Hivid 8. Zidovudina+Lamivudina AZT+3TC - Biovir 9. Zidovudina AZT - Retrovir	Inibidor da Transcriptase Reversa NãoAnálogo de Nucleosídeos (ITRNN) 10. Efavirenz - EFZ - Stocrin 11. Nevirapina - NVP - Viramune Inibidor da Protease (IP) 12. Amprenavir/Ritonavir - APV/r - Agenerase 13. Atazanavir - ATV - Reyataz 14. Atazanavir / Ritonavir - ATV/r 15. Darunavir - DRV - Prezista 16. Indinavir - IDV - Crixivan 17. Indinavir/Ritonavir - IDV/r 18. Lopinavir/Ritonavir - LPV/r - Kaletra 19. Nelfinavir - NFV - Viracept	20. Ritonavir - RTV - Norvir 21. Saquinavir - SQV - Invirase 22. Saquinavir/Ritonavir - SQV/r 23. Tipranavir - TPV - Aptivus Inibidor de Integrase 24. Raltegravir - RAL - Isentress Inibidor de Fusão 25. Enfuvirtida - ENF ou T-20 - Fuzeon Inibidor de CCR5 26. Maraviroc - MVC - Celsentri																																																																											

V – RESULTADOS DE EXAMES LABORATÓRIAS						
27. Acompanhamento laboratorial geral						
EXAME	Valor	Data	Valor	Data	Valor	Data
Hto		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Hb		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
TGO		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
TGP		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Sódio		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Potássio		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Cloreto		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Bicarbonato		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
FA		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
BD		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
CT		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
HDL		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
LDL		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Triglicerídeos		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Glicemia de jejum		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Lactato		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Insulina de jejum		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
HbA1c		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
PTH		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /

TSH		/ /		/ /		/ /
Albumina		/ /		/ /		/ /
25OH VIT.D		/ /		/ /		/ /
PCR ultrasensível		/ /		/ /		/ /
Homocisteína		/ /		/ /		/ /
CTX		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /

VI – RESULTADOS DE RX							
28. Radiografia de tórax	Data	Resultado					
1. Inicial	/ /						
2. Na entrada do paciente na coorte de tratamento da tuberculose	/ /						
3. Após 2 meses do RX de entrada na coorte de tratamento da tuberculose	/ /						
1. Normal 2. Acometimento pulmonar unilateral 3. Acometimento pulmonar bilateral 4. Acometimento pleural unilateral 5. Acometimento pleural bilateral 6. Fibrose pulmonar 7. Consolidação segmentar ou lobar	8. Infiltrado focal 9. Infiltrado difuso 10. Infiltrado Miliar 11. Cavidade simples 12. Múltiplas cavidades 13. Nódulos 14. Granulomas (nódulos calcificados)	15. Bronquiektasias 16. Linfonodomegalia 17. Derrame pleural 18. Espessamento pleural 19. Pneumotórax 20. Fibrose cicatricial 21. Aumento de área cardíaca					

VII – RESULTADOS DE PPD	
29. Resultado do PPD 1. Pesquisa 2. Não pesquisa 8. Sem Registro 9. Não se aplica	
29.1 – PPD 1 _____ mm data ____/____/____ 	29.2 – PPD 2 _____ mm data ____/____/____
29.3 – PPD 3 1. _____ mm data ____/____/____ 	29.4 – PPD 4 _____ mm data ____/____/____
29.5 – Qual o tempo de leitura do PPD 1. 72 horas 8 Sem registro 2. 96 horas 9. Não se aplica 	
PPD 1: Para pacientes que estão entrando na pesquisa ou que tenham registro documental de resultado de PPD realizado nos últimos 6 meses. PPD 2: Para pacientes que já utilizavam anti-retroviral no início do estudo e tiveram o PPD 1 não reator. O PPD 2 deverá ser realizado após 1 ano do PPD 1. PPD 3: Para pacientes que iniciaram anti-retroviral após a realização do PPD 1 e foram não reatores. O PPD 3 deverá ser realizado após 6 meses de iniciada a terapia anti-retroviral. PPD 4: Para pacientes que iniciaram anti-retroviral após a realização do PPD 1 e do PPD 2 e foram não reatores. O PPD 4 deverá ser realizado após 1 ano de iniciada a terapia anti-retroviral.	
30. Foram solicitados exames para investigação de tuberculose doença? 1. Sim 2. Não (Siga para questão 34) 9. Não se aplica	

31. Mapa de exames laboratoriais para tuberculose							
Exame	Espécime	Resultado	Data	Exame	Espécime	Resultado	Data
Baciloscopia			/ /	PCR (Roche)			/ /
Baciloscopia			/ /	PCR (Rosseti)			/ /
Baciloscopia			/ /	PCR (Sangue)			/ /
Baciloscopia			/ /	PCR in - house			/ /
Cultura inicial			/ /	Histológico			/ /
Cultura após falência			/ /				
Codificação para o espécime:							
1 - Escarro espontâneo		2 - Escarro induzido		3 - Lavado broncoalveolar		4 - Linfonodo	
7 - Pericárdio		8 - Peritônio		9 - Outros		5 - Pleura	
						6 - LCR	
Codificação para os resultados da baciloscopia, cultura, PCR e histológico:							
1 - Positiva		2 - Negativa		3 - Não realizada			
32. Foi realizado teste de sensibilidade para as drogas da tuberculose?		33. Qual o resultado do teste de sensibilidade?		34. Fez tomografia?		35. Se sim, qual a região tomografada?	
1. Sim ☐ 2. Não ☐		1. NT (Não Testado) 2. S (Sensível) 3. R (Resistente) 1. Isoniazida ☐ 2. Rifampicina ☐ 3. Pirazinamida ☐ 4. Etambutol ☐ 5. Etionamida ☐ 6. Estreptomina ☐		1. Sim ☐ 2. Não ☐ 9. Não se aplica ☐		Para cada resposta registre 1. Sim 2. Não 9. Não se aplica 1. Tórax ☐ 2. Abdome ☐ 3. Crânio ☐ 4. Coluna ☐ 5. Não se aplica ☐ 6. Outras ☐	
36. Qual o resultado da tomografia?				37. Iniciou tratamento para tuberculose?			
1. Data: __/__/__ ☐ 8. Sem registro ☐ 9. Não se aplica ☐				1. Sim Data: __/__/__ ☐ 2. Não (Siga para a questão 52) ☐ 9. Não se aplica ☐			
Codificação para a resultado da Tomografia do tórax:							
1. Normal 2. Acometimento pulmonar unilateral 3. Acometimento pulmonar bilateral 4. Acometimento pleural unilateral 5. Acometimento pleural bilateral 6. Fibrose pulmonar 7. Fibrose pleural 8. Imagem de árvore em brotamento		9. Granulomas (nódulos calcificados) 10. Consolidação segmentar ou lobar com broncograma 11. Bronquiectasias 12. Linfonodomegalia hilar unilateral de densidade heterogênea 13. Linfonodomegalia hilar bilateral de densidade heterogênea		14. Linfonodomegalia mediastinal de densidade heterogênea 15. Pneumotórax 16. Pneumomediastino 17. Derrame pleural 18. Micronódulos em região perivascular e parasseptal 19. Infiltrado micronodular difuso e aleatório. Nódulos > 6 mm e pequenas cavidades 20. Nódulos > 6 mm e pequenas cavidades Outros:			
Codificação para a tomografia do tórax							
21. Nódulo hepático único 22. Nódulos hepáticos 23. Linfonodomegalia		24. Espessamento de alça do intestino delgado 25. Espessamento de alça do intestino grosso 26. Nódulos peritoneais		27. Ascite 28. Hepatomegalia 29. Esplenomegalia Outros:			
37. Iniciou tratamento para tuberculose?							
1. Sim Data: __/__/__ ☐ 2. Não (Siga para a questão 52) ☐ 9. Não se aplica ☐							
38. Mapa de drogas para tratar tuberculose							
Droga	Início	Interrupção	Substituição	Reinício	Causa	Fim	
INH	/ /	/ /	/ /	/ /		/ /	
RMP	/ /	/ /	/ /	/ /		/ /	
PZA	/ /	/ /	/ /	/ /		/ /	
EMB	/ /	/ /	/ /	/ /		/ /	

SM	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
ETH	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /

Codificação causa de interrupção/substituição do tratamento para tuberculose:

1. Abandono 2. Falência 3. Óbito 4. Reação adversa 5. Síndrome de Resposta Inflamatória (reação paradoxal)
6. Mudança de diagnóstico 7. Transferência 8. Outro

39. Caso o tratamento tenha sido interrompido por reação adversa, identifique qual ou quais as reações:
Para cada resposta registre 1. Sim 2. Não 9. Não se aplica

- 1. Hepatotoxicidade ☐
- 2. Intolerância gástrica ☐
- 3. Neuropatia periférica ☐
- 4. Exantema ☐
- 5. Artralgia ☐
- 6. Distúrbios hematológicos ☐
- 7. Outros ☐

40. Há registro de utilização de uma das drogas abaixo, por ocasião do tratamento da tuberculose?
Para cada resposta registre 1. Sim 2. Não 9. Não se aplica

- 1. Sufadiazina ☐
- 2. Sulfametoxazol/Trimetoprim ☐
- 3. Fluconazol ☐
- 4. Azitromicina ☐
- 5. Anfotericina B ☐
- 6. Ganciclovir ☐

41. Qual a localização da tuberculose?

- 1. Pulmonar ☐
- 2. Extrapulmonar ☐
- 3. Pulmonar e extrapulmonar ☐
- 4. Disseminada ☐

42. Qual o regime de acompanhamento do paciente por ocasião do início do tratamento para tuberculose?

- 1. Regime ambulatorial ☐
- 2. Regime de internamento ☐

43. O paciente fez uso de antibióticos para tratar sintomas respiratórios nos últimos 15 dias que antecederam o tratamento para tuberculose?

- 1. Sim ☐
- 2. Não ☐

44. Se sim, o paciente melhorou com este tratamento (baseado no registro de melhora pelo médico assistente)?

- 1. Sim ☐
- 2. Não ☐
- 9. Não se aplica ☐

45. O paciente fez uso de drogas anti-retrovirais antes ou durante o tratamento para tuberculose?

- 1. Sim ☐
- 2. Não (Siga para a questão 48) ☐

46. Se sim, em que momento do tratamento para tuberculose foi iniciada TARV?

- 1. Antes do início do tratamento para tuberculose; ☐
- 2. Nos primeiros 2 meses do tratamento para tuberculose; ☐
- 3. Nos últimos 4 meses do tratamento para tuberculose; ☐

47. Quais os resultados do teste da isoniazida na urina?
Para cada uma das alternativas registre 1. positiva 2. negativa 3. não realizada

- 1. Primeiro mês ☐
- 2. Segundo mês ☐
- 3. Terceiro mês ☐
- 4. Quarto mês ☐
- 5. Quinto mês ☐
- 6. Sexto mês ☐

48. O paciente concluiu o tratamento para tuberculose?

- 1. Sim ☐
- 2. Não ☐

49. Se sim, qual a data de conclusão do tratamento para tuberculose?

/ /

50. O paciente apresentou melhora clínica com o tratamento da tuberculose (baseado no registro de melhora pelo médico assistente)?

- 1. Sim ☐
- 2. Não ☐

51. Desfecho final do tratamento para tuberculose?		52. Foi iniciada quimioprofilaxia para tuberculose?	
Desfecho	Data	Data: ____/____/____	
Cura com confirmação laboratorial	/ /	1. Sim	
Cura sem confirmação laboratorial	/ /	2. Não (Siga para a questão 57)	
Abandono	/ /	9. Não se aplica	
Óbito	/ /		
Falência	/ /		
53. Mapa de quimioprofilaxia			
Droga	Início	Interrupção	Substituição
INH	/ /	/ /	/ /
Codificação para interrupção da quimioprofilaxia para tuberculose:			
1. Abandono 2. Óbito 3. Reação adversa 4. Mudança para a coorte de tratamento 5. Transferência 6. Outro			
53.1. Codificação para reação adversa			
para cada resposta registre 1. Sim 2. Não 9. Não se aplica			
1. Hepatotoxicidade		2. Intolerância gástrica	
3. Neuropatia periférica		4. Exantema	
5. Artralgia		6. Distúrbios hematológicos	
7. Outros			
54. O paciente fez uso de drogas anti-retrovirais antes ou durante a quimioprofilaxia para tuberculose?		55. Se sim, em que momento da quimioprofilaxia para tuberculose foram iniciados os anti-retrovirais?	
1. Sim		1. Antes do início da quimioprofilaxia para tuberculose;	
2. Não (Siga para questão 56)		2. Durante a quimioprofilaxia para tuberculose;	
56. Quais os resultados do teste da isoniazida na urina?			
Para cada uma das alternativas registre 1. positiva 2. negativa 3. não realizada			
1. Primeiro mês		2. Segundo mês	
3. Terceiro mês		4. Quarto mês	
5. Quinto mês		6. Sexto mês	
VIII – COORTE DISTÚRBIOS METABÓLICOS			
Considera-se diagnóstico de síndrome metabólica quando estiverem presentes três ou mais dos cinco fatores a seguir:			
* Circunferência da cintura (≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres)			
* Hipertigliceridemia (≥ 150 mg/dl)			
* Nível de colesterol HDL baixo (< 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres)			
* Hipertensão arterial (pressão sistólica ≥ 130 e/ou pressão diastólica ≥ 85 mmHg e/ou em tratamento farmacológico)			
* Glicemia de jejum (≥ 100 mg/dl)			
Modelo objetivo clínico laboratorial de definição de lipodistrofia no HIV.			
Idade (anos)		Tempo de diagnóstico de HIV	
1. ≤ 40		≤ 4 anos	
2. > 40		> 4 anos	
HDL (mmol/L)		Anion gap	
	x -1,593		x 0,0701
Modelo objetivo de definição de lipodistrofia no HIV.			
LDL (mmol/L)		Estágio da doença (CDC)	
≤ 3		A	
> 3	0,625	B	
		C	
Sexo		Triglicerídeos	
Masculino			x 0,204
Feminino		RCQ	x 2,114
	1,297		
Lactato (mmol/L)		Constante	
	x 0,291		-5,104
HDL : High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein; RCQ: Relação cintura-quadril; x: sinal matemático de multiplicação; CDC Center of Disease Control.			
Execução e Interpretação:			
Após a soma das pontuações de cada uma das variáveis e subtração do valor constante, obtém-se uma pontuação final. Se esta for maior ou igual a zero, é considerado diagnóstico de lipodistrofia. Valores menores que zero são considerados ausência de lipodistrofia			

Modelo objetivo clínico de definição de lipodistrofia no HIV.						
Idade (anos)			Tempo de diagnóstico de HIV			
1. ≤ 40		0	≤ 4 anos		0	
2. > 40		1,11	> 4 anos		1,22	
Mudança do CD4 desde o nadir		0,0129	Estágio da doença (CDC)			
Cintura (cm)		0,0261	A		0	
Constante		-4,25	B		0,12	
Total			C		0,82	
57. QUADRO PARA NOTIFICAÇÃO DE FRATURAS						
VÉRTEBRA	GRAU I		GRAU II		GRAU III	
	VISITA I	VISITA FINAL	VISITA I	VISITA FINAL	VISITA I	VISITA FINAL
T4						
T5						
T6						
T7						
T8						
T9						
T10						
T11						
T12						
L1						
L2						
L3						
L4						
L5						
58. Apresentou fratura em coluna na 1ª avaliação?			59. Qual o grau da fratura?			
1. Sim Data ____/____/____			1. Grau I			
2. Não			2. Grau II			
8. Sem informação			3. Grau III			
9. Não se aplica			8. Sem informação			
			9. Não se aplica			
60. Apresentou fratura em coluna na 2ª avaliação?			61. Qual o grau da fratura?			
1. Sim Data ____/____/____			1. Grau I			
2. Não			2. Grau II			
8. Sem informação			3. Grau III			
9. Não se aplica			8. Sem informação			
			9. Não se aplica			
62. Apresentou fratura em fêmur?			63. Apresentou fratura em outros locais			
1. Sim Data ____/____/____			1. Sim Data ____/____/____			
2. Não			2. Não			
9. Não se aplica			9. Não se aplica			

64. Resultado da densitometria óssea							
Data ____/____/____							
DMO	1 - Data	g/cm ²	Score T	2 - Data	g/cm ²	Score T	PMO
Colo do fêmur	____/____/____			____/____/____			
Trocanter	____/____/____			____/____/____			
Fêmur total	____/____/____			____/____/____			
L1 a L4	____/____/____			____/____/____			
65. Apresentou osteopenia na 1ª avaliação?		66. Apresentou osteopenia na 2ª avaliação?		67. Apresentou osteoporose na 1ª avaliação?			
1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 9. Não se aplica			
68. Apresentou osteoporose na 2ª avaliação?		69. Apresentou perda de massa óssea na 1ª avaliação?		70. Apresentou perda de massa óssea na 2ª avaliação?			
1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 9. Não se aplica			
71. Apresentou dislipidemia na 1ª avaliação?		72. Apresentou dislipidemia na 2ª avaliação?		73. Apresentou dislipidemia na 3ª avaliação?			
1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 9. Não se aplica			
74. Apresentou síndrome metabólica na 1ª avaliação?		75. Apresentou síndrome metabólica na 2ª avaliação?		76. Apresentou síndrome metabólica na 3ª avaliação?			
1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 9. Não se aplica			
77. Onda de pulso na 1ª avaliação?		78. Teve alteração de onda de pulso na 2ª avaliação?		79. Desenvolveu Diabetes mellitus na 1ª avaliação?			
Data ____/____/____ Valor 1. Normal 2. Alterada 2. Não 9. Não se aplica		Data ____/____/____ Resultado 1. Normal 2. Alterada 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica			
80. Desenvolveu Diabetes mellitus na 2ª avaliação?		81. Desenvolveu Diabetes mellitus na 3ª avaliação?		82. Desenvolveu lipodistrofia (LD) na 1ª avaliação?			
1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica			
83. (Se Sim) Qual a apresentação clínica da lipodistrofia?		83.1. Qual o grau de intensidade da lipodistrofia?		84. Desenvolveu lipodistrofia (LD) na 2ª avaliação?			
1. Lipoatrofia 2. Lipohipertrofia 3. Lipodistrofia Mista 8. Sem informação 9. Não se aplica		1. Leve 2. Moderado 3. Grave 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica			
85. (Se Sim) Qual a apresentação clínica da lipodistrofia?		85.1. Qual o grau de intensidade da lipodistrofia?		86. Desenvolveu lipodistrofia (LD) na 3ª avaliação?			
1. Lipoatrofia 2. Lipohipertrofia 3. Lipodistrofia Mista 8. Sem informação 9. Não se aplica		1. Leve 2. Moderado 3. Grave 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica			

87. (Se Sim) Qual a apresentação clínica da lipodistrofia? 1. Lipoatrofia 2. Lipohipertrofia 3. Lipodistrofia Mista 8. Sem informação 9. Não se aplica	87.1. Qual o grau de intensidade da lipodistrofia? 1. Leve 2. Moderado 3. Grave 9. Não se aplica	88. Apresentou alteração do C-telopeptídeo (CTX) na 1ª avaliação? 1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica
89. Apresentou alteração do C-telopeptídeo (CTX) na 2ª avaliação? 1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	90. Dosagem da vitamina D 1. Normal 2. Alterada 8. Sem informação 9. Não se aplica	
IX – COORTE CARDIOVASCULAR		
91. ESCORE DE FRAMINGHAM (Risco Cardiovascular) na 1ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos ____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%) 88. Sem informação 99. Não se aplica	92. ESCORE DE FRAMINGHAM (Risco Cardiovascular) na 2ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos ____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%) 88. Sem informação 99. Não se aplica	93. ESCORE DE FRAMINGHAM (Risco Cardiovascular) na 3ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos ____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%) 88. Sem informação 99. Não se aplica
94. ESCORE PROCAM (Risco Cardiovascular) na 1ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos ____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)	95. ESCORE PROCAM (Risco Cardiovascular) na 2ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos ____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)	96. ESCORE PROCAM (Risco Cardiovascular) na 3ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos ____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)
97. ESCORE UKPDS (Risco Cardiovascular) na 1ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos ____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)	98. ESCORE UKPDS (Risco Cardiovascular) na 2ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos ____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)	99. ESCORE UKPDS (Risco Cardiovascular) na 3ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos ____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)
100. Presença de dor isquêmica na 1ª avaliação? Data ____/____/____ 1. Angina definitiva 2. Angina possível 3. Sem angina	101. Presença de dor isquêmica na 2ª avaliação? Data ____/____/____ 1. Angina definitiva 2. Angina possível 3. Sem angina	102. Presença de dor isquêmica na 3ª avaliação? Data ____/____/____ 1. Angina definitiva 2. Angina possível 3. Sem angina
103. Qual a classificação quanto à pressão arterial na 1ª avaliação? Valor ____ x ____ Data ____/____/____ 1. Normotenso 2. Pré-hipertenso 3. Pressão elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica	104. Se pressão elevada, qual a classificação da hipertensão 1. Estágio I 2. Estágio II 8. Sem informação 9. Não se aplica	
105. Qual a classificação quanto à pressão arterial na 2ª avaliação? Valor ____ x ____ Data ____/____/____ 1. Normotenso 2. Pré-hipertenso 3. Pressão elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica	106. Se pressão elevada, qual a classificação da hipertensão 1. Estágio I 2. Estágio II 8. Sem informação 9. Não se aplica	

107. Qual a classificação quanto à pressão arterial na 3ª avaliação? Valor <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> x <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> Data ____/____/____ 1. Normotensão 2. Pré-hipertensão 3. Hipertensão (pressão elevada) 8. Sem informação 9. Não se aplica	108. Se pressão elevada, qual a classificação da hipertensão <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 1. Estágio I 2. Estágio II 8. Sem informação 9. Não se aplica
109. Qual a classificação quanto à pressão de pulso na 1ª avaliação? Valor <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> Data <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> ____/____/____ 1. Normal 2. Elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica	110a. Qual a classificação quanto à pressão de pulso na 2ª avaliação? Valor <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> Data <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> ____/____/____ 1. Normal 2. Elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica
110b. Qual a classificação quanto à pressão de pulso na 3ª avaliação? Valor <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> Data <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> ____/____/____ 1. Normal 2. Elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica	110c. Situação do tratamento no momento do 1º exame? <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 1. Sem tratamento 2. Primeiro esquema ARV com IP 3. Primeiro esquema ARV sem IP 9. Não se aplica
X – RESULTADOS DO USG DE CARÓTIDAS	
DOPPLER DE CARÓTIDAS 1º EXAME (Espessamento de carótida)	
111. Realizou USG de Carótida? 1. Sim <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 2. Não <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> DATA ____/____/____ Espessura carótida direita <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> mm Espessura carótida esquerda <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> mm Espessura total <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> mm	112. ESPESSURA AUMENTADA <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica
113. PRESENÇA DE PLACA <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	114. Nr. De placas <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica
115. Local Placa 1. Parede anterior ACC direita <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 2. Parede anterior ACC esquerda <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 3. Parede posterior ACC direita <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 4. Parede posterior ACC esquerda <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 5. Parede anterior bulbo carotídeo direito <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 6. Parede anterior bulbo carotídeo esquerdo <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 7. Parede posterior bulbo carotídeo direito <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 8. Parede posterior bulbo carotídeo esquerdo <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 9. Parede anterior ACInterna direita <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 10. Parede anterior ACInterna esquerda <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 11. Parede posterior ACInterna direita <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 12. Parede posterior ACInterna esquerda <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 99. Não se aplica	116. Grau de estenose (%) (Na presença de placa) Carótida Direita <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> Esquerda <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 888. Sem informação 999. Não se aplica
117. Ambas as alterações (espessamento e placas) 1. Sim <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 2. Não <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica	118. Realizou todas as 12 medidas em carótidas direita e esquerda ? 1. Sim <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 2. Não realizou as seguintes medidas Caso Não 2.1. Bulbo direito anterior <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 2.2. Bulbo direito posterior <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 2.3. Bulbo esquerdo anterior <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 2.4. Bulbo esquerdo posterior <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 2.5. ACI direita anterior <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 2.6. ACI direita posterior <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 2.7. ACI esquerda anterior <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 2.8. ACI esquerda posterior <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>
119. Conclusão do 1º Exame 1. Normal <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 2. Espessura aumentada <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 3. Placa <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 4. Espessura aumentada + placa <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 9. Não se aplica	

120. USG Carótidas				
	Esquerda		Direita	
	Anterior	Posterior	Anterior	Posterior
Diam. Luz ACC				
ACC1				
ACC2				
ACC3				
BULBO				
ACI1				
ACI2				
Média Espessura				
Média Máxima				

USG DE CARÓTIDAS 2º EXAME (Espessamento de carótida)																			
121a. Situação do tratamento no momento do 2º exame?		121b. Realizou USG de Carótida?																	
1. Sem tratamento 2. Primeiro esquema ARV com IP 3. Primeiro esquema ARV sem IP 9. Não se aplica		1. Sim 2. Não DATA ____/____/____ Espessura carótida direita Espessura carótida esquerda Espessura total																	
		<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>mm</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>mm</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>mm</td> </tr> </table>							mm					mm					mm
				mm															
				mm															
				mm															
122. ESPESSURA AUMENTADA		123. PRESENÇA DE PLACA		124. Nr. De placas															
1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		8. Sem informação 9. Não se aplica															
125. Local Placa		126. Grau de estenose (%) (Na presença de placa)																	
1. Parede anterior ACC direita 2. Parede anterior ACC esquerda 3. Parede posterior ACC direita 4. Parede posterior ACC esquerda 5. Parede anterior bulbo carotídeo direito 6. Parede anterior bulbo carotídeo esquerdo 7. Parede posterior bulbo carotídeo direito		8. Parede posterior bulbo carotídeo esquerdo 9. Parede anterior ACInterna direita 10. Parede anterior ACInterna esquerda 11. Parede posterior ACInterna direita 12. Parede posterior ACInterna esquerda 99. Não se aplica		Carótida Direita Esquerda 888. Sem informação 999. Não se aplica															
127. Ambas as alterações (espessamento e placas)		128. Realizou todas as 12 medidas em carótidas direita e esquerda ?																	
1. Sim 2. Não		1. Sim 2. Não realizou as seguintes medidas																	
129. Conclusão do 2º Exame		Caso Não																	
1. Normal 2. Espessura aumentada 3. Placa 4. Espessura aumentada + placa 9. Não se aplica		2.1. Bulbo direito anterior 2.2. Bulbo direito posterior 2.3. Parede posterior bulbo carotídeo direito 2.4. Bulbo esquerdo posterior 2.5. ACI direita anterior 2.6. ACI direita posterior 2.7. Parede posterior ACInterna direita 2.8. ACI esquerda posterior																	

130. USG Carótidas		Esquerda		Direita	
		Anterior	Posterior	Anterior	Posterior
ACC1					
ACC2					
ACC3					
BULBO					
ACI1					
ACI2					
Diam. Luz ACC					

131. Acompanhamento Ultra-Som de carótida		
131.1 – Situação no 1º Exame USG 1. Sem esquema ARV ☐ 2. Primeiro esquema ARV ☐ 9. Não se aplica	131.2 Situação no 2º Exame USG 1. Sem esquema ARV ☐ 2. Primeiro esquema ARV ☐ 3. Troca de primeiro esquema ☐ 8. Não realizou ☐ 9. Não se aplica	131.3 Situação ao final da coorte (1 ano) 1. Manteve-se sem tratamento ☐ 2. Manteve-se em primeiro esquema ☐ 3. Mudou de condição (sem esquema e iniciou tratamento) ☐ 4. Mudou de condição (estava em primeiro esquema e mudou de tratamento) ☐ 5. Não realizou 2º exame ☐ 9. Não se aplica
132. Em relação ao espessamento da camada média intimal da carótida nas duas avaliações: 1. Não ocorreu ☐ 2. Ocorreu no segundo exame ☐ 3. Aumentou (estava espessada e houve aumento) ☐ 4. Estabilizou (estava espessada e não houve aumento) ☐ 5. Redução (estava espessada e houve redução) ☐	133. Em relação às placas de ateroma na camada média intimal da carótida nas duas avaliações: 1. Não ocorreu ☐ 2. Surgiu no segundo exame ☐ 3. Aumentou (em número) ☐ 4. Estabilizou (presente nos dois exames) ☐ 5. Reduziu (em número) ☐	134. Fez uso de droga hipolipemiante entre o 1º e 2º USG? 1. Sim ☐ 2. Não ☐ 8. Ignorado

XI – DESFECHO DO ERGOMÉTRICO	
TESTE ERGOMÉTRICO 1º TESTE (Avaliação de isquemia por teste ergométrico) 135. Teste ergométrico (1º) realizado 1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não ☐	
136. EM REPOUSO	

1. FC (frequência cardíaca) bpm/min 2. PAS (pressão arterial sistólica): mmHg PAD (pressão arterial diastólica): mmHg 3. Segmento ST 3.1. Normal ☐ 3.2. Alterado ☐ Supradesnivelamento mm Infradesnivelamento mm	4. ECG(eletrocardiograma): 4.1. Ritmo 4.2. Eixo 4.3. Arritmia 4.3.1. Sim ☐ 4.3.2. Não ☐
--	--

137. Durante esforço máximo 1. FC (frequência cardíaca) <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> bpm/min 2. PAS (pressão arterial sistólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg PAD (pressão arterial diastólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg 3. Segmento ST 3.1. Normal <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 3.2. Alterado Supradesnivelamento <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mm Infradesnivelamento <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mm 4. Tempo de esforço máximo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> min seg 5. Inclinação da esteira <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> % 6. VO ₂ <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> ml/kg min																																																																																			138. Pós esforço com 1 minuto 1. FC (frequência cardíaca) <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> bpm/min 2. PAS (pressão arterial sistólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg PAD (pressão arterial diastólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg 3. Segmento ST 3.1. Normal <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 3.2. Alterado Supradesnivelamento <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mm Infradesnivelamento <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mm																																																							
139. Pós esforço com 6 minutos 1. FC (frequência cardíaca) <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> bpm/min 2. PAS (pressão arterial sistólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg PAD (pressão arterial diastólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg 3. Segmento ST 3.1. Normal <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 3.2. Alterado Supradesnivelamento <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mm Infradesnivelamento <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mm																																																								140. Sintomas 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table>																																																																																		
141. Dor torácica típica 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica																			142. Limitante 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica																			143. Surgimento da dor 1. Durante esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2. Pós esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica																			144. Dispneia 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica																																																																																	
145. Limitante 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica																			146. Surgimento da dispneia 1. Durante esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2. Pós esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica																			147. Claudicação 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica																			148. Limitante 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica																																																																																	
149. Surgimento da claudicação 1. Durante esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2. Pós-esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica																			150. Exame físico: Roncos e sibilos 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica																			151. Exame físico: Crepitações 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica																			152. Exame físico: Crepitações 1. Durante esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2. Pós-esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica																																																																																	
153. Arritmias no Repouso 1. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table>																												154. Arritmias no pré-esforço 1. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table>																												155a. Arritmias no esforço 1. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2.2. Frequência <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2.2.1. Pouco frequente 2.2.2. Frequente 2.2.3. Raras 2.2.4. Ocasionais																																					155b. Arritmias no pós-esforço 1. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2.2. Evolução da arritmia <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2.2.1. Não apresentou arritmia 2.2.2. Arritmia semelhante 2.2.3. Arritmia mais frequente 2.2.4. Arritmia menos frequente																																													

1. ES supra-ventriculares 2. ES ventriculares 3. EV ventriculares e supra-ventriculares 4. Batimentos de fusão 5. Períodos de Taquicardia supra ventricular 6. Períodos de Taquicardia ventricular 7. Ritmo juncional 8. Fibrilação atrial 9. P-R curto 10. Síndrome de Wolf-Park.-White 11. BAV de 1º Grau	12. BAV de 2º Grau tipo I 13. BAV de 2º Grau tipo II 14. BAV Total 15. Bloqueio sino-atrial 16. Dissociação AV 17. Bloqueio de Ramo Direito 18. Bloqueio de Ramo Esquerdo 19. Bloqueio divisional antero-sup E 20. Bloqueio divisional post-inferior 21. Comando de MP 22. MP-inibido
156. Critério de interrupção 1. Cansaço físico/fadiga muscular 2. Dor nos membros inferiores 3. Dispnéia 5. Dor torácica – progressiva ou intensa 6. Arritmias 7. Alterações do segmento ST 8. Alterações da frequência cardíaca 9. Sem informação 10. Não se aplica	157. Conclusão final teste ergométrico 1. Normal 2. Alterado 2.1. Sintoma 2.2. Exame físico 2.3. PA 2.4. Arritmia 2.5. ST
158. Escore de Duke 	Risco de DAC 1. Baixo risco ≤ 5 2. Risco intermediário +4 a -10 3. Alto risco ≤ -11 9. Não se aplica
Fórmula: tempo (minutos) -5x (infradesnível de ST em mm) -4x (dor torácica: 0=sem dor, 1=dor não limitante, 2= dor limitante)	
TESTE ERGOMÉTRICO 2º TESTE (Avaliação de isquemia por teste ergométrico)	
159. Teste ergométrico (1º) realizado 1. Sim Data ____/____/____ 2. Não	
160. EM REPOUSO	
1. FC (frequência cardíaca) bpm/min 2. PAS (pressão arterial sistólica): mmHg PAD (pressão arterial diastólica): mmHg 3. Segmento ST 3.1. Normal 3.2. Alterado Supradesnívelamento mm Infradesnívelamento mm	4. ECG(eletrocardiograma): 4.1. Ritmo 4.2. Eixo 4.3. Arritmia 4.3.1. Sim 4.3.2. Não

161. Durante esforço máximo 1. FC (frequência cardíaca) <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> bpm/min 2. PAS (pressão arterial sistólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg PAD (pressão arterial diastólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg 3. Segmento ST 3.1. Normal <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 3.2. Alterado Supradesnivelamento <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mm Infradesnivelamento <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mm 4. Tempo de esforço máximo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table> min seg 5. Inclinação da esteira % 6. VO ₂ <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> Ml/kg min																																																																					162. Pós esforço com 1 minuto 1. FC (frequência cardíaca) <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> bpm/min 2. PAS (pressão arterial sistólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg PAD (pressão arterial diastólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg 3. Segmento ST 3.1. Normal <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 3.2. Alterado Supradesnivelamento <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mm Infradesnivelamento <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mm																																																							
163. Pós esforço com 6 minutos 1. FC (frequência cardíaca) <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> bpm/min 2. PAS (pressão arterial sistólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg PAD (pressão arterial diastólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg 3. Segmento ST 3.1. Normal <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 3.2. Alterado Supradesnivelamento <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mm Infradesnivelamento <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mm																																																								164. Sintomas 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table>																																																																				
165. Dor torácica típica 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica					166. Limitante 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica					167. Surgimento da dor 1. Durante esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 2. Pós esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica					168. Dispneia 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica																																																																																																													
169. Limitante 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica					170. Surgimento da dispnéia 1. Durante esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 2. Pós esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica					171. Claudicação 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica					172. Limitante 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica																																																																																																													
173. Surgimento da claudicação 1. Durante esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 2. Pós esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica					142. Exame físico: Roncos e sibilos 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica					175. Exame físico: Crepitações 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica					176. Exame físico: Crepitações 1. Durante esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 2. Pós esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica																																																																																																													
177. Arritmias no Repouso 1. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 2. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table>											178. Arritmias no pré-esforço 1. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 2. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table>											179a. Arritmias no esforço 1. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 2. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2.2. Frequência <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2.2.1. Pouco frequente 2.2.2. Frequente 2.2.3. Raras 2.2.4. Ocasionais																	179b. Arritmias no pós-esforço 1. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 2. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table> 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2.2. Evolução da arritmia <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2.2.1. Não apresentou arritmia 2.2.2. Arritmia semelhante 2.2.3. Arritmia mais frequente 2.2.4. Arritmia menos frequente																																																																																					

23. ES supra-ventriculares 24. ES ventriculares 25. EV ventriculares e supra-ventriculares 26. Batimentos de fusão 27. Períodos de Taquicardia supra ventricular 28. Períodos de Taquicardia ventricular 29. Ritmo juncional 30. Fibrilação atrial 31. P-R curto 32. Síndrome de Wolf-Park.-White 33. BAV de 1º Grau	34. BAV de 2º Grau tipo I 35. BAV de 2º Grau tipo II 36. BAV Total 37. Bloqueio sino-atrial 38. Dissociação AV 39. Bloqueio de Ramo Direito 40. Bloqueio de Ramo Esquerdo 41. Bloqueio divisional antero-sup E 42. Bloqueio divisional post-inferior 43. Comando de MP 44. MP-inibido
180. Critério de interrupção 1. Cansaço físico/fadiga muscular ☐ 2. Dor nos membros inferiores 3. Dispneia 5. Dor torácica – progressiva ou intensa 6. Arritmias 7. Alterações do segmento ST 8. Alterações da frequência cardíaca 9. Sem informação 10. Não se aplica	181. Conclusão final teste ergométrico 1. Normal ☐ 2. Alterado 2.1. Sintoma ☐ 2.2. Exame físico ☐ 2.3. PA ☐ 2.4. Arritmia ☐ 2.5. ST ☐
182. Escore de DukeEs ☐	
XII – OUTRAS AVALIAÇÕES DE ISQUEMIA	
Outras avaliações de isquemia:	
183. CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA 1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	184. Resultado da Cintilografia Miocárdica 1. Normal ☐ 2. Hipoperfusão transitória 3. Hipoperfusão persistente
185. Resultado da Cintilografia Miocárdica quanto à extensão da alteração 1. Pequena ☐ 2. Moderada 3. Extensa 9. Não se aplica	186. Resultado da Cintilografia Miocárdica quanto à intensidade da alteração 1. Discreta ☐ 2. Moderada 3. Acentuada 9. Não se aplica
187. Fração de ejeção após o esforço ☐ % 99. Não se aplica	188. Escore de perfusão (QPS): SSS ☐ 99. Não se aplica
189. Escore de perfusão (QPS): SRS ☐ 99. Não se aplica	190. Escore de perfusão (QPS): SDS ☐ 99. Não se aplica
191. Percentual da área do VE acometido: ☐ % 99. Não se aplica	192. Dilatação isquêmica transitória: (TID) ☐ 99. Não se aplica
193. Número de segmentos acometidos: ☐ 99. Não se aplica	194. Número de territórios vasculares acometidos: ☐ Vasos ☐ 99. Não se aplica
195. Conclusão da Cintilografia Miocárdica 1. Normal ☐ 2. Alterada discreta em área de pequena extensão 3. Alteração moderada/importante em áreas de moderada/grande extensão 8. Sem informação 9. Não se aplica	196. Cateterismo Cardíaco 1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica
197. Resultado do cateterismo cardíaco 1. Doença de 1 vaso ☐ 2. Doença de 2 vasos 3. Doença de 3 vasos 4. Sem lesões obstrutivas 8. Sem informação 9. Não se aplica	
198. Doenças em pontes (safena ou mamas) ☐ 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	199. Doença proximal da descendente anterior ☐ 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica
200. Fração de Ejeção: ☐ %	

XIII – EVENTOS OU MORTE POR DOENÇA CARDIOVASCULAR		
Eventos ou Morte por Doença Cardiovascular		
201. Apresentou eventos cardíaco-vasculares ? 1. Sim ☐ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	202. Se sim qual (is)? 1. Isquemia silenciosa ☐ DATA ____/____/____ 2. Angina DATA ____/____/____ 2. Doença arterial coronariana DATA ____/____/____ 3. IAM DATA ____/____/____ 4. Morte súbita DATA ____/____/____ 8. Sem informação 9. Não se aplica	
203. Apresentou acidente vascular cerebral (AVC) trombo-embólico ? 1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	204. Evoluiu com óbito por doença arterial coronariana (DAC) ou AVC tromboembólico 1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	
XIV – SAÍDA DA COORTE		
Saída da coorte		
205. DATA DE SAÍDA DA COORTE Data da saída da coorte ____/____/____	206. Motivo: 1. Óbito ☐ 2. Transferência de Serviço 2. Perda 8. Sem informação 9. Não se aplica	

APÊNDICE D – VERSÃO COMPLETA DO ARTIGO 1 EM INGLÊS**SUBMETIDA À REVISTA:** *HIV Medicine***TITLE PAGE: ARE HIV-RELATED LIPOATROPHY AND BODY FAT ACCUMULATION ASSOCIATED WITH THE SAME FACTORS?**

SHORTENED TITLE VERSION: INCIDENCE AND ASSOCIATED FACTORS WITH HIV-RELATED LA/BFA.

AUTHORS:

THAIS GELENSKE (1)
DEMÓCRITO DE BARRROS MIRANDA-FILHO (2)
FRANCISCO BANDEIRA (3)
GEORGE TADEU DINIZ (4)
HELOÍSA RAMOS LACERDA (2,5)
MARIA DE FATIMA PESSOA MILITAO DE ALBUQUERQUE (4)
RICARDO ARRAES DE ALENCAR XIMENES (2,5)

AFFILIATIONS

1. Insitute of Integral Medicine Prof. Fernando Figueira (IMIP).
2. University of Pernambuco, Recife, Brazil.
3. Department of Endocrinology, University of Pernambuco, Recife, Brazil.
4. Aggeu Magalhães Research Center/FIOCRUZ, Recife, Brazil
5. Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil.

CORRESPONDENT AUTHOR:

THAIS GELENSKE

Postal address: Rua Tito Rosas. Número 152, apartamento 701. Bairro: Parnamirim. Recife, Pernambuco, Brasil. CEP(ZIPCODE): 52060050

Fax number: +558121268527

Telephone number: +558194520780

e-mail: thais.gelenske@gmail.com

KEY WORDS: HIV-associated Lipodystrophy; HIV infection; body fat distribution; Cohort Study.

Title: ARE HIV-RELATED LIPOATROPHY AND BODY FAT ACCUMULATION ASSOCIATED WITH THE SAME FACTORS?

Gelenske T, Miranda-Filho DB, Bandeira F, Diniz GT, Lacerda H, Albuquerque MFPM, Ximenes RAA.

INTRODUCTION

Lipodystrophy (LD) is a clinical disorder found in around 50% of individuals infected by HIV (1). It is characterized by loss of fat tissue (lipoatrophy) in the face, limbs and buttocks and/or the accumulation of fat tissue in the abdomen, dorsocervical region and breasts and may be associated with changes in lipid (2) and glucose metabolism (3,4). It has been deemed to be a factor in stigmatizing HIV-infected individuals (5,6) and leads to lower quality of life (7) and greater likelihood of not adhering to treatment (8).

It was first described as a syndrome associated with the use of protease inhibitors (PIs)(9). Later studies showed an association between LD and the use of nucleoside-analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) (10, 11), individual factors (11), factors relating to the disease (12) and, more recently, genetic predisposition (13, 14). It is currently questioned whether lipoatrophy (LA) and the body fat accumulation (BFA) are part of the same disease. In a review of the literature, Lichtenstein (15) noted that some studies found the factors associated with LA to be different from those associated with BFA, leading them to hypothesize that these are two different diseases.

The present study investigates factors associated with the development of LA and BFA in a cohort of people living with HIV/AIDS (PLHIV) undergoing antiretroviral therapy (ART) in the Brazilian State of Pernambuco.

METHODS

STUDY DESIGN, SETTING AND POPULATION.

A prospective open cohort was selected from the AIDS Cohort-PE, being accompanied by the "AIDS Cohort-PE Study Group"

Set up in 2007, the “AIDS Cohort-PE” is a prospective cohort that has been collecting socio-demographic and clinical data on more than 2,300 patients with HIV/AIDS, male and female, attending two HIV/AIDS referral centers in the city of Recife, in the Brazilian State of Pernambuco.

After signing the informed consent, the participants responded to a questionnaire and their blood pressure and anthropometric measurements were obtained by a trained team.

A blood sample was taken after 12 hours of fasting, to measure CD4 (Becton Dickinson – FACS Calibur three color flow cytometer), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL), triglycerides (TG) and fasting glycemia (FG) (using the enzyme method, Cobas Mira – Roche). The levels of low-density lipoprotein (LDL) were calculated using Friedewald’s equation (16).

The participants were asked to return to the research center for further evaluations at intervals of at least six months.

Information on ART, diseases related to HIV and levels of CD4 were obtained from medical records and transcribed onto special forms for the baseline and further evaluations.

The present study covered people living with HIV/AIDS undergoing ART attending outpatient clinics between 2007 and 2012. Individuals were excluded if they had had a disease related to AIDS in the three months prior to the interviews and chronic users of corticosteroids (5mg prednisone per day or equivalent, for a period of 90 days) in the six months prior to the interviews.

CHARACTERIZATION OF ALTERATIONS IN BODY FAT DISTRIBUTION

Diagnoses of LA and BFA were self-reported, with information obtained using a specifically designed standardized questionnaire. The participants answered ten questions on changes in the distribution of body fat, one general and the others specific (data available from the author on request). This tool is described in a previously published study by the group (10).

LA was deemed to be present the patient answered “yes” to the general question, and “yes” to at least one of the questions on fat tissue loss in the arms, legs, face and buttocks or an increase in the arms and legs, and “no” to all the questions on fat tissue gain.

BFA was deemed to be present if the patient responded “yes” to the general question and “yes” to at least one of the questions on fat tissue gain in the abdomen, dorsocervical region and breasts, with or without associate lipoatrophy.

EXPOSURE VARIABLES

The following variables were considered: biological variables (sex and age), lifestyle (smoking, physical exercise), clinical comorbidities [hypertension, prehypertension, body mass index (BMI) and pre-diabetes], laboratory data (TC, HDL, LDL, TG, FG), variables related to HIV infection (CD4, CD4 T cell nadir, time since diagnosis of HIV infection), variables related to ART (current use of PI and specific antiretrovirals (ARV) and ever use of specific ARV).

The level of physical activity was measured using the simplified IPAQ questionnaire (*International Physical Activity Questionnaire*)(17). Individuals were deemed to be sedentary if they were classified as inactive (if MET < 600), or deemed to be active (if MET > 600). Hypertension was deemed to be present if systolic blood pressure (SBP) $\geq$ 140mmHg or diastolic blood pressure (DBP) $\geq$ 90 mmHg or if the patient was using oral hypotensors; prehypertension was deemed to be present if SBP $\geq$ 130mmHg or DBP $\geq$ 85mmHg. Pre-diabetes was considered to be present if FG $\geq$ 100 and < 126mg/dl. The date of diagnosis was reported by the participant and confirmed by consulting medical records and classified as <5 years or $\geq$ 5 years ago. The information on ART was taken from medical records. The patient was considered to be “a current user” if at the time of the interview they were undergoing an ARV regimen. They were classified as “ever used”, according to references to exposure to ARV in medical records.

STATISTICAL ANALYSIS

Means and proportions were used to describe the general characteristics of the population. The Kaplan-Meier estimator was used to estimate the probability of survival and the median survival time up to the outcome. The Log-rank test was used to compare the survival curves. The Cox’s semi-parametric regression model was used to estimate the hazard ratio (HR) for LA and BFA, separately. The proportionality of HR was confirmed using an analytic test and graphically by analysis of Schoenfeld residuals. The non-proportional variables were not entered into the multivariate analysis. The variables that showed an association with

LA/BFA of $p < 0.2$ in the univariate analysis were introduced in the first step of the multivariate analysis.

Multivariate analysis was carried out in two steps. The first analyzed the variables in blocks (Block 1- all variables except those relating to ART and Block 2 – variables relating to ART). And the final analysis (Blocks 1 and 2) included the variables selected by the first step. The final models for LA and BFA were in accordance with the presupposition of proportionality required for Cox's regression analysis. The data were typed up in duplicate and stored in an exclusive database using the SQL Server 2000 program (Microsoft) and Genexus (Version 7.5, Artech Consultores). Statistical analysis was carried out using the Stata 9.0 program. For all comparisons, a value of $p < 0.05$ was considered to be significant.

RESULTS

Of the 1,889 eligible individuals, 163 were excluded because of the presence of an opportunistic disease, 65 because of long-term use of corticosteroids, 80 for not returning for the subsequent visit. In the baseline evaluation, 258 patients had LA and 593 had BFA and were excluded from the LA and BFA cohorts, respectively. The LA cohort was composed of 1,285 individuals (1,701 person-years), with an incidence of 19.3 (17.3-21.5)/100 person-years, with a mean follow-up time of 1.3 years and a maximum of 3.9 years.

The BFA cohort was composed of 973 individuals (1,179 person-years), with an incidence of 34.6 (31.4–28.1)/100 person-years, with a mean follow-up time of 1.2 years and a maximum of 3.7 years.

Lipoatrophy Cohort

General Characteristics

Table 1 shows the general baseline characteristics for the LA and BFA cohorts. In the LA cohort, the mean age was 40 years and the ratio between men and women 1.5:1. Two thirds of the individuals were sedentary and more than half had smoked at some stage in their life. Most participants (84.1%) had $CD4 \geq 200$ cells/ml. Around 30% had hypertension, 84% had dyslipidemia ($TC \geq 200$ mg/dL, and/or low HDL, and/or $TG \geq 150$ mg/dl) and 21% had pre-diabetes or diabetes mellitus (DM).

Table 1: General characteristics of people living with HIV undergoing ART at baseline in cohort of lipoatrophy (LA) and cohort of body fat accumulation (BFA).

Variables	Cohort of LA	Cohort of BFA
	Mean (SD)	Mean (SD)
BIOLOGICAL		
Male sex - N(%)	841 (59,9)	701 (65,6)
Age (years)	40 (9,3)	40,3 (9,7)
LIFESTYLE		
Smoking - N(%)		
Never smoked	655 (46,7)	478 (44,8)
Smoker	314 (22,4)	263 (24,6)
Ex-smoker	432 (30,9)	325 (30,6)
Sedentary - N(%)	999 (72,6)	751 (71,9)
CLINICAL COMORBIDITIES		
SBP (mmHg)	118,3 (15,8)	117,8 (16)
DBP (mmHg)	79,9 (11,6)	79,3 (11,5)
AC (cm)	86,4 (10,1)	83,7 (9,9)
BMI (kg/m ²)	24,1 (4)	23,2 (3,9)
Hypertension – N(%)	417(29,7)	301 (28,1)
Dyslipidemia - N(%)	1012 (84,6)	747 (82,6)
Low Weight – N(%)	74 (5,3)	99 (9,3)
Overweight – N(%)	402 (28,6)	239 (22,4)
Obesity – N(%)	107 (7,6)	56 (5,2)
Raised FG /DM – N(%)	253 (20,6)	187 (20,2)
Pré-diabetes – N(%)	162 (13,8)	115 (13,0)
RELATED TO THE DISEASE		
CD4	438 (264)	424 (278)
CD4 T cell nadir	153 (119)	155 (126)
Time since diagnosis (years)	5,2 (4,5)	5,2 (4,4)
Lenght of time of ART (years)	3,7 (3,4)	3,8 (3,5)
LABORATORY DATA		
TC (mg/dL)	184,1(47,3)	177,3 (45,7)
LDL (mg/dL)	102 (41,2)	97,7 (37,8)
HDL (mg/dL)	43 (13,5)	42,4 (13,6)
TG (mg/dL)	197,8 (161,8)	184,7 (147)
FG (mg/dL)	92,7 (24,3)	92,6 (24,8)

ART: antiretroviral therapy; SD: standard deviation; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; AC: abdominal circumference; BMI: body mass index; TC: total cholesterol; LDL: low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein; TG: triglycerides; FG: fasting glicemia; DM: diabetes mellitus.

Factors associated with lipoatrophy

Table 2 shows the univariate analysis using the Cox model. Male sex, low weight, CD4 <350 cells/ml, time since diagnosis of HIV infection ≥ 5 years, and current use of efavirenz (EFZ) and ritonavir (RTV) were associated with the development of LA. Overweight/obesity, TC and high LDL were associated with a lower risk of LA. Individuals currently using atazanavir (ATV) had a lower risk of LA than those who were not using these ARV.

Table 2: Univariate analysis - *Hazard Ratio (HR)*, confidence interval (CI) and *p* value for factors associated with lipoatrophy (LA) in people living with HIV undergoing ART.

Variables	HR (CI95%)	<i>p</i>	<i>p</i> proportionality
BIOLOGICAL			
Male sex	1,3 (1,0 – 1,6)	0,02	0,4
Age ≥ 40 years old	1,1 (0,9 – 1,3)	0,5	0,6
LIFESTYLE			
Active	1,1 (0,9 – 1,4)	0,4	0,9
CLINICAL COMORBIDITIES			
BMI < 18,5kg/m ²	1,7 (1,2 – 2,6)	0,004	0,1
BMI ≥ 25kg/m ²	0,5 (0,4 – 0,7)	< 0,001	0,9
Hypertension	0,9 (0,7 – 1,1)	0,3	0,9
Prehypertension	0,9 (0,7 – 1,1)	0,3	0,9
Pre-diabetes			
LABORATORY DATA			
TC ≥ 200 (mg/dL)	0,7 (0,5 – 0,9)	0,005	0,3
LDL ≥ 100 (mg/dL)	0,7 (0,5 – 0,9)	0,007	0,0
Low HDL	1,1 (0,8 – 1,4)	0,6	0,02
Raised TG	0,9 (0,7 – 1,2)	0,6	0,09
Raised FG	1,1 (0,9 – 1,5)	0,3	0,5
RELATED TO HIV INFECTION			
CD4 < 200	1,6 (1,2 – 2,2)	0,003	0,1
CD4 < 350	1,4 (1,1 – 1,8)	0,003	0,8
CD4 T cell nadir < 50	1,0 (0,7 – 1,3)	0,84	0,3
Time since diagnosis ≥ 5 anos	1,2 (1,0 – 1,5)	0,05	0,9
RELATED TO ART:			
CURRENT USE OF:			
Protease inhibitor (PI)	0,9 (0,7 – 1,1)	0,4	0,6
Stavudine	1,4 (1,0 – 2,0)	0,1	0,4
Zidovudine	1,1 (0,9 – 1,5)	0,3	0,6
Lamivudine	1,1 (0,9 – 1,3)	0,4	0,6
Tenofovir	1,0 (0,8 – 1,3)	0,9	0,2
Efavirenz	1,2 (1,0 – 1,5)	0,06	0,5
Lopinavir/ritonavir	1,2 (0,6 – 1,4)	0,6	0,2
Atazanavir*	0,6 (0,5 – 0,9)	0,004	0,7
Ritonavir	1,5 (0,2 – 2,7)	0,2	0,5
Saquinavir*	1,4 (0,4 – 2,3)	0,2	0,6
EVER USE OF:			
Stavudine	0,9 (0,8 – 1,3)	0,9	0,4
Zidovudine	0,9 (0,7 – 1,5)	0,9	0,3
Lamivudine	1,1 (0,9 – 1,4)	0,4	0,8
Tenofovir	1,1 (0,9 – 1,4)	0,9	0,2
Efavirenz	1,1 (0,9 – 1,5)	0,1	0,4
Lopinavir/ritonavir	0,9 (0,8 – 1,2)	0,7	0,1
Atazanavir*	0,8 (0,6 – 1,0)	0,07	0,9
Ritonavir	1,2 (0,9 – 1,7)	0,2	0,9
Saquinavir*	1,4 (0,8 – 2,2)	0,2	0,9

ART: antiretroviral therapy; BMI: body mass index; TC: total cholesterol; LDL: low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein; TG: triglycerides; FG: fasting glicemia; DM: diabetes mellitus.

* With or without ritonavir booster.

Table 3 shows the final model of the multivariate analysis using Cox's regression for LA and BFA. In the LA cohort, the following variables remained associated with the development of LA: time since diagnosis of HIV infection ≥ 5 years and CD4 < 350 cells. Current use of ritonavir was associated with development of LA, with a borderline p value (p : 0.07). Overweight/obesity and current use of ARVs remained associated with lower risk of LA.

Table 3: Multivariate Analysis - Adjusted *Hazard Ratio*, confidence interval (CI) and p -value for factors associated with the body fat accumulation (BFA) and lipoatrophy (LA) in people living with HIV undergoing ART.

Variables	LA		BFA	
	<i>Hazard Ratio*</i> (CI 95%)	p	<i>Hazard Ratio*</i> (CI 95%)	p
time since diagnosis of HIV ≥ 5 years	1,3 (1,01 – 1,6)	0,04	-	-
Age ≥ 40 years old	-	-	0,7 (0,6 – 0,9)	0,01
Female sex	-	-	1,4 (1,1 – 1,7)	0,01
BMI ≥ 25 kg/m ²	0,5 (0,4 – 0,7)	<0,001	1,5 (1,2 – 1,9)	< 0,001
Pre – diabetes	-	-	1,3 (1,03 – 1,76)	0,03
TG ≥ 150 mg/dL	-	-	1,3 (1,1 – 1,7)	0,01
CD4 < 350	1,3 (1,1 – 1,7)	0,01	-	-
Ever use of Lopinavir/r	-	-	0,7 (0,6 – 0,9)	0,02
Ever use of efavirenz	-	-	0,8 (0,63 – 0,98)	0,04
Current use of ritonavir	1,8 (1,0 – 3,7)	0,07	-	-
Current use of atazanavir	0,7 (0,5 – 0,9)	0,02	-	-

ART: antiretroviral therapy; BMI: body mass index; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; *calculated by comparing LA with non-LA, and BFA with non-BFA. Result of the proportionality test for multivariate analysis: p (cohort of LA)=0,5 and p (cohort of BFA)=0,6.

Body Fat Accumulation Cohort

General Characteristics

In the BFA cohort, the mean age was 40 years and the ratio between men and women 1.9:1. The proportions of sedentary participants and those who were current or former smokers were similar to those for the LA cohort. Most participants (80%) had CD4 >200 cells/ml. At the baseline, 28% of participation had hypertension, 20% had pre-diabetes or DM and 82% dyslipidemia.

Factors associated with the body fat accumulation

Table 4 shows the results of the univariate analysis of the BFA cohort. The variables associated with the development of BFA were female sex, overweight/obesity, hypertension, prehypertension, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, hyperglycemia and ever use of tenofovir, the latter being of borderline significance ($p=0.1$). The variables associated with lower risk of BFA were time since diagnosis of HIV infection ≥ 5 years previously and age ≥ 40 years. Ever use of lopinavir/ritonavir (LPV/r; $p=0.07$), zidovudina (AZT; $p=0.06$) and EFZ ($p=0,1$) were shown to be associated with a borderline p value.

Table 4: Univariate analysis - *Hazard Ratio (HR)*, confidence interval (CI) and *p* value for factors associated with body fat accumulation (BFA) in people living with HIV undergoing ART.

Variables	HR (CI95%)	<i>p</i>	<i>p</i> proportionality
BIOLOGICAL			
Female sex	1,4 (1,1 – 1,7)	0,001	0,6
Age ≥ 40 years old	0,8 (0,7 – 0,98)	0,03	0,8
LIFESTYLE			
Active	0,9 (0,7 – 1,1)	0,2	0,7
CLINICAL COMORBIDITIES			
BMI < 18,5kg/m ²	0,9 (0,6 – 1,4)	0,7	0,4
BMI ≥ 25kg/m ²	1,6 (1,3 – 2,0)	< 0,001	0,4
Hypertension	1,4 (1,1 – 1,7)	0,004	0,8
Prehypertension	1,4 (1,1 – 1,7)	0,01	0,7
Pre-diabetes	1,4 (1,1 – 1,9)	0,004	0,9
LABORATORY DATA			
TC ≥ 200 (mg/dL)	1,3 (1,1 – 1,6)	0,01	0,2
LDL ≥ 100 (mg/dL)	1,3 (1,05 – 1,7)	0,02	0,2
Low HDL	0,9 (0,8 – 1,2)	0,6	
Raised TG	1,3 (1,0 – 1,6)	0,02	0,8
Raised FG	1,2 (0,9 – 1,5)	0,1	0,8
RELATED TO HIV INFECTION			
CD4 < 200	1,0 (0,8 – 1,4)	0,8	0,1
CD4 < 350	1,0 (0,8 – 1,2)	0,9	0,8
CD4 T cell nadir < 50	0,9 (0,7 – 1,2)	0,5	0,5
Time since diagnosis ≥ 5 anos	0,8 (0,6 – 0,97)	0,03	0,5
RELATED TO ART:			
CURRENT USE OF:			
Protease inhibitor (PI)	1,0 (0,8 – 1,3)	0,9	0,8
Stavudine	0,9 (0,6 – 1,2)	0,4	0,5
Zidovudine	1,0 (0,8 – 1,2)	0,9	0,9
Lamivudine	1,0 (0,8 – 1,3)	0,6	0,4
Tenofovir	1,1 (0,8 – 1,3)	0,5	0,2
Efavirenz	1,0 (0,8 – 1,2)	0,9	0,7
Lopinavir/ritonavir	1,0 (0,6 – 1,9)	0,8	0,8
Atazanavir*	1,0 (0,8 – 1,3)	0,9	0,7
Ritonavir	1,0 (0,5 – 2,1)	0,9	1,0
Saquinavir*	0,8 (0,4 – 1,5)	0,4	0,4
EVER USE OF:			
Stavudine	0,9 (0,7 – 1,1)	0,5	0,6
Zidovudine	0,7 (0,5 – 1,0)	0,06	0,2
Lamivudine	1,0 (0,5 – 1,9)	0,9	0,7
Tenofovir	1,2 (0,9 – 1,4)	0,1	0,2
Efavirenz	0,8 (0,7 – 1,0)	0,1	0,1
Lopinavir/ritonavir	0,8 (0,7 – 1,0)	0,07	0,4
Atazanavir*	1,0 (0,9 – 1,4)	0,9	0,8
Ritonavir	0,9 (0,6 – 1,3)	0,5	0,03
Saquinavir*	0,7 (0,4 – 1,3)	0,3	0,6

ART: antiretroviral therapy; BMI: body mass index; TC: total cholesterol; LDL: low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein; TG: triglycerides; FG: fasting glicemia; DM: diabetes mellitus.

* With or without ritonavir booster.

After multivariate analysis, the following variables remained associated with the development of BFA: female sex, overweight/obesity, pre-diabetes and hypertriglyceridemia. The variables that continued to be associated with lower risk of BFA were age ≥ 40 years and ever use of LPV/r and EFZ.

DISCUSSION

In this cohort of PLHIV using ART, BFA was more frequent than LA. The factors associated with development of LA were time since diagnosis of HIV ≥ 5 years and CD4 <350 cells/ml. The factors associated with lower risk of LA were overweight/obesity and current use of ATV. The factors associated with development of BFA were overweight/obesity, hypertriglyceridemia, pre-diabetes and female sex. The factors associated with lower risk of BFA were age ≥ 40 years and use at some stage of LPV/r and EFZ.

In our cohort, the incidence of BFA (34/100 person-years) was higher than that of LA (19/100 person-years). These data are similar to those of other studies from various parts of the world (18), and in Brazil (19). The factors associated with LA were different from those associated with

BFA, in accordance with other studies that assessed LA and BFA separately (20,21).

Factors associated with development of LA

In our cohort, time since diagnosis of HIV infection ≥ 5 years and CD4 <350 cells/ml were associated with development of LA. IMC $<18,5\text{kg/m}^2$ was associated with LA in the univariate analysis, but not after multivariate analysis, possibly because of the small number of individuals who were slim. Some studies have shown an association between LA and BMI $\leq 25\text{kg/m}^2$ (15,22). There is no consensus regarding the association between LA and low levels of CD4. Some studies have found this association (15,23) others not (24,25). McDermott *et al* (23), studying a cohort of PLHIV reported that low levels of CD4 ($P=0.006$) and high viral load ($p = 0.03$) were the best predictors of weight gain in the trunk and extremities after 24 months of follow-up. Lichtenstein *et al* (15) carried out a cohort study that found an association between LA and low levels of CD4. The association between LA and a longer time since diagnosis of HIV infection and higher levels of immune suppression suggest that the progression of HIV infection and/or chronic inflammatory processes is associated with LA. A plausible explanation of this would be

prolonged exposure to chronic inflammation cytokines leading to modification of the functioning of adipocytes. There is evidence that chronic inflammation may lead an increase in adipocyte apoptosis (26). It has been shown that, in PLHIV, TNF- α and the local infiltration of adipose tissue by infected macrophages may alter the functioning and differentiation of adipocytes by inhibition of PPAR- γ (27). There has been shown to be increased expression of TNF- α in subcutaneous abdominal adipose tissue in PLHIV and LD (28) and a direct correlation between TNF- α abdominal fat (29).

Although LA may be confused with "wasting syndrome", all the patients in this cohort were undergoing ART and cases of opportunistic diseases occurring shortly before the interview were excluded, thereby reducing the chances of classification bias.

Factors associated with lower risk of development of LA

In the present study, patients who used ATV during the follow-up period had a lower risk of developing LA. The use of ATV has been related to few metabolic changes and alterations in body composition (30) and it has already been shown that there is greater peripheral subcutaneous fat tissue gain with ATV when compared to LPV/r (31). These results may explain the finding of the present study.

Factors associated with development of BFA

In the present study, women were at greater risk of developing BFA. This finding is in keeping with those of studies that evaluated the redistribution of body fat in PLHIV (19,32,33). There is evidence of the influence of estrogen on the differentiation of adipose tissue and the distribution of body fat, by way variation in the expression of estrogen receptors in adipose cells (34). Gasparotto *et al* (19) found a higher frequency of lipohypertrophy in women with HIV (52%) than in men with the same condition (27%) and this difference was related to the polymorphism of estrogen receptor genes. Another explanation may be a greater self-perception of BFA in women for cultural reasons.

In this cohort, overweight/obesity, TG $\geq$ 150mg/dL and pre-diabetes were associated with development of BFA, suggesting that factors related to insulin resistance (IR) play a part in the pathogenesis of the deposition of central body fat. IR has been reported to be a risk factor for

LD (2,9). Palacios *et al*(35) found an association between IR and LD and an increase in BMI in a cohort of 137 PLHIV undergoing ART. Although we did not use objective data to evaluate IR, these indirect data (obesity, TG $\geq$ 150mg/dL and pre-diabetes) were found to be associated with the development of BFA. Given that BMI $\geq$ 25kg/m² was found to be associated with lower risk of developing LA in the present study, this would tend to corroborate the hypothesis that LA and BFA have distinct physiopathological processes, as other studies have suggested (15,36).

Factors associated with lower risk of development of BFA

The present study found a lower risk of BFA among individuals aged over 40 years. There is no consensus as to the association between LD and age, although most studies show that the risk is higher among older individuals (1,37). One possible explanation for our results would be the risk of developing BFA in the early stages of the disease leading to a higher incidence among younger patients. We suggest that this clinical manifestation may be evidence of some degree of clinical and perhaps immunological recovery, although these data have not been properly analyzed.

Recently, as systematic review of prospective studies concluded that no specific ART regimen is associated with BFA (38). We did not find association between ART and development of BFA, but rather a lower risk of developing this condition with ever use of EFZ and LPV/r. In fact, EFZ appears not to affect the functioning of adipose tissue. In a clinical trial designed to test the metabolic effects of ART, Fisac *et al*(39) found an improvement in the lipid profile but no subjective alteration in body composition or densitometry in the group using EFV. More recent data reveal a tendency for less abdominal fat to accumulate in EFZ users, compared to those using ATV (40). There is no evidence relating to LPV/r that suggests that it is associated with lower BFA among its users. However, some studies have found a higher degree of abdominal fat tissue loss to be associated with the use of LPV/r, which may explain the results found in the present study (41,42).

This same systematic review found an association between LA and the use of thymidinic NRTIs (38). We did not find any association between LA and NRTIs. In a case-control study carried out with the same population, the most important finding was the greater likelihood of LD among users of stavudine (10), although this was not confirmed during follow-up of patients in this cohort study. Only 10% of individuals in this cohort were using stavudine (data not shown), which may have influenced the findings. However, other prospective studies have also failed to find this association. McComsey, *et al*(43) found no association between the use of

stavudine or any other NRTI and LA in PLHIV undergoing ART. The baseline figures of the HOPS Study (22) showed an association between LD and the use of stavudine. But the follow-up study with the same group (12) did not confirm this finding. The factors associated with triggering body fat tissue loss may therefore not be the same as those associated with its maintenance.

One limitation of the present study is that it did not evaluate the ART regimens employed, but only exposure to each ARV. It is suggested that interactions between drugs may interfere in the differentiation of adipose tissue and affect mitochondrial toxicity, which is one of the physiopathological mechanisms proposed for LD(44,45). Furthermore, the commencement of follow-up did not coincide with the commencement of ART, making it difficult to interpret the associations between ART and LA and BFA, since decisions to change ARV regimen are not only based on failure of treatment, but also on the presence of undesirable side-effects.

Another limitation of the present study was the use of a subjective criterion to define LA and BFA, which may be prone to classification bias. However, if such a bias did occur, it was non-differential, tending to bring HR values closer to the null hypothesis. As yet, there is no consensus as to how to define LD. Objective criteria require conducting expensive tests, and there is still conflict over the reference values, hindering the interpretation of the data. Therefore, the subjective definition of LA and BFA has been used by other authors (7,11,12,33).

The fact that we included patients with LA in the non-exposed group (in the BFA cohort) and those with BFA (in the LA cohort) may have led to different results, if the control group included only individuals with no alterations in body fat tissue.

Conclusions / Recommendations

We found a high incidence of BFA and this was greater than that of LA in these PLHIV undergoing ART. We did not find similar factors to be associated with lipoatrophy as with the body fat accumulation tissue. The risk of developing LA was more closely associated with factors relating to the HIV infection, suggesting that chronic inflammatory status and immunosuppression may play a role in its pathogenesis. BFA was found to be associated with metabolic alterations, especially those relating to insulin resistance in women. These findings pinpoint a specific group that may have a heightened risk of cardiovascular events. Although it was not the main finding of this cohort, we cannot rule out the association between ART and changes in body fat distribution. We found a borderline association between the use of

ritonavir and LA, and we cannot exclude that the changes associated with IR are due, to some extent, to the use of ART. We suggest that more frequent studies of alterations in body fat tissue and evaluation of cardiovascular risk factors be carried out, especially in women who report BFA. Further more detailed studies of the role of inflammatory markers in the development of LA and IR markers, such as free fatty acid reflux in the pathogenesis of BFA may aid understanding of these clinical disorders. Studies are also needed to investigate clinical alterations in metabolism associated with LA and BFA as separate phenomena, as way of shedding light on their potential clinical consequences.

ACKNOWLEDGMENT

This project was supported by the Ministry of Health, Brazil (185/7 SA-4917/2007).

AUTHOR DISCLOSURE STATEMENT

No competing financial interests exist.

REFERENCES

1. Sattler F. Body habitus changes related to lipodystrophy. *Clinical Infectious Disease* 2003; 36: S84-S90.
2. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351:1881.
3. De Wit S, Sabin CA, Weber R *et al.* Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. Incidence and Risk Factors for New-Onset Diabetes in HIV-Infected Patients The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *Diabetes Care* 2008; 31; 1224-1229.
4. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, *et al.* Lipodystrophy defined by Fat Mass Ratio in HIV-infected patients is associated with a high prevalence of glucose disturbances and insulin resistance. *BMC Infect Dis* 2012; 12:180.
5. Echavez M, Horstman W. Relationship between lipoatrophy and quality of life. *AIDS Read* 2005;15:369-75.
6. Fernandes AP, Sanches RS, Mill J, Lucy D, Palha PF, Dalri MC. Lipodystrophy syndrome associated with antiretroviral therapy in HIV patients: considerations for psychosocial aspects. *Rev Lat Am Enfermagem* 2007;15:1041-5.
7. Guaraldi G, Murri R, Orlando G, *et al.* Severity of lipodystrophy is associated with decreased health-related quality of life. *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22:577-85.
8. Spire B, Carrieri P, Sopha P, *et al.* Adherence to antiretroviral therapy in patients enrolled in a comprehensive care program in Cambodia: a 24-month follow-up assessment. *Antivir Ther* 2008; 13:697-703.

9. Carr A, Samaras K, Burton S, *et al.* A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12:F51-F58.
10. Gelenske T, e Farias FA, de Alencar Ximenes RA, *et al.* Risk factors in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients undergoing antiretroviral therapy in the state of Pernambuco, Brazil: a case-control study. *Metab Syndr Relat Disord* 2010; 8:271-7.
11. Han SH, Zhou J, Saghayam S, *et al.* Prevalence of and risk factors for lipodystrophy among HIV-infected patients receiving combined antiretroviral treatment in the Asia-Pacific region: results from the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD). *Endocr J* 2011;58:475-84.
12. Lichtenstein KA, Delaney KM, Armon C, *et al.* Incidence of and risk factors for lipoatrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32:48–56.
13. De Luca A, Nasi M, Di Giambenedetto S, *et al.* Mitochondrial DNA haplogroups and incidence of lipodystrophy in HIV-infected patients on long-term antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;59:113-20.
14. Asensi V, Rego C, Montes AH, *et al.* IL-1beta (+3954C/T) polymorphism could protect human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients on highly active antiretroviral treatment (HAART) against lipodystrophic syndrome. *Genet Med* 2008; 10:215-23.
15. Lichtenstein KA. Redefining lipodystrophy syndrome: risks and impact on clinical decision making. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:395-400.
16. Friedwald WT, Levy R, Fredrickson DS. Estimation of the concentration pf low lipoprotein cholesterol in plasma without us of the preparative ultracentrifuge *Clin Chem*, 1972, 18: 499-504.
17. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, *et al.* International Physical Activity Questionnaire: 12 country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1381-1395.
18. Baril JG, Junod P, Leblanc R, *et al.* HIV-associated lipodystrophy syndrome: A review of clinical aspects. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16:233-43.
19. Gasparotto AS, Sprinz E, Lazzaretti RK, *et al.* Genetic polymorphisms in estrogen receptors and sexual dimorphism in fat redistribution in HIV-infected patients on HAART. *AIDS* 2012;26:19:26.
20. Tien PC Cole SR, Williams CM, *et al.* Incidence of lipoatrophy and lipohypertrophy in the women's interagency HIV study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34:461-6.
21. Bacchetti P, Gripshover B, Grunfeld C, Heymsfield S, McCreath H, Osmond D, Saag M, Scherzer R, Shlipak M, Tien P; Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM). Fat distribution in men with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:121-31.

22. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, *et al.* Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001;15:1389–1398.
23. McDermott AY, Terrin N, Wanke C, Skinner S, Tchetgen E, Shevitz AH. CD4+ cell count, viral load, and highly active antiretroviral therapy use are independent predictors of body composition alterations in HIV-infected adults: a longitudinal study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1662-70.
24. Mulligan K, Anastos K, Justman J, *et al.* Fat distribution in HIV-infected women in the United States: DEXA substudy in the Women's Interagency HIV Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:18-22.
25. Parker R, Komarow L, Grinspoon K, *et al.* Baseline and early ontreatment predictors of lipodystrophy at week 64 in a randomized trial of initial antiretroviral therapy: a secondary analysis of A5005s, a substudy of ACTG 384. *Antivir Ther* 2005; 10:15.
26. Garg A. Clinical review#: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3313-25.
27. Caron M, Vigouroux C, Bastard JP, Capeau J. Antiretroviral-related adipocyte dysfunction and lipodystrophy in HIV-infected patients: Alteration of the PPAR γ -dependent pathways. *PPAR Res* 2009; 2009:507141.
28. Bastard JP, Caron M, Vidal H, *et al.* Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipodystrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 2002; 359:1026-31.
29. Johnson JA, Albu JB, Engelson ES, *et al.* Increased Systemic and Adipose Tissue Cytokines in Patients with HIV-associated Lipodystrophy. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 2004; 286:E261-71.
30. Jemsek JG, Arathoon E, Arlotti M, *et al.* Body fat and other metabolic effects of atazanavir and efavirenz, each administered in combination with zidovudine plus lamivudine, in antiretroviral- naive HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2006; 42:273-80.
31. Stanley TL, Joy T, Hadigan CM, *et al.* Effects of switching from lopinavir/ritonavir to atazanavir/ritonavir on muscle glucose uptake and visceral fat in HIV-infected patients. *AIDS* 2009; 23: 1349–1357.
32. Galli M, Veglia F, Angarano G, *et al.* Gender differences in antiretroviral drug-related adipose tissue alterations. Women are at higher risk than men and develop particular lipodystrophy patterns. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34:58-61.
33. Diehl LA, Dias JR, Paes AC, *et al.* [Prevalence of HIV-associated lipodystrophy in Brazilian outpatients: relation with metabolic syndrome and cardiovascular risk factors]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:658-67.

34. Pedersen SB, Bruun JM, Hube F, Kristensen K, Hauner H, Richelsen B. Demonstration of estrogen receptor subtypes alpha and beta in human adipose tissue: influences of adipose cell differentiation and fat depot localization. *Mol Cell Endocrinol* 2001;182:27-37.
35. Palacios R, Merchante N, Macias J, *et al.* Incidence of and risk factors for insulin resistance in treatment-naïve HIV-infected patients 48 weeks after starting highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2006;11:529-35.
36. Grunfeld C, Kotler DP, Arnett DK *et al.* Contribution of Metabolic and Anthropometric Abnormalities to Cardiovascular Disease Risk Factors. *Circulation* 2008; 118:e20-e28.
37. Miller J, Carr A, Emery Set *al.* HIV lipodystrophy: prevalence, severity and correlates of risk in Australia. *HIV Med* 2003; 4:293–301.
38. de Waal R, Cohen K, Maartens G. Systematic review of antiretroviral-associated lipodystrophy: lipoatrophy, but not central fat gain, is an antiretroviral adverse drug reaction. *Plos one* 2013; 8:e63623.
39. Fisac C, Fumero E, Crespo M, *et al.* - Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine . *AIDS* 2005; 19:917–925.
40. McComsey GA, Kitch D, Sax PE, *et al.* Peripheral and Central Fat Changes in Subjects Randomized to Abacavir-Lamivudine or Tenofovir-Emtricitabine With Atazanavir- Ritonavir or Efavirenz: ACTG Study A5224s M. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 185–196.
41. Kolta S, Flandre P, Van PN, *et al.* Fat tissue distribution changes in HIV-infected patients treated with lopinavir/ritonavir. Results of the MONARK trial. *Curr HIV* 2011; 9: 31–39.
42. Carr A, Ritzhaupt A, Zhang W, *et al.* Effects of boosted tipranavir and lopinavir on body composition, insulin sensitivity and adipocytokines in antiretroviral-naïve adults. *AIDS* 2008; 22: 2313–2321.
43. McComsey G, Maa JF. Host Factors May Be More Important Than Choice of Antiretrovirals in the Development of Lipoatrophy. *AIDS Read* 2003; 13:539-42.
44. Parker RA, Meyers DS, Andrews BA, Flint OP, Durham SK. Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and HIV protease inhibitors on adipogenesis and adipocyte metabolism. *Antiviral Ther* 2000;5:O4. Suppl. 5.
45. Bradbury RA, Samaras K. Antiretroviral therapy and the human immunodeficiency virus--improved survival but at what cost? *Diabetes Obes Metab* 2008;10:441-50.

ANEXOS

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS**

Pavilhão Ovídio Montenegro – 1o. andar
Rua Amóbio Marques, 310 – Santo Amaro – 50100-130 – Recife-PE
Fone: (81) 2101.1530 - Fone/Fax: (81) 2101.1536
E-mail: cephuoc@yahoo.com.br

Reunião: 26/09/2006

Parecer/CEP/HUOC 127/2006

Projeto: *Investigação prospectiva sobre lipodistrofia e alterações metabólicas (síndrome metabólica e perda de massa óssea) como efeito adverso da terapia anti-retroviral em adultos, adolescentes e crianças com HIV/AIDS no estado de Pernambuco com avaliação não invasiva de dano vascular e estudo polimorfismo genético associado à resistência à insulina.*

Pesquisador Principal: Demócrito de Barros Miranda Filho

Resultado: APROVADO

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Prof. Wilson de Oliveira Jr.
Coordenador

ANEXO B – CARTA DE ANUÊNCIA DO HOSPITAL CORREIA PICANÇO

Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco
HOSPITAL CORREIA PICANÇO -SES

CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos, para os devidos fins, que concordamos que o projeto de pesquisa Interinstitucional **“INVESTIGAÇÃO PROSPECTIVA SOBRE LIPODISTROFIA E ALTERAÇÕES METABÓLICAS (SINDROME METABOLICA E PERDA DE MASSA ÓSSEA) COMO EFEITO ADVERSO DA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL EM ADULTOS, ADOLESCENTES E CRIANÇAS COM HIV/AIDS NO ESTADO DE PERNAMBUCO COM AVALIAÇÃO NÃO INVASIVA DE DANO VASCULAR E ESTUDO DO POLIMORFISMO GENETICO ASSOCIADO Á RESISTENCIA Á INSULINA”**, envolvendo pacientes atendidos no Hospital Universitário Oswaldo Cruz – UPE, Hospital das Clinicas – UFPE e Hospital Correia Picanco – SES/PE, seja desenvolvido nesta unidade, tendo em vista parecer favorável da Coordenação de Ensino e Pesquisa desse serviço.

Solicitamos que ao término do projeto sejamos informados dos resultados e conclusões que irão contribuir positivamente para o aprimoramento da assistência aos nossos usuários.

Recife, 24 de março de 2008.

Dr^a. Miriam Silveira

Rua Padre Roma,149 – Tamarineira - Recife/PE
Fone:3265.8700(Central)/3265.8703(Diretoria)
E-mail: hospcp@saude.pe.gov.br