



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

Paulo Sérgio Ramos de Araújo

**SÍNDROME METABÓLICA COMO FATOR DE RISCO
PARA O DESENVOLVIMENTO DE LIPODISTROFIA
EM INFECTADOS POR HIV E AIDS**

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.

Orientadores

Prof. Dr. Ricardo Arraes de A. Ximenes

Prof. Dr. Demócrito de B. Miranda Filho

RECIFE
2011

Universidade Federal de Pernambuco

REITOR

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Sílvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Francisco de Souza Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. José Thadeu Pinheiro

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DIRETOR SUPERINTENDENTE

Prof. George da Silva Telles

COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA

TROPICAL

Profa. Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

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

Profa. Valdênia Maria Oliveira De Souza

CORPO DOCENTE

Profa. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Profa. Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Fábio André dos Santos Braynner

Profa. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Profa. Maria Amélia Vieira Maciel

Profa. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Profa. Maria do Amparo Andrade

Profa. Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

Profa. Marli Tenório Cordeiro

Prof. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Profa. Valdênia Maria Oliveira de Souza

Profa. Vera Magalhães de Silveira

Profa. Vlaúdia Maria Assis Costa



Araújo, Paulo Sérgio Ramos de

Síndrome metabólica como fator de risco para o desenvolvimento de lipodistrofia em infectados por HIV e AIDS / Paulo Sérgio Ramos de Araújo . – Recife: O Autor, 2011.

167 folhas: il., fig. ; 30 cm

Orientadores: Ricardo Arraes de A. Ximenes e Demócrito de Barros Miranda Filho

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Tropical, 2011.

Inclui bibliografia, apêndices e anexos.

1. Síndrome metabólica. 2. Lipodistrofia. 3. HIV.

I. Ximenes, Ricardo Arraes de A. II. Miranda

Filho, Demócrito de Barros. III. Título

616. 9792

CDD (20.ed.)

UFPE
CCS2011-221



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PÓS-GRADUAÇÃO (PROFESQ)
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPOMEDTROP)

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA TESE DO DOUTORANDO

PAULO SÉRGIO RAMOS DE ARAÚJO

No dia 11 de novembro de 2011, às 08h00, na Auditorio do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CPqAM/FIOCRUZ), os Membros Doutores: a Profª. Drª. Vera Magalhães da Silveira (Presidente da Banca - UFPE), a Profª. Drª. Heloisa Ramos Lacerda de Melo (UFPE), a Profª. Drª. Ana Lúcia Ribeiro de Vasconcelos (NESC/FIOCRUZ), a Profª. Drª. Valéria Maria Gonçalves de Albuquerque (UFPE) e a Profª. Drª. Líbia Cristina Rocha Vilela Moura (UFPE), componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, ouviram o doutorando PAULO SÉRGIO RAMOS DE ARAÚJO sobre a sua Tese intitulada "SÍNDROME METABÓLICA COMO FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE LIPODISTROFIA EM PORTADORES DE INFECÇÃO POR HIV E AIDS", a qual foi orientado pelo Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes (UFPE) e co-orientado pelo Prof. Dr. Demétrio de Barros Miranda Filho (UPE). Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora a resposta do doutorando, as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Profª. Drª. Vera Magalhães da Silveira

Aprovado

Profª. Drª. Heloisa Ramos Lacerda de Melo

Aprovado

Profª. Drª. Ana Lúcia Ribeiro de Vasconcelos

APROVADO

Profª. Drª. Valéria Maria Gonçalves de Albuquerque

Aprovado

Profª. Drª. Líbia Cristina Rocha Vilela Moura

Aprovado



Dedico,

Aos meus pais, Heraldo (in memorian) e Terezinha por terem me conduzido aos princípios da fé cristã que norteiam minha vida. Herdei o maior e melhor dos legados, pautando minha vida nos princípios da justiça, da ética e da moral. Não cegarei nunca diante da ciência e da vaidade. Estarei sempre atento e vigilante às minhas origens, herança de minha família, respaldada na humildade e compaixão. Obrigado por tudo o que puderam me oferecer.



Agradecimentos

Deus: destinou-me caminhos dolorosos e incertos, mas que certamente havia uma motivação maior: a medicina, e com ela a oportunidade de poder retribuir tudo o que por mim foi feito num passado já remoto.

Aos *pacientes* portadores do HIV/AIDS que colaboraram participando da pesquisa.

Aos meus irmãos, *José* e *Juninho*, minhas cunhadas e meus sobrinhos.

Ao *Dr. Ricardo Alencar Arraes Ximenes*, meu orientador desde o mestrado, pela oportunidade da participação no grupo de pesquisa “Grupo/AIDS”; e ao *Dr. Demócrito Miranda Filho*, co-orientador, o qual me convidou a participar em seu projeto de pesquisa.

À *Jaime Ferraz*, pela montagem do banco de dados e *Ulisses Montarroyos*, pela modelagem estatística do nosso estudo.

Aos Secretários do programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical/UFPE, em especial a *Walter Leite Galdino*, pela forma sempre gentil e carinhosa com a qual fui tratado e me senti acolhido pelo departamento.

A todos aqueles que trabalharam no HUOC e HCP, que colaboraram para a coleta dos dados da pesquisa, em especial a amiga e coordenadora do ambulatório do HCP, *Adriana Paula da Silva*, que nos ajudou na logística do estudo desde o início; às colaboradoras: *Ronalda*, *Perla*, *Karita*, *Kátia*, *Rose*, *Leo* e *Dayse*.

A todos os colegas do doutorado, especialmente os da turma 2007, *Isabella Coimbra*, *Isly Lucena*, *Dayse Aroucha*, *Silvana Cavalcanti*, *Paulo Rogério*, *Yvana Albuquerque*, *Paulo Miranda*.

Aos colegas e amigos do Hospital Agamenon Magalhães pela tolerância com minha ausência; Às colegas do HCP: *Marilane Barros* e *Flávia Alves*, pela presença marcante em minha trajetória; Aos colegas e amigos da FIOCRUZ pelo incentivo à pesquisa.

Aos meus amigos de muitos anos e de todas as horas: muito obrigado por tê-los próximo de mim.

“O amor acrescenta uma preciosa visão aos olhos”

William Shakespeare

Resumo

ARAÚJO, Paulo Sérgio Ramos de Araújo. Síndrome metabólica como fator de risco para o desenvolvimento de lipodistrofia em infectados por HIV e AIDS. 167f. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Pernambuco - Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical. Recife. Pernambuco

Objetivos: Estudo prospectivo foi conduzido de 2007 a 2010 para identificar fatores de risco para síndrome metabólica e a associação entre síndrome metabólica e o desenvolvimento de lipodistrofia em infectados por HIV e AIDS em dois centros de referência em Recife, Pernambuco.

Métodos: Síndrome metabólica foi definida pelos critérios do *National Cholesterol Education Program in Adult Treatment Panel III* e lipodistrofia através de auto-relato empregando questionário padronizado e já utilizado em estudo anterior.

Resultados: Neste estudo, lipodistrofia apresentou incidência global de 16,5 ocorrências por 1000 pessoas/dia e esteve associado através do modelo de análise multivariada, a sexo feminino, baixo nível de escolaridade, nível de células CD4 menor que $200/\text{mm}^3$ e carga viral detectável. Síndrome metabólica mesmo após ajustada pelas outras co-variáveis permaneceu não significativa no modelo e, portanto não suportando a hipótese de que seria fator de risco para lipodistrofia. Síndrome metabólica apresentou incidência global de 24,5 ocorrências por 100 pessoas/dia e esteve associada através do modelo multivariado ao emprego de terapia anti-retroviral, ausência de atividade profissional remunerada e sedentarismo ou atividade física leve. Indivíduos que não se definiram como brancos apresentaram efeito protetor para o desenvolvimento de síndrome metabólica.

Conclusões: Síndrome metabólica esteve associada ao uso de terapia anti-retroviral e não suporta a hipótese de que seja fator de risco para lipodistrofia. Lipodistrofia parece ser mais frequente em mulheres pobres e com controle inadequado do seu status viral e imunológico.

Palavras-chave: Síndrome metabólica, Lipodistrofia, HIV

Abstract

ARAÚJO, Paulo Sérgio Ramos de Araújo. Metabolic syndrome as a risk factor for the development of lipodystrophy in HIV-infected and AIDS. 167f. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Pernambuco - Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical. Recife. Pernambuco

Objectives: A prospective study conducted from 2007 to 2010 to identify risk factors for metabolic syndrome and the association between metabolic syndrome and the development of lipodystrophy in infected people by HIV and AIDS in two reference centers in Recife, Pernambuco.

Methods: Metabolic syndrome was defined by the criteria of the National Cholesterol Education Program in Adult Treatment Panel III and lipodystrophy through self-reported using standardized questionnaire already used in previous study.

Results: In this study, overall incidence of lipodystrophy had 16.5 events per 1000 person/days and was associated, through the model of multivariate analysis, to the female gender, low education level, CD4 cells level less than 200/mm³ and detectable viral load. Metabolic syndrome, even after adjustment by the other covariates, remained not significant in the model and, therefore, not supporting the hypothesis that it would be a risk factor for lipodystrophy. Metabolic syndrome had an overall incidence of 24.5 events per 100 person/days and was associated through the multivariate model to the use of antiretroviral therapy, lack of paid professional activity and sedentary or light physical activity. Individuals who not defined themselves as white people, had a protective effect against the development of metabolic syndrome

Conclusions: Metabolic syndrome was associated with the use of antiretroviral therapy and does not support the hypothesis that is a risk factor for lipodystrophy. Lipodystrophy seems to be more frequent in poor women and with and an inadequate control of viral and immune status.

Key-words: Metabolic syndrome, Lipodystrophy, HIV

Lista de Ilustração

Artigo I

Figura 1	Curva de sobrevida para ocorrência de LD	59
Figure 2	Curva de sobrevida para as variáveis com risco significativo na análise univariada	60

Artigo II

Figura 1	Curva de sobrevida para ocorrência de SM	78
Figure 2	Curva de sobrevida para as variáveis com risco significativo na análise univariada	79

Lista de Tabelas

Artigo I

Tabela 1	Análise univariada dos fatores sócio-demográficas e hábitos associados à lipodistrofia em uma coorte de pacientes vivendo com HIV-AIDS em Pernambuco, Brasil	61
Tabela 2	Análise univariada dos fatores clínicos e relacionados ao HIV associados à lipodistrofia em uma coorte de pacientes vivendo com HIV-AIDS em Pernambuco, Brasil	62
Tabela 3	Análise multivariada dos fatores associados à lipodistrofia em uma coorte de pacientes vivendo com HIV-AIDS em Pernambuco, Brasil	63

Artigo II

Tabela 1	Análise univariada dos fatores sócio-demográficas e hábitos associados à síndrome metabólica em uma coorte de pacientes vivendo com HIV-AIDS em Pernambuco, Brasil	75
Tabela 2	Análise univariada dos fatores clínicos e relacionados ao HIV associados à síndrome metabólica em uma coorte de pacientes vivendo com HIV-AIDS em Pernambuco, Brasil	76
Tabela 3	Análise multivariada dos fatores associados à síndrome metabólica em uma coorte de pacientes vivendo com HIV-AIDS em Pernambuco, Brasil	77

Lista de Abreviaturas e Siglas

3TC	– lamivudina
ABC	– abacavir
AHA	– <i>American Heart Association</i>
AIDS	– Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
APV	– amprevanir
ARN	– ácido ribonucléico
ATV	– atazanavir
AZT	– zidovudina
CD4	– grupamento de diferenciação 4
Citocromo P450	– proteína celular colorida com um pigmento de 450nm
CT	– colesterol total
CV	– carga viral
d4T	– estavudina
DAC	– doença arterial coronariana
DAD	– <i>data collection on adverse events of anti-hiv drugs</i>
DCV	– doença cardiovascular
DDI	– didanosina
DEXA	– dual-energy x-ray absorptiometry
DM	– diabetes mellitus
EFV	– efavirenz
HAART	– <i>highly active antiretroviral therapy</i>
HCP	– Hospital Correia Picanço
HDL	– <i>high-density lipoprotein</i>
HIV	– Vírus da Imunodeficiência Humana
HIV+	– portador do HIV/AIDS.
HOPS	– <i>HIV out patient study</i>
HUOC	– Hospital Universitário Oswaldo Cruz
IDF	– <i>international diabetes federation</i>
IDV	– indinavir
IF	– inibidores de fusão
IMC	– índice de massa corpórea
INNTR	– inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos
INTR	– inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos
IP	– inibidor de protease
IPAQ	– <i>International Physical Activity Questionnaire</i>

kg	– kilograma
LACEN	– laboratório central
LD	– lipodistrofia
LDL	– <i>low-density lipoprotein</i>
LPV/r	– lopinavir/ritonavir
m	– metro
m ²	– metros quadrados
mmHg	– milímetros de mercúrio
NAIVE	– não experimentado em HAART
NASBA	– <i>nucleic acid sequence based amplification</i>
NCEP-ATP-III	– <i>national cholesterol education program in adult treatment panel III.</i>
NFV	– nelfinavir
NucliSens®	– <i>nucleic acid test for the quantification of HIV-1 RNA in human plasma</i>
NVP	– nevirapina
OMS	– Organização Mundial de Saúde
PA	– pressão arterial
PAD	– pressão arterial diastólica
PAS	– pressão arterial sistólica
RM	– ressonância magnética
RT-PCR	– é uma reação da transcriptase reversa, seguida da reação da polimerase em cadeia
RTV	– ritonavir
SALSA	– <i>Self-Ascertained Lipodystrophy Syndrome Survey</i>
SES	– Secretaria Estadual de Saúde
SM	– síndrome metabólica
SQV	– saquinavir
SREBP-1	– <i>sterol regulatory element binding protein-1</i>
SUS	– Sistema Único de Saúde
TARV	– terapia antiretroviral
TC	– tomografia computadorizada
TDF	– tenofovir
TG	– triglicerídeo
UNAIDS	– <i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
UPE	– Universidade de Pernambuco

Sumário

1. APRESENTAÇÃO	15
2. REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 TERAPIA ANTI-RETROVIRAL PARA O HIV E SÍNDROME METABÓLICA	18
2.2 SÍNDROME METABÓLICA E LIPODISTROFIA	21
2.3 CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA	24
3. OBJETIVOS	27
3.1 GERAL	28
3.2 ESPECÍFICOS	28
4. MATERIAL E MÉTODOS	29
4.1 DESENHO DO ESTUDO	30
4.2 LOCAL DO ESTUDO	30
4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO	31
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	31
4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	32
4.6 VARIÁVEIS	33
4.6.1 Variável independente	33
4.6.2 Variável dependente	33
4.7 OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA	34
4.7.1 Determinação da síndrome metabólica e lipodistrofia	36
4.7.2 Determinação da circunferência abdominal	36
4.7.3 Determinação da pressão arterial	37
4.7.4 Determinação do IMC: relação peso/altura	38
4.7.5 Quantificação da carga viral e células CD4	38
4.7.6 Dosagens bioquímicas	39
4.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	40
4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA	40
4.9.1 Plano de Análise	40
4.9.2 Cálculo do tamanho da amostra	41
4.9.3 Problemas Metodológicos - A Questão das “BIAS”	41
5. RESULTADOS	43



5.1 ARTIGO ORIGINAL I	44
Tempo de ocorrência de lipodistrofia em coorte prospectiva de indivíduos vivendo com HIV/AIDS e síndrome metabólica	44
Resumo	45
Introdução	46
Pacientes e Métodos	47
Resultados	50
Características gerais da coorte	50
Sobrevida e fatores associados com lipodistrofia	50
Discussão	51
Agradecimentos	53
Conflito de Interesses	54
Referências	54
5.2 ARTIGO ORIGINAL II	62
Tempo de ocorrência de síndrome metabólica em indivíduos vivendo com HIV/AIDS	62
Resumo	63
Introdução	64
Material e Métodos	64
Resultados	66
Características gerais da coorte	66
Sobrevida e fatores associados com síndrome metabólica	67
Discussão	68
Agradecimentos	69
Referências	70
6. CONCLUSÃO DA TESE	78
7. REFERÊNCIAS DA TESE	80
APÊNDICES	87
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	88
APÊNDICE B – VERSÃO DO ARTIGO I EM INGLÊS SUBMETIDA A REVISTA: JOURNAL OF INFECTION	89
APÊNDICE C – VERSÃO DO ARTIGO II EM INGLÊS SUBMETIDA A REVISTA: AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES	108



ANEXOS	124
ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM SERES HUMANOS DO HUOC	125
ANEXO B – QUESTIONÁRIO	126
ANEXO C – FICHA DE COLETA DE DADOS	135
ANEXO D – FICHA DE MONITORAMENTO	153
ANEXO E – QUESTIONÁRIO DE MONITORAMENTO DOS RETORNOS	154
ANEXO F – MANUSCRIPT SUBMISSION <i>Journal of Infection</i>	158
ANEXO G – MANUSCRIPT SUBMISSION <i>AIDS Research and Human Retroviruses</i>	163

...



APRESENTAÇÃO



Graduado em Medicina pela Universidade de Pernambuco em dezembro de 1994, imediatamente entrei na residência médica em Medicina Interna do Hospital Getúlio Vargas e logo depois na residência médica em Doenças Infecciosas e Parasitárias em hospital escola da mesma universidade a qual estudei a graduação. Trabalhando como médico internista, me envolvi com a Terapia Intensiva que me gratificou com o Título de Especialista por concurso. Despertando sonhos remotos da docência e da pesquisa, cursei o Mestrado de Medicina Tropical da UFPE, tendo sido orientado pelo Professor Ricardo Ximenes onde tive a oportunidade de estudar alterações metabólicas em pacientes com AIDS em terapia anti-retroviral. Há quatro anos fui admitido por concurso no Centro de Pesquisas Ageu Magalhães/FIOCRUZ, onde tenho tido a oportunidade de participar de projetos de pesquisa. Nesse mesmo ano fui convidado a participar do grupo de pesquisa *grupo AIDS* onde fui integrado a projeto de pesquisa dos professores Ricardo Ximenes e Demócrito Miranda que me viabilizou a admissão no curso de doutorado em medicina tropical. Tenho motivação para pesquisas na área de Medicina Interna, Doenças Infecciosas e Terapia Intensiva com ênfase em controle de infecções. Penso que minha recente aprovação em concurso para adjunto da UFPE pode abrir caminhos para a pesquisa, sobretudo em doenças metabólicas relacionadas à infecção por HIV/AIDS.



REVISÃO DA LITERATURA



2.1 TERAPIA ANTI-RETROVIRAL PARA O HIV E SÍNDROME METABÓLICA

Até meados da década de 90, as perspectivas de tratamento dos portadores da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) eram muito limitadas. A partir de 1995 iniciou-se uma nova fase no tratamento desses pacientes, com o surgimento dos inibidores de protease (IPs) e com eles o conceito de terapia anti-retroviral (TARV) altamente ativa controlando infecções oportunistas, preservando a função do sistema imune e, sobretudo reduzindo a carga viral para níveis indetectáveis pelos métodos de mensuração, reduzindo dramaticamente a mortalidade relacionada à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Atualmente o tratamento de pessoas com AIDS consiste no uso de cinco principais categorias de drogas: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e nucleotídeo (INTR); inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (INNTR); inibidores de protease (IP); inibidores de fusão (IF) ou de entrada; inibidores da integrase e inibidores dos receptores CCR5. Esquemas com uma combinação de pelo menos três drogas são conhecidos como TARV combinada e sua eficácia têm sido demonstradas em vários estudos clínicos sendo atualmente recomendados como regimes terapêuticos de escolha (TEIXEIRA Jr.; ISSA; SOARES, 2005).

Os avanços na TARV suprimiram marcadamente a atividade viral, melhoraram a saúde e aumentaram a longevidade nos pacientes com AIDS. Infelizmente todo esse progresso veio acompanhado de uma enorme variedade de efeitos adversos. Entre eles destacam-se as alterações metabólicas que incluem resistência à insulina, hiperlipidemia, mudanças na redistribuição de gordura (lipoatrofia periférica e adiposidade central), acidose láctica, alterações ósseas como osteopenia, osteonecrose, osteoporose e esteatose hepática (PALELLA Jr. et al., 1998; SUTINEN et al., 2002; GUIMARÃES et al., 2007).

No entanto, nos anos posteriores ao surgimento de esquemas terapêuticos, sobretudo após a introdução dos IPs, a comunidade médica passou a descrever importantes para-efeitos relacionada ao uso dessas combinações de drogas, listando entre os principais, síndrome metabólica (SM), lipodistrofia (LD) e doença cardiovascular (DCV). A SM e a LD compartilham algumas características comuns, como, resistência à insulina, anormalidades lipídicas e, possivelmente, aumento do risco de DCV (DIEHL et al., 2008). Evidências clínicas de LD têm também sido



associadas com perfil de risco para DCV (BRUNO et al., 2002; BARBARO et al., 2006; De SOCIO et al., 2008).

Lipodistrofia em indivíduos com AIDS é atualmente considerado como sendo um efeito adverso da TARV, não limitado à droga específica ou a classe de drogas. Pode afetar até 50% ou mais dos pacientes recebendo anti-retrovirais (HEATH et al., 2001; MILINKOVIC; MARTINEZ, 2005) e parece ser mais comum entre pacientes com SM quando comparado com aqueles que não a desenvolveram (50,4% x 33,8%) em estudo transversal onde foram incluídos 807 indivíduos recebendo TARV (JERICÓ et al., 2005).

Em recente estudo brasileiro onde foram avaliados 180 indivíduos infectados por HIV em acompanhamento ambulatorial no estado do Paraná, a prevalência de SM através dos critérios de NCEP-ATPIII foi de 36% e LD avaliada por critérios clínicos foi encontrada em 55% desses indivíduos. A LD apresentou tendência a ser mais comum em portadores de SM (DIEHL et al., 2008).

As alterações corporais da LD podem estar associadas a condições clínicas as quais poderão se tornar nos próximos anos um grande problema de saúde pública, já que demanda a necessidade de recursos e estratégias específicas para o tratamento destas desordens, num grupo de pacientes receptor de inúmeros outros medicamentos.

Empregando-se os critérios do NCEP/ATP III, e a partir de análise de bancos de dados, a prevalência estimada de SM entre adultos nos Estados Unidos foi de 21,7% durante os anos de 1988 a 1994. Estima-se que cerca de 50 milhões de pessoas preenchiam critérios para SM em 1990 e mais de 64 milhões de pessoas no ano de 2000 (FORD; GILES; MOKDAD, 2004; FORD, 2005).

Atualmente os critérios definidores de SM do NCEP/ATP III têm sido os mais utilizados devido à possibilidade de comparabilidade com os dados da literatura internacional, já que tem sido os critérios mais empregados (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2001).

Síndrome metabólica em indivíduos infectados pelo HIV pode estar relacionada à desordem multifatorial, como interações complexas entre drogas anti-retrovirais específicas, fatores relacionados ao vírus e ao hospedeiro, sexo, predisposição genética e alterações hormonais (ADDY et al., 2003; LEE et al., 2006; JACOBSON et al., 2006).



Estudos com indivíduos com AIDS em uso de TARV têm descrito ampla variação da ocorrência de SM. Gazzaruso et al. (2002), relataram frequência de 45,4% de SM em coorte com inclusão de 553 pacientes em regime de TARV. Jericó et al. (2005), encontraram em estudo transversal, prevalência que variou de 17 a 27%, variando com a faixa etária (BONFANTI et al., 2006). Bergersen et al. (2006), relataram prevalência de SM de 15% no grupo de pacientes tratados com TARV e 2% no grupo de pacientes virgens de TARV.

Troian et al. (2005), estudaram 151 indivíduos recebendo TARV há pelo menos um ano e encontraram uma frequência de SM de 38,2% e dislipidemia em até 87,4%.

O emprego de regimes anti-retrovirais com IPs têm sido associado com o desenvolvimento de anormalidades metabólicas e aumento da prevalência de SM (JOHNSEN et al., 2006).

A SM tem sido definida pela presença de intolerância a glicose e/ou diabetes melitus tipo II, hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade abdominal e estado pró-inflamatório e pró-trombótico. É atualmente reconhecida como um importante fator de risco para aterosclerose e mortalidade por DCV (SATTLER et al., 2001; VACANTI et al., 2004; GHARAKHANIAN; BOCCARA; CAPEAU, 2006). A presença de resistência à insulina é o denominador comum e antecede a instalação das alterações citadas.

Os mecanismos pelos quais as drogas anti-retrovirais levam à SM ainda não estão esclarecidos, mas sabe-se que estão envolvidos no surgimento de resistência insulínica e dislipidemia (CALZA; MANFREDI; CHIODO, 2004; JERICÓ et al., 2005; ESTRADA et al., 2006). Outros critérios têm sido empregados para definição de SM como aqueles empregados pelo *International Diabetes Federation* (IDF) onde variações na medida da circunferência abdominal devem considerar fatores étnicos da população estudada (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2011). A caracterização de SM para a identificação de pacientes com perfil de risco para DCV parece ser uma via promissora e simples para a monitorização em longo prazo do risco para essa condição na população de pacientes infectados por HIV (De SOCIO et al., 2008). Uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares responsáveis por essa síndrome poderá levar a descoberta de novas drogas que possam reduzir



os riscos cardiovasculares em pacientes recebendo TARV (BARBARO; BARBARINI, 2006).

2.2 SÍNDROME METABÓLICA E LIPODISTROFIA

Uma proporção de portadores de infecção por HIV desenvolvem um anormal e excessivo acúmulo de tecido adiposo no tronco, incluindo acúmulo de gordura visceral ou no abdome profundo. Esta condição, também conhecida como síndrome de redistribuição de tecido adiposo relacionado ao HIV que pode também ser acompanhada por acúmulo de gordura na região dorso-cervical e/ou depleção de tecido adiposo subcutâneo do abdome, face, pernas ou bochechas, ocorre em até 32% dos pacientes e estão associados a riscos similares aqueles da SM. Técnicas para detectar e mensurar esta condição inclui desde a percepção do próprio paciente e do médico até métodos radiológicos (LICHTENSTEIN et al., 2001).

A prevalência de LD em infectados por HIV tem variado amplamente nos estudos publicados na literatura médica, em parte devido aos diferentes métodos usados para avaliar e definir a síndrome lipodistrófica. A prevalência de lipodistrofia tem variado de 30-62%, lipoatrofia periférica de 22-38% e lipohipertrofia central de 18-45%. Essas taxas de prevalência elevadas são de estudos que utilizam apenas exame clínico e estão sujeitas a vieses (TIEN; GRUNFELD, 2004).

Avaliação da qualidade de vida de pacientes infectados por HIV que apresentam distribuição anormal de gordura tem sido estudada e sabe-se que mudanças na forma do corpo estigmatizam os pacientes e podem ainda interferir com a adesão a TARV (LICHTENSTEIN et al., 2007).

O termo LD associada ao HIV foi inicialmente introduzido a partir da descrição de indivíduos tratados com inibidores da protease e desde então tem sido empregado para descrever complicações morfológicas e metabólicas associadas com a infecção por HIV e a TARV. Tem sido didaticamente classificada em três componentes: lipoatrofia (perda localizada de tecido adiposo), Lipohipertrofia (acúmulo localizado de tecido adiposo) e distúrbios metabólicos como resistência insulínica, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, alterações da densidade mineral óssea como osteopenia e osteoporose e hipertensão arterial sistêmica (HUANG et al., 2001; WATERS; NELSON, 2007).



A despeito dos relatos iniciais da associação de LD com uso de IPs, em 1999, foi relatado também associação com outros ITRNs, como estavudina (D4T), levando a uma síndrome parcialmente reversível, caracterizada por perda de tecido adiposo (Lipoatrofia), fadiga de início abrupto, náusea, distensão abdominal, acidose láctica e disfunção hepática. Sua patogênese é desconhecida e especula-se haver toxicidade mitocondrial induzida por INTR (SAINT-MARC et al., 1999; CARR et al., 2000; ZAERA et al., 2001).

Benefícios morfológicos e metabólicos da substituição de IPs por outras drogas anti-retrovirais têm sido descritos. Fisac et al. (2005) estudaram 90 indivíduos em TARV com IPs, onde houve substituição deste grupo de drogas por ITRN (abacavir) ou ITRNN (efavirenz ou nevirapina). Após dois anos da modificação da TARV, houve melhora do perfil lipídico com resultados mais pronunciados no grupo de pacientes que não apresentava lipodistrofia. Essa estratégia não reverteu efetivamente anormalidades da distribuição de gordura corporal. Carr et al. (2001), em estudo multicêntrico, randomizado e controlado, incluindo 81 indivíduos recebendo IPs, concluíram que após troca da TARV em pacientes apresentando predominantemente lipoatrofia periférica, houve melhora do perfil lipídico e redução da gordura intra-abdominal assim como acentuação da perda de tecido adiposo periférico sem impacto na resistência insulínica.

Lipodistrofia secundária ao uso de IPs pode ocorrer devido à inibição de lipídeos e adipócitos através de proteínas regulatórias que apresentam sítios catalíticos parcialmente homólogos a protease do HIV-1. Estudos *in vitro* têm demonstrado que IPs podem inibir a lipogênese por inibir a diferenciação da proliferação de pré-adipócitos para adipócitos maduros que têm substancialmente níveis menores de fatores de transcrição da proteína SREBP-1 (sterol regulatory element binding protein) e peroxisoma proliferador de atividade do fator- γ levando a maturação do SREBP-1. Inibidores da protease podem ainda inibir a liberação de insulina mediada pela ingestão de glicose via enzima GLUT-4, mas não através de GLUT-1, receptor em músculos esqueléticos e adipócitos. Isso pode ocorrer como resultado de reduzida translocação de GLUT-4 na superfície das células (CARR, 2003).

Guallar et al. (2008), em estudo recente, visando elucidar as bases moleculares que possam explicar o depósito de gordura dorso-cervical em pacientes



infectados por HIV-1 em TARV, sugerem que distúrbios específicos na expressão de genes, possam ocorrer nesses indivíduos.

Diagnóstico e avaliação da severidade da LD têm sido estudados por critérios subjetivos, levando em consideração a auto-percepção dos pacientes e a avaliação clínica. A auto-percepção de ganho de gordura central (obesidade central) e/ou perda de tecido adiposo periférico pode ser percebida em até 64% de indivíduos submetidos a entrevistas e parece que estão associados a melhor nível de escolaridade (SANTOS et al., 2005).

Em 2003, foi proposta uma definição objetiva de caso de LD, incorporando dez variáveis clínicas, metabólicas e de composição corporal, capaz de detectar LD com até 80% de acurácia. Cada variável na definição foi relacionada a um *score* e, após subtração de uma constante, o *score* final, se menor que zero, sugeria a presença de LD neste modelo (CARR; LAW, 2003).

O método mais comum para graduar a LD tem sido a escala HOPS (HIV Outpatients Study) que promove uma padronização para a descrição subjetiva de LD leve, moderada e severa em múltiplos sítios. O uso desta escala por médicos e pacientes tem boa correlação com marcadores objetivos de severidade da LD como o uso da DEXA (*dual-energy x-ray absorptiometry*) e tomografia computadorizada e, numerosos outros parâmetros como dosagem de lipídeos, glicemia e bicarbonato (SHEVITZ et al., 2001).

Medidas objetivas que podem ser úteis para avaliar LD inclui análise de bioimpedância, DEXA, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM). O primeiro exame não mede gordura regional e RM não é muito viável economicamente. Composição corporal difere substancialmente entre homens e mulheres e se DEXA, TC ou outros métodos de imagem forem utilizados para medir severidade da LD, escalas específicas para cada um dos sexos deverão ser desenvolvidas. Ao contrário, o escore de definição de caso de LD é objetivo e aplicado a homens e mulheres (CARR; LAW, 2003).

A síndrome lipodistrófica relacionada ao HIV se assemelha a muitas características clínicas da SM, associando-se ao aumento do risco do desenvolvimento de diabetes melitus e DCV. A heterogeneidade da LD e a observação de que quase todas as drogas ARVs têm sido implicadas com o seu desenvolvimento, sugere uma patogênese multifatorial (BEHRENS et al., 2003).



2.3 CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA

Cerca de 80-85% dos indivíduos vivendo com AIDS em Pernambuco estão em uso de TARV (SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DE PERNAMBUCO, 2011). Após a introdução da política de acesso universal ao TARV tem havido uma perceptível diminuição na incidência de infecções oportunistas e na mortalidade relacionada à AIDS. De fato, a literatura confirma que o emprego de regimes terapêuticos com a combinação de drogas anti-retrovirais potentes tem provocado um grande impacto na sobrevivência dos pacientes infectados pelo HIV. Nos últimos anos, a associação de três ou mais drogas anti-retrovirais para o tratamento destes pacientes reduziu a incidência das infecções oportunistas e a mortalidade nesta população.

Infecção por HIV e AIDS tem sido motivo de preocupação e estudo em todo o mundo desde o seu reconhecimento, nas últimas três décadas. Desde então, o número de indivíduos infectados tem crescido rapidamente, estimando-se que cerca de 33,3 milhões sejam portadores do vírus em todo o mundo com aproximadamente 1,8 milhões de mortes no ano de 2009 (UNAIDS, 2010). No Brasil, até o ano de 2010, foram notificados 592.914 casos de AIDS com 229.222 óbitos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Em Pernambuco até 2011 foram notificados 15.484 casos de AIDS, sendo 10.233 em homens e 5.251 em mulheres (SECRETARIA DE SAÚDE DE PERNAMBUCO, 2011).

A forma de transmissão predominante do HIV em nosso estado é o ato sexual e em mais de 50% dos casos a transmissão ainda ocorre entre homo/bissexuais. A maioria dos casos de AIDS tem baixo nível de escolaridade e a frequência tem aumentado entre indivíduos analfabetos, refletindo as condições sócio-econômicas precárias em que a maioria desta população está inserida caracterizando a pauperização da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

A maioria dos indivíduos infectados pelo HIV no Estado de Pernambuco é atendida na cidade do Recife, em dois dos três serviços de referência – Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) da Universidade de Pernambuco (UPE) e Hospital Correia Picanço (HCP) da Secretaria Estadual de Saúde – centros em que o estudo proposto vem sendo realizado.

No entanto, o emprego dos anti-retrovirais também tem sido associado ao surgimento de vários efeitos colaterais, dentre os quais se destacam os distúrbios



metabólicos. Vários relatos citam a associação entre o uso da TARV e dislipidemia, resistência à insulina e redistribuição da gordura corporal (BARBARO, 2006). Mais recentemente tem sido sugerido que tais associações parecem ter relação com o aumento de casos de SM e perda de massa óssea e de eventos cardiovasculares.

No entanto, a associação entre SM e risco de DCV parece estar bem sedimentada por vários estudos de peso. Um perfil lipídico reconhecidamente aterogênico tem sido descrito entre infectados por HIV e AIDS, usuários de TARV, caracterizado por hipercolesterolemia, incluindo o aumento dos níveis de LDL-C, hipertrigliceridemia e redução dos níveis de HDL-C. Publicações recentes têm associado o uso de anti-retrovirais ao surgimento de SM em pacientes com HIV/AIDS (GAZZARUSO et al., 2002; JERICÓ et al., 2005; BONFANTI et al., 2006).

Modificações intensivas no estilo de vida e intervenções precoces podem melhorar significativamente os índices de risco cardiovascular em pacientes portadores de SM e infectados pelo HIV (FITCH et al., 2006; HEISER et al., 2006).

Tais condições poderão se tornar, nos próximos anos, um grande problema de saúde pública, já que demandam investimentos e estratégias específicas para o tratamento dessas desordens e de potenciais consequências. Além disso, a análise desses problemas emergentes inserindo-os no contexto de pobreza, desemprego e exclusão social em que vive a grande parcela dos indivíduos soropositivos em tratamento no estado de Pernambuco, traz preocupações crescentes considerando as dificuldades inerentes a esta condição e às dificuldades de acesso aos serviços de assistência especializada à saúde.

Em Pernambuco até recentemente havia apenas um estudo prospectivo onde Araújo et al. (2007), encontraram associação entre níveis elevados de colesterol total e triglicerídeos e emprego de regime anti-retroviral com IPs. Gelenske et al. (2010), em estudo caso-controle, também em Pernambuco, encontraram associação entre duração da TARV e duração da infecção por HIV com LD auto-referida.

Assim, é preciso que ações sejam tomadas no sentido de investigar mais profundamente os efeitos metabólicos da TARV em indivíduos com AIDS, suas consequências imediatas (resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlipidemia) e tardias (risco de LD) e seus fatores preditivos, no intuito de definir estratégias clínicas, políticas e administrativas pertinentes e factíveis, capazes de antever, evitar, minimizar e tratar, quando necessário, tais complicações.



Esse estudo se propôs a verificar, prospectivamente, a frequência de SM na população de indivíduos soropositivos acompanhados na rede ambulatorial do estado de Pernambuco e sua associação com o desenvolvimento de LD.



OBJETIVOS



3.1 GERAL

Identificar os fatores de risco para SM e a associação entre SM e o desenvolvimento de LD em infectados por HIV e AIDS em Pernambuco.

3.2 ESPECÍFICOS

1. Comparar a frequência do desenvolvimento de SM em indivíduos em TARV e naqueles virgens de tratamento;
2. Comparar a frequência do desenvolvimento de LD em indivíduos com e sem SM;
3. Verificar a associação entre SM e o desenvolvimento de LD em infectados por HIV e AIDS ajustando pelos potenciais fatores de confusão (regime anti-retroviral e tempo de uso);
4. Estimar a densidade de incidência de SM e LD na coorte.



MATERIAL E MÉTODOS



4.1 DESENHO DO ESTUDO

O estudo é uma coorte prospectiva, onde foram selecionados infectados por HIV e AIDS.

Indivíduos que apresentaram critérios para SM (critérios NCEP/ATP III) foram considerados como grupo de expostos e aqueles que não apresentaram tais critérios foram considerados como não expostos e foram acompanhados por até 18 meses para comparar a frequência de LD nos dois grupos. No grupo que não apresentou SM na avaliação basal, foi avaliada também frequência de SM durante o seguimento de 18 meses.

Além disso, pelo caráter prospectivo da coorte, foi possível avaliar mudanças na exposição durante o período de acompanhamento dos pacientes e o seu efeito no desfecho.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

Pernambuco tem extensão de 98.146 km² e população estimada de 8.796.448 milhões de habitantes distribuídos em 185 municípios e no distrito de Fernando de Noronha. A distribuição geográfica da população é heterogênea e 41,9% concentram-se na região metropolitana do Recife. A taxa global de analfabetismo é de 17,6%. A população de baixa renda é estimada em 3.721.321, o que representa quase 50% da população do estado. O Produto Interno Bruto é de 70,4 bilhões de reais, representando aproximadamente 17% do Produto Regional e de 2,7% do país (IBGE 2010). Apesar de ter uma das maiores redes públicas do país, a distribuição desses serviços de saúde é muito heterogênea, estando mais concentrados na Região Metropolitana do Recife.

O estudo foi desenvolvido na cidade do Recife envolvendo os pacientes acompanhados em dois dos três principais serviços de referência para portadores de infecção por HIV e AIDS.

O HUOC-UPE está integrado ao SÚS como unidade de assistência terciária. No serviço de doenças infecciosas e parasitárias (DIP) do HUOC são formados especialistas em infectologia por um programa de residência médica. A assistência ambulatorial é feita por equipe multidisciplinar. O serviço dispõe de 33 leitos de internamento, sete de unidade de terapia intensiva (UTI) adulto e 10 leitos para



hospital-dia. Atualmente existem aproximadamente 2002 pacientes cadastrados fazendo uso de TARV, o que representa aproximadamente 85% dos pacientes acompanhados no serviço (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO, 2011).

O HCP da SES do estado de Pernambuco é referência para assistência a pacientes adultos com HIV/AIDS e meningite em todas as faixas etárias. Presta atendimentos em caráter ambulatorial e de internamento e hoje é responsável por grande parte da demanda de casos de AIDS do estado de Pernambuco. Dispõe de um total de 60 leitos, dos quais 36 são para internamento de indivíduos com AIDS, além de assistência em regime de hospital-dia, com capacidade para 10 pacientes/dia e cinco leitos de UTI para adultos. A assistência ambulatorial aos infectados por HIV e AIDS é feita por equipe multidisciplinar e atualmente contabiliza em registro ativo 4.949 pacientes dos quais aproximadamente 85% em uso de TARV (SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO, 2011).

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população alvo foi composta por pacientes atendidos em dois dos três serviços de referência para infectados por HIV e AIDS na cidade do Recife. O estudo foi desenvolvido no HUOC/UPE e HCP/SES que juntos são responsáveis por 57,4% (6.951/12107) dos atendimentos dos pacientes em TARV no estado de Pernambuco. O estudo fez parte de um projeto maior, em paralelo com outros dois estudos, avaliação do risco cardiovascular em infectados por HIV e AIDS com e sem TARV e co-infecção HIV/tuberculose. Vem sendo empregados recursos financeiros, e pessoal qualificado, destinados pelo Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. Todos os membros envolvidos nos três estudos trabalharam em cooperação técnica.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- ❖ Pacientes com 18 anos ou mais de ambos os sexos, com diagnóstico estabelecido e documentado de infecção por HIV, matriculados em um dos dois serviços de referência (HUOC e HCP).



4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

a) Para as duas etapas:

(Identificação dos fatores de risco para SM e estudo da associação entre SM/LD)

- ❖ Presença de doença oportunista nos três meses anteriores à avaliação basal da Coorte;
- ❖ Diagnóstico de tuberculose nos quatro meses anteriores à avaliação basal da Coorte;
- ❖ Uso de estrógenos, anabolizantes (testosterona) ou corticosteróides nos seis meses anteriores à avaliação basal da Coorte;
- ❖ Diagnóstico referido de câncer/linfoma em atividade, insuficiência renal ou hepática crônica, síndrome de Cushing ou LD familiar na avaliação basal da Coorte;
- ❖ Gravidez na avaliação basal ou durante a Coorte.

b) Para a etapa de identificação dos fatores de risco para SM:

*presença de SM na avaliação basal da Coorte;

c) Para a etapa do estudo da associação entre SM e LD:

*percepção de qualquer mudança na aparência do corpo (LD auto-referida) na avaliação basal da Coorte.



4.6 VARIÁVEIS

4.6.1 Variável independente

Nome da variável	Definição e categorização
* Síndrome metabólica (NCEP-ATP III modificada por AHA) NCEP, 2001 * Poderá se comportar como variável dependente ou independente, dependendo da coorte envolvida	Definida: três ou mais dos cinco critérios
	Obesidade abdominal (homem → circunferência de cintura ≥ 102 cm e mulher → circunferência de cintura ≥ 88 cm)
	Triglicérides ≥ 150mg/dL e/ou tratamento farmacológico
	Baixo nível HDL-c (homem → < 40mg/dL; mulher → < 50mg/dL) e/ou tratamento farmacológico
	Elevação de PA (≥ 130 e/ou 85 mmHg) e/ou tratamento farmacológico
	Glicemia de jejum (≥ 110mg/dL) e/ou tratamento farmacológico
	Não definida: até dois dos cinco critérios
Lipodistrofia	Critério Subjetivo: foi considerado auto-relato da redistribuição de gordura corporal, obtida através de questionário específico.
	Apresentação clínica de LD:
	<u>Lipoatrofia</u> : relato de perda de gordura nas extremidades (braços, pernas, nádegas e face);
	<u>Lipohipertrofia</u> : relato de aumento da adiposidade central (abdome, região dorso-cervical e mamas)
	<u>Lipodistrofia mista</u> : relato de perda de gordura periférica associada ao acúmulo de gordura central
	Intensidade:
	<u>Leve</u> : perceptível apenas pelo próprio indivíduo ou pelo seu médico <u>Moderada</u> : percebida por cônjuge ou pessoa do convívio cotidiano <u>Severa</u> : perceptível por qualquer pessoa

4.6.2 Variável dependente

Nome da variável	Definição e categorização
Biológicas	
Idade	>18 e <40 anos
	≥ 40 anos
Sexo	Masculino
	Feminino
Comportamentais	
Tabagismo (ARIYOTHA et al., 2004)	Nunca fumou: indivíduos que nunca fumaram na vida; Ex-tabagista: indivíduos que não estavam fumando no momento do estudo e que tinham deixado de fumar há mais de seis meses; Fumante atual: indivíduos que eram fumantes no momento do estudo ou tinham deixado de fumar há menos de seis meses.
Consumidor de bebida alcoólica	Abstêmio: resposta não na questão 55 (questionário); Bebedor leve: para homens, o produto da questão 58 pela 59 (questionário) menor que 21 e para mulheres menor que 14; Bebedor pesado: para homens, o produto da questão 58 pela 59 (questionário), maior ou igual a 21 e para mulheres maior ou igual a 14;



	Dependente do álcool: se respondeu no questionário que estava no momento da entrevista realizando algum tratamento para problemas com o álcool;
Atividade física	- <i>International Physical Activity Questionnaire</i> versão 8 – IPAQ-8 (MATSUDO et al., 2001) • Sedentário: Não realiza nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana • Insuficiente ativo: Realiza atividade física por pelo menos 10 minutos por semana, porém insuficiente para ser classificado como ativo, por não cumprir recomendações quanto à frequência ou a duração do exercício • Ativo: Realiza atividade física vigorosa em 3 dias ou mais por semana durante 20 minutos ou mais por sessão, ou pelo menos 150 minutos semanais de atividade física moderada ou caminhada em 5 dias ou mais por semana • Muito ativo: Realiza atividade física vigorosa em 5 dias ou mais por semana, pelo menos 30 minutos por sessão ou realiza atividades físicas vigorosas em pelo menos 3 dias semanais, em sessões de 20 minutos ou mais, acrescidas de atividades moderadas e/ou caminhadas em cinco dias ou mais por semana, por 30 minutos ou mais por sessão
Antropométricas	
Índice de massa corpórea (peso/altura 2)	Normal - >19 e <25 Sobrepeso - ≥ 25 e <30 Obesidade - ≥ 30 e <40 Obesidade mórbida - ≥ 40
Relacionadas à infecção por HIV	
Tempo do diagnóstico laboratorial de infecção por HIV	≤ 4 anos > 4 anos
Tempo de diagnóstico de AIDS	Meses
Carga viral (PCR-HIV quantitativo)	Detectável Indetectável
Contagem de células CD4	<200 ≥ 200
Terapia anti-retroviral (TARV)	Sim Não (virgens de tratamento - naive)
Regime TARV em uso	2 ITRN+ 1 ITRNN 2 ITRN + 1 IP 2 ITRN + 1 IP/rit ITRN + ITRNN + IP ITRN + ITRNN + IP/rit ITRN + IP/rit + IF Outros regimes de TARV
Tempo de exposição à TARV	< 5 anos ≥ 5 anos

4.7 OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA

Todos os indivíduos atendidos nos ambulatórios dos dois serviços de referência para tratamento de infectados por HIV e AIDS (HCP e HUOC) foram convidados a participar da pesquisa e a assinar o termo de consentimento livre e



esclarecido (TCLE). A coleta de dados só foi iniciada após o consentimento do paciente.

Exames laboratoriais (glicemia de jejum, colesterol total, HDL colesterol e triglicerídeos) e medidas da pressão arterial e cintura abdominal, que servem de parâmetros para definir SM, foram realizados em quatro diferentes oportunidades, com média entre elas de aproximadamente seis meses, permitindo a tomada de exames em pelo menos mais três momentos após o início da coorte (T_1 , T_2 e T_3), para os que entraram no estudo nos primeiros seis meses.

Para o seguimento de LD, foram empregados critérios de auto-referência onde os indivíduos responderam questionário em quatro diferentes oportunidades, com média entre elas de aproximadamente seis meses, permitindo avaliação em pelo menos mais três momentos após o início da coorte (T_1 , T_2 e T_3), para os que entraram no estudo nos primeiros seis meses.

Todos os indivíduos foram então avaliados em quatro diferentes oportunidades o que permitiu a tomada de medidas em até três momentos (tempos) diferentes nos pacientes que passarem a ser acompanhados na coorte desde o início da pesquisa e, pelo menos mais uma vez para os que entrarem no estudo após os primeiros seis meses (T_0 a T_3).

As informações foram coletadas em formulário próprio, por investigadores treinados para este fim. Em cada uma das unidades envolvidas no estudo um técnico de nível superior (coordenador de campo) ficou diretamente responsável pela pesquisa. Ao coordenador de campo coube a responsabilidade de explicar ao paciente os objetivos da investigação, obter consentimento para participação na pesquisa e coordenar a aplicação de um questionário simplificado. A colaboração desses coordenadores permitiu que não fossem quebrados os procedimentos habituais dos serviços, pela inclusão de elementos externos aos mesmos. Também facilitou o processo de obtenção de informação dos pacientes, por se tratar de profissionais já integrados ao atendimento e conhecedores dos códigos sociais locais.

Coube ainda aos coordenadores de campo revisar os questionários e encaminhá-los aos digitadores que foram os responsáveis por introduzir as informações no banco de dados.



Para estimar a frequência de SM nos infectados por HIV e AIDS com ou sem TARV e LD no grupo de portadores de SM, foram incluídos indivíduos até a obtenção do tamanho da amostra previamente estimado para cada um dos desfechos.

4.7.1 Determinação da síndrome metabólica e lipodistrofia

Síndrome Metabólica (NCEP-ATP III modificada por AHA)

Definida: três ou mais dos cinco critérios

Não definida: até dois dos cinco critérios

Critérios definidores de Síndrome Metabólica	
Glicemia de jejum	Normal: <100mg/dL Anormal: ≥100mg/dL
HDL-C	Homem Normal: ≥40mg/dL Baixo: <40mg/dL Mulher Normal: ≥50mg/dL Baixo: <50mg/dL
Triglicerídeos (TG)	Normal: <150mg/dL Anormal: ≥150mg/dL
Pressão arterial (PA) elevada ou uso de medicamentos anti-hipertensivos	Normal: pressão arterial sistólica < 130 e/ou diastólica < 85mmHg e não uso de medicamentos anti-hipertensivos Elevada: pressão arterial sistólica ≥ 130 e/ou diastólica ≥ 85mmHg e/ou uso de medicamentos anti-hipertensivos
Circunferência abdominal (CA)	Homem Normal: <102cm Anormal: ≥102cm Mulher Normal: <88cm Anormal: ≥88cm
Critérios definidores de Lipodistrofia	
Critério Subjetivo	foi considerado auto-relato da redistribuição de gordura corporal, obtida através de questionário específico
Apresentação clínica da LD	Lipoatrofia: relato de perda de gordura nas extremidades (braços, pernas, nádegas e face) Lipohipertrofia: relato de aumento da adiposidade central (abdome, região dorso-cervical e mamas) Lipodistrofia mista: relato de perda de gordura periférica associada ao acúmulo de gordura central

4.7.2 Determinação da circunferência abdominal

Também chamada de circunferência da cintura, foi obtida medindo num ponto médio entre o final dos arcos costais e a do quadril, ao nível das espinhas ilíacas anteriores; assim, a medida da cintura foi realizada na porção de menor circunferência entre o gradil costal, a crista ilíaca e a medida do quadril ao nível dos



grandes trocânteres. Portanto, a CA em centímetros foi definida como a maior medida de uma circunferência no nível da cicatriz umbilical, ao final do movimento expiratório.

4.7.3 Determinação da pressão arterial

Determinação da PA: O método utilizado foi o indireto, com técnica auscultatória, com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, marca Missouri, com pedestal e, rodízios aferido e calibrado pelo Instituto de Pesos e Medidas do Governo Federal do Brasil (INMETRO) e estetoscópio marca BD.

1. Explicamos o procedimento ao paciente, orientando para que não falasse e deixando que descansasse por 5 a 10 minutos em ambiente calmo, com temperatura agradável. Promovemos relaxamento, para atenuar o efeito do jaleco branco;
2. Certificamo-nos de que o paciente não estava com a bexiga cheia; que não praticou exercícios físicos há 60–90 minutos; que não ingeriu bebidas alcoólicas, café, alimentos, ou fumou até 30 minutos antes; e não estava com as pernas cruzadas;
3. Utilizamos manguito de tamanho adequado ao braço do paciente, cerca de 2 à 3 cm acima da fossa ante cubital, centralizando a bolsa de borracha sobre a artéria braquial. A largura da bolsa de borracha correspondeu a 40% da circunferência do braço e o seu comprimento envolveu pelo menos 80% da circunferência;
4. Mantivemos o braço do paciente na altura do coração, livre de roupas, com a palma voltada para cima e cotovelo ligeiramente fletido;
5. Posicionamos os olhos no mesmo nível da coluna de mercúrio;
6. Foi palpado o pulso radial e insuflamos o manguito até seu desaparecimento, para a estimativa do nível da pressão sistólica. Desinsuflamos rapidamente e aguardamos um minuto antes de inflar novamente.
7. Posicionamos a campânula do estetoscópio suavemente sobre a artéria braquial, na fossa ante-cubital, evitando compressão excessiva;
8. Inflamos rapidamente, de 10 em 10 mmHg, até ultrapassar, de 20 a 30mmHg, o nível estimado da pressão sistólica. Procedemos a deflação,



com velocidade constante inicial de 2 a 4 mmHg por segundo. Após identificação do som que determina a pressão sistólica, aumentamos a velocidade para 5 à 6mmHg para evitar congestão venosa e desconforto para o paciente.

9. Foi determinada a pressão sistólica no momento do aparecimento do primeiro som (fase I de Korotkoff), seguido de batidas regulares que se intensificam com o aumento da velocidade de deflação. Foi determinada a pressão diastólica no desaparecimento do som (fase V de Korotkoff). Auscultamos cerca de 20 a 30 mmHg abaixo do último som para confirmar seu desaparecimento e depois procedemos à deflação rápida e completa. Quando os batimentos persistiram até o nível zero, determinamos a pressão diastólica no abafamento dos sons (fase IV de Korotkoff), anotamos valores da sistólico-diastólica/diastólica/zero;
10. Registramos os valores das pressões sistólica e diastólica, complementando com a posição do paciente, o tamanho do manguito e o braço em que foi feita a medida. Não foram arredondados os valores de pressão arterial para dígitos terminados em zero ou cinco;
11. Esperou-se 1 à 2 minutos antes de realizar novas medidas;
12. O paciente foi informado sobre os valores obtidos da pressão arterial e a possível necessidade de acompanhamento.

4.7.4 Determinação do IMC: relação peso/altura

Cálculo do IMC como peso dividido pela altura ao quadrado (kg/m^2). Portanto, índice de massa corpórea (IMC) = $\text{Peso} / \text{Altura}^2$.

4.7.5 Quantificação da carga viral e células CD4

Para a quantificação da carga viral empregou-se o ensaio de amplificação baseado na sequência de ácido nucleico (*nucleic acid sequence based assay* – NASBA, NUCLISENS™ HIV-1 QT), produzido pela Organon Teknica (Organon Teknica. NucliSens, NASBA diagnostics, HIV-1 QT reagentes para amplificação de ácidos nucléicos. Organon Teknica BV, Boxtel, Holanda), recomendada pelo Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 1999).



Quantificação de células CD4 foi realizada através de citometria de fluxo (Becton Dickinson – FACS Calibur three color flow cytometer).

4.7.6 Dosagens bioquímicas

Foram coletadas de cada paciente amostras de 15mL de sangue venoso, por meio de tubos do sistema Vacutainer (Becton Dickinson). O sangue foi colhido pela manhã após período de 12 horas de jejum noturno, e as dosagens analisadas por meio dos seguintes métodos: os níveis de HDL-colesterol, determinados através de método enzimático calorimétrico (WARNICK; BENDERSON; ALBERS, 1982) e o LDL- colesterol através da fórmula de Friedewald: $LDL = CT - [HDL + (TG/5)]$ (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972), observando se níveis de triglicérides inferiores a 400 mg/dL para o cálculo: processamento em equipamento automatizado (Cobas Integra, 700 Roche Ltda, Diagnostics Division, Basileia, Suíça). A glicose plasmática em jejum foi mensurada com a utilização do *kit* enzimático Glicose PAP Liquiform® (Cat.84-2/500, Labtest Diagnóstica S.A., Lagoa Santa, MG, Brasil).

Limitações do cálculo do colesterol-LDL: Para a fração LDL as exigências de precisão e exatidão do NCEP-ATPIII, são as mesmas adotadas para o HDL (CV e bias < 4%) e tendo em vista a importância que a dosagem do colesterol LDL assume como marcador de preferência para o acompanhamento das dislipidemias, torna-se necessário realizar a dosagem de LDL com métodos cada vez mais precisos. A forma de determinação do LDL mais utilizada pelos laboratórios clínicos é a equação de Friedewald. Esta equação, apesar de fornecer resultados aceitáveis, apresenta uma série de limitações que dificultam sua aplicação: (1) necessidade de jejum de 12 horas; (2) não aplicável à pacientes com alimentação parenteral; (3) concentrações de triglicérides < 400 mg/dL; (4) ausência de b-VLDL; (5) maior CV em estatísticas interlaboratoriais. Além desses, devemos considerar que a propagação dos erros inerentes a dosagem de cada parâmetro da equação, geram um erro maior no valor calculado de LDL. Exames laboratoriais: glicose (metodologia enzimática), CT (método enzimático-Trinder), triglicerídeos (método enzimático Trinder), HDL-colesterol (sistema de precipitação). Para a realização destes testes foram utilizados *kits* da Labtest e da Analisa. Todos os ensaios foram lidos utilizando-se o espectrofotômetro CELM-E-225 D. Todas as dosagens



bioquímicas foram realizadas nos laboratórios dos Hospitais Oswaldo Cruz e Correia Picanço.

4.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Após análise e aprovação do projeto de pesquisa pelo comitê de ética em pesquisa do HUOC-UPE (Anexo A), foram estudados pacientes, que procuraram atendimento no ambulatório do HCP-SES de Pernambuco e do HUOC-UPE, no período de julho de 2007 a julho de 2010. A abordagem inicial dos pacientes, para esclarecimento e obtenção da concordância e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foi realizada pelo pesquisador, que também obteve respostas às perguntas contidas no questionário pré-codificado (Apêndice A).

4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.9.1 Plano de Análise

Estudo de Coorte com modelagem de análise de sobrevivência.

Como medida de frequência foi utilizada a incidência densidade. Na análise da coorte, a medida de associação, quando na análise dos fatores preditivos ou fatores de risco, foi o risco relativo, obtido pela comparação da frequência do evento nos “não expostos”. Inicialmente foi procedida a análise univariada, verificando-se a associação de cada “fator” com o “efeito” em questão. Para testar a significância estatística das associações foram calculados os intervalos de confiança para o risco relativo. E foi realizado o teste de qui-quadrado ou razão de verossimilhança. Para ajuste de cada uma das exposições pelas demais, dentro de cada grupo de análise, foi utilizado um modelo de regressão logística múltipla incondicional. O modelo foi inicialmente saturado, através da inclusão de todas as variáveis que, naquele grupo, apresentaram uma associação estatisticamente significativa com o “efeito”; foi então testada a significância estatística da retirada de cada uma das variáveis do modelo (“step-down procedure”), utilizando-se a razão de verossimilhança. Foram considerados significantes todos os testes cujo valor de p foi menor do que 0.05.



O estimador *A curva de Kaplan-Meier* foi utilizada para estimar a probabilidade de sobrevida e a mediana de tempo de sobrevida para o aparecimento dos desfechos (SM e LD a cada tempo do acompanhamento). O teste de log-rank foi utilizado para comparar as curvas de sobrevida acumulada entre os grupos. O modelo de regressão semi-paramétrico de Cox foi utilizado para determinar o *Hazard Ratio* para o aparecimento de lipodistrofia, ajustando pelos fatores de confusão. A proporcionalidade do HR foi verificada através de teste analítico e graficamente com a análise de resíduos de Schoenfeld. Aquelas variáveis que apresentaram associação estatisticamente significativa com o desfecho, mas que não satisfizeram o pressuposto de proporcionalidade não foram introduzidas no modelo multivariado.

Dados obtidos dos questionários e ficha de coleta foram digitados em banco de dados gerenciado por um programa específico para grandes bases de dados: SQL Server 2000 (Microsoft), using GeneXus software (version 7.5), tendo sido empregada dupla digitação e validação dos dados através do Validate. Análise estatística foi realizada através da versão 8 do pacote estatístico STATA corp., College Station, Texas, USA.

4.9.2 Cálculo do tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado para estudo de coorte com base nos seguintes parâmetros: erro alfa de 5%, poder de amostra de 80% (erro beta = 20%) e na frequência dos desfechos entre expostos e não-expostos, tomando como base os dados de estudos de referência na literatura consultada. Para o desfecho Lipodistrofia a amostra foi estimada em 150 indivíduos para cada grupo: SM presente x SM ausente (JERICÓ et al., 2005): LD esteve presente em 50,4% dos indivíduos no grupo com SM e em 33,8% dos indivíduos no grupo sem SM. Para o desfecho SM a amostra estimada foi de 163 indivíduos em cada grupo: TARV com IP x TARV sem IP (CURRIER et al.; 2007).

4.9.3 Problemas Metodológicos - A Questão das “BIAS”

Perdas de seguimento poderiam ter ocasionado redução da amostra já que no desenho do estudo os participantes necessitaram permanecer por 18 meses na



coorte devido ao fato de alguns desfechos necessitarem de tempo prolongado para se manifestarem como ocorre com síndrome metabólica e lipodistrofia. Esse problema foi minimizado substituindo os pacientes desistentes por outros pacientes que completaram o tempo do estudo, até atingir a amostra previamente estimada. Recusa de alguns pacientes em participar do estudo pode ter introduzido viés de seleção.

Mudanças em categorias de exposição poderiam ocasionar erros de classificação dos indivíduos quanto à exposição. Como esses pacientes foram avaliados periodicamente por ao menos quatro diferentes oportunidades, estas alterações puderam ser registradas e levadas em consideração durante análise dos dados.

Erros de classificação também podem ter ocorrido devido a dificuldades na interpretação dos critérios utilizados para definição da exposição. Os critérios empregados para definição de síndrome metabólica (NCEP/ATP III modificado por AHA) são padronizados e baseados em critérios objetivos. Vieses de aferição podem ter ocorrido por variações intra e inter observadores para a medida da pressão arterial e da circunferência abdominal. Para amenizá-los, toda a equipe foi treinada pelos pesquisadores e só após ter havido bom índice de concordância, através de piloto, entre os valores obtidos, a equipe passou a incluir os pacientes no estudo. Da mesma forma, todos os testes laboratoriais (dosagens bioquímicas, contagem de células CD4 e carga viral para o HIV) foram realizados em laboratórios de referência, através de técnicas automatizadas e com controle de qualidade das amostras.

Com relação à definição de lipodistrofia, o registro do auto-relato é vulnerável devido ao caráter subjetivo da interpretação das perguntas por parte dos pacientes assim como pode sofrer interferência sócio-econômicas e emocionais.



RESULTADOS



5.1 ARTIGO ORIGINAL I*

Probabilidade de ocorrência e fatores de risco para lipodistrofia em coorte prospectiva de infectados com HIV/AIDS e síndrome metabólica

Lipodistrofia em indivíduos vivendo com HIV/AIDS

Araújo PSR^{a, c, †}, Miranda-Filho DB^b, Melo HRL^{b, c}, Albuquerque MFPM^{a, c}, Montarroyos UR^c, Conrado T^b, Silva AP^d, Ximenes RAA^{b, c}

^a Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CPqAM) - Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ –PE) - Av. Professor Moraes Rego, s/n - Campus da UFPE - Cidade Universitária, Recife/PE – Brasil, CEP: 50.670-420.

^b Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Universidade de Pernambuco - Rua Arnóbio Marques, 310, Santo Amaro, Recife/PE – Brasil, CEP: 50100-130

^c Pós-Graduação em Medicina Tropical - Universidade Federal de Pernambuco - Av. Professor Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife/PE – Brasil, CEP: 50.670-901.

^d Hospital Correia Picano – Secretaria Estadual de Saúde - Rua Padre Roma, 149, Tamarineira, Recife/PE – Brasil, CEP: 52.050-150.

[†] Endereço para correspondência: Dr. Paulo Sérgio Ramos de Araújo, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/FIOCRUZ, Av. Moraes Rego, Campus da UFPE, Cidade Universitária, CEP: 50670-420. **Telefone:** 55 (81) 2101-2500

E-mail: psergio@cpqam.fiocruz.br

*Artigo Original submetido para publicação e formatado de acordo com as normas do *Journal Infection* - <http://www.journalofinfection.com/> (Anexo F)



Resumo

Objetivos: Identificar fatores de risco e probabilidade de ocorrência de lipodistrofia entre infectados por HIV e AIDS e com síndrome metabólica em dois centros de referência para AIDS.

Métodos: Síndrome metabólica foi definida pelos critérios do NCEP ATP-III modificado por AHA e Lipodistrofia por auto-relato através de questionário padronizado e já empregado em estudo anterior.

Resultados: Nesse estudo LD apresentou incidência global de 16,5 ocorrências por 1000 pessoas/dia e esteve associada a pacientes do sexo feminino, analfabetos, com níveis de CD4 menor que 200 células e carga viral detectável através do modelo de análise multivariada. Síndrome metabólica mesmo após ajustada pelas outras co-variáveis permaneceu não significativa no modelo.

Conclusões: Detecção de LD através do auto-relato por questionário padronizado pode ser uma ferramenta útil para o rastreamento de infectados por HIV e AIDS e em nosso estudo o risco esteve aumentado em mulheres, indivíduos com baixa escolaridade e pobre controle do status imunológico e viral.

Keywords: Lipodistrofia, HIV, Síndrome Metabólica



Introdução

TARV tem reduzido mortalidade e melhorado expectativa de vida em indivíduos infectados por *human immunodeficiency vírus* (HIV) nas últimas duas décadas. Entretanto, elevada frequência desses indivíduos têm apresentado severas complicações, como consequência, em parte, de efeitos adversos relacionados ao tratamento, incluindo distúrbios metabólicos e risco cardiovascular. Entre os efeitos metabólicos, lipodistrofia (LD) tem se revelado como desfecho que pode modificar a estética corporal, comprometendo a auto-estima e acarretando redução nas taxas de adesão ao tratamento anti-retroviral (TARV).¹ Tem sido descrita como complexo onde há excesso de deposição de gordura em área abdominal, região dorso-cervical, mamas e tronco (lipohipertrofia) além de perda de gordura em face, bochechas e extremidades (lipoatrofia) associada a distúrbios metabólicos como resistência insulínica, diabetes melitus tipo 2 e dislipidemia.^{2,3}

LD relacionada ao HIV vem sendo descrita nos últimos 13 anos, segunda metade dos anos 90, quando inicialmente esteve associada ao uso dos Inibidores da Protease (IP) e outros agentes anti-retrovirais como os análogos nucleosídeos.^{4,5} Todos os relatos da literatura descrevendo desordens da redistribuição lipídica foram publicados após a introdução dos IPs na prática clínica, tendo resultado numa tendência a associá-los ao uso dessas drogas.⁶ Diferentes regimes anti-retrovirais podem variar em suas contribuições para as alterações metabólicas e da gordura corporal.^{7,8} Inibidores da protease podem inibir a enzima ZMPSTE24 e ou causar desregulação dos fatores de transcrição envolvidos na adipogênese, levando a acúmulo de gordura subcutânea. Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos, especialmente zidovudina e estavudina, podem inibir a polimerase- γ e causar toxicidade mitocondrial, contribuindo para a lipoatrofia.⁵

Supressão viral efetiva, restauração da saúde e ganho de peso podem também ser fatores que desempenhem papel na lipohipertrofia ao passo que disfunção mitocondrial e inflamação do tecido adiposo subcutâneo parecem ser fatores chaves na patogênese da lipoatrofia relacionada ao HIV.⁹ Fatores de risco como duração da terapia anti-retroviral, aumento da idade, baixa contagem de células CD4 e carga viral elevada tem sido apontados como fatores de risco para lipohipertrofia e lipoatrofia.^{3,10} Obesidade visceral como representante de



lipohipertrofia tem sido apontada como fator de risco bem estabelecido para muitas complicações associadas com a idade, incluindo doença vascular e demência e também uma fonte bem conhecida de um estado pró-inflamatório crônico, conhecido por influenciar tanto o envelhecimento como a doença relacionada ao HIV.¹¹

Síndrome lipodistrófica relacionada ao HIV se assemelha a muitas características clínicas da SM¹², mas até então não há estudos prospectivos estudando a associação entre SM e o desenvolvimento de LD em indivíduos vivendo com HIV e AIDS.

A ampla variação nas taxas de prevalência de LD (9 a 83%), reportada nos estudos, pode em parte ser justificada pela variabilidade na análise quanto a sexo, idade, tipo e duração da TARV e, sobretudo por dificuldade de comparabilidade nos diferentes métodos empregados para definição de caso, acarretando confundimento nas análises.^{13,18}

Deteção de LD tem sido realizada por diversas técnicas, com diferenças marcantes na sensibilidade, especificidade e acurácia, variando desde auto-relato do paciente através de questionários até definição de caso através de sistema de escores empregando dados clínicos e laboratoriais.¹⁹ Métodos complementares como tomografia computadorizada, ressonância magnética e densitometria podem ser úteis, entretanto podem causar um grande impacto financeiro.¹⁵ Diagnóstico clínico tem sido método bastante empregado, mas depende largamente da severidade da perda de gordura além de ser um meio de avaliação subjetivo.^{9,17}

Nossa hipótese é de que SM possa ser um fator de risco para LD em indivíduos vivendo com HIV e AIDS. Nós também investigamos a probabilidade de ocorrência de LD durante o acompanhamento, através de auto-relato, empregando questionário específico.

Pacientes e Métodos

Realizou-se um estudo de coorte prospectivo de julho de 2007 a julho de 2010 no ambulatório do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) e no Ambulatório de AIDS do Hospital Correia Picanço (HCP) da Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco.



O estudo foi desenvolvido como parte da avaliação de uma coorte mais ampla que foi desenhada para investigar distúrbios metabólicos e cardiovasculares entre indivíduos com HIV-AIDS no Estado de Pernambuco, Brasil. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisas do HUOC (protocolo número 127/2006).

Para definição de síndrome metabólica (SM) empregou-se os critérios do *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII modificado) sendo considerada SM a presença de três ou mais dos critérios: TG $\geq$ 150mg/dL; HDL-c $<$ 50mg/dL em mulheres e $<$ 40mg/dL em homens; glicemia de jejum $\geq$ 100mg/dL ou diabetes; pressão arterial $\geq$ 130/85 mmHg ou uso de medicamentos anti-hipertensivos; circunferência abdominal $\geq$ 88 cm em mulheres e $\geq$ 102 cm em homens.²⁰

Para definição de Lipodistrofia utilizou-se os critérios usados em outro trabalho do nosso grupo.²¹ Os pacientes responderam dez questões sobre mudanças no corpo, uma geral e outras relacionadas às mudanças em locais específicos do corpo (perda de gordura na face, braços, pernas e nádegas e acúmulo de gordura nas mamas, região dorso-cervical e abdome). Pacientes foram classificados como tendo LD quando responderam “sim” a pelo menos uma questão específica. Pacientes que responderam negativamente a todas as questões relativas à redistribuição de gordura corporal foram classificados como não tendo LD. Esses critérios haviam sido validados em uma etapa anterior quando um dos investigadores realizou exame físico específico para detectar LD em uma sub-amostra dos pacientes do estudo; sensibilidade e especificidade foram obtidas através de questionários aplicados e foram de 61,3 e 86,5% respectivamente.

Todos os indivíduos elegíveis, maiores de 18 anos e em uso de TARV com síndrome metabólica, foram esclarecidos e só após concordância, foram incluídos no estudo. Pacientes eram excluídos se apresentassem qualquer doença relacionada à AIDS nos três meses prévios, se tivessem tomado corticóide e ou anabolizantes durante os seis meses prévios, se tivessem história de Síndrome de Cushing, história familiar ou hereditária de LD, doença renal ou hepática crônicas ou linfoma/câncer em atividade.

Em cada avaliação os indivíduos responderam a um questionário padronizado, onde se obteve dados sócio-demográficos, clínicos e do histórico de



drogas anti-retrovirais, confirmado através da análise de prontuários. A pressão arterial foi determinada no membro superior direito após repouso de cinco minutos com o paciente sentado e utilizando-se esfigmomanômetro de coluna de mercúrio; medida da cintura abdominal foi realizada na cicatriz umbilical, com fita métrica inelástica.

Amostras de sangue foram coletadas após 12 horas de jejum para contagem de células CD4 (Becton Dickinson – FACS Calibur citômetro de fluxo a cores), a carga viral quantitativa para o HIV (método colorimétrico enzimático – Cobas Integra 400 II, Roche Diagnostics), colesterol total, HDL-c, triglicérides e glicemia de jejum (método enzimático, Cobas Mira – Roche), realizados nos laboratórios das instituições envolvidas. LDL-c foi calculado indiretamente pela fórmula 15 de Friedewald.

O tamanho da amostra foi calculado com base nos seguintes parâmetros: erro alfa de 5%, poder de amostra de 80% (erro beta=20%), frequência do desfecho (LD) entre expostos (SM) e não-expostos (sem SM) de respectivamente, 50,4% e 33,8%, de acordo com o estudo de Jericó et al.,²² 2005. O tamanho da amostra foi então estimado em 150 indivíduos em cada grupo.

O estimador *A curva de Kaplan-Meier* foi utilizada para estimar a probabilidade de sobrevida e a mediana de tempo de sobrevida para o aparecimento de lipodistrofia. O teste de *log-rank* foi utilizado para comparar as curvas de sobrevida acumulada entre os grupos. O modelo de regressão semi-paramétrico de Cox foi utilizado para determinar o *Hazard Ratio* para o aparecimento de lipodistrofia, ajustando pelos fatores de confusão. A proporcionalidade do HR foi verificada através de teste analítico e graficamente com a análise de resíduos de Schoenfeld. Aquelas variáveis que apresentaram associação estatisticamente significativa com o desfecho, mas que não satisfizeram o pressuposto de proporcionalidade não foram introduzidas no modelo multivariado.

Dados obtidos dos questionários e ficha de coleta foram digitados em banco de dados gerenciado por um programa específico para grandes bases de dados: SQL Server 2000 (Microsoft), using GeneXus software (version 7.5), tendo sido empregada dupla digitação e validação dos dados através do Validate. Análise estatística foi realizada através da versão 8 do pacote estatístico STATA corp., College Station, Texas, USA).



Esse estudo faz parte do projeto “Investigação prospectiva sobre lipodistrofia e alterações metabólicas (síndrome metabólica e perda de massa óssea) como efeito da terapia anti-retroviral em adultos, adolescentes e crianças com HIV/AIDS no estado de Pernambuco com avaliação não invasiva”. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Pernambuco, processo número: 127/2006.

Resultados

Características gerais da coorte

Durante o período estudado, 485/2391 indivíduos (20,2%) foram arrolados por terem sido avaliados em quatro diferentes oportunidades, conforme previamente estabelecido, com tempo médio de seis meses entre elas e não terem apresentado LD na avaliação basal da coorte. Dez indivíduos foram excluídos do estudo, por apresentarem no momento da inclusão cirrose (três), doença renal crônica (três) e tuberculose nos últimos quatro meses (quatro). A prevalência de LD na avaliação basal da coorte foi de 45%.

A maioria (72,3%) tinha entre 30 e 49 anos de idade e 71,1% se consideraram pretos e pardos. Cento e noventa e sete indivíduos (39,1%) eram do sexo masculino. Predominaram os solteiros 60,8% e aqueles com ao menos cinco anos de estudo. A maioria (73%) afirmou não estar trabalhando. Quanto à renda familiar, 36,5% recebia menos de um salário mínimo, 46,1% entre um e dois salários mínimos e 17,3% mais de dois salários mínimos. Quando agrupados, a faixa de menos de um salário mínimo (36,5%) e mais de um salário mínimo, a LD foi percebida mais precocemente no grupo que recebia menos de um salário mínimo ($p=0,022$).

Sobrevida e fatores associados com lipodistrofia

A figura 1 mostra a curva de *Kaplan-Meier* geral para o aparecimento da lipodistrofia e a figura 2 às curvas para as variáveis categóricas que apresentaram uma associação com lipodistrofia na análise univariada. O tempo médio de permanência na coorte foi de aproximadamente 446 dias (1,2 anos), sendo tempo mínimo e



máximo de 127 e 999 dias. A incidência de LD foi de 16,5 ocorrências por 1000 pessoas/dia. A mediana da sobrevida (P25; P75) foi de 431 dias (228; 718).

As tabelas 1 e 2 apresentam a análise univariada do *Modelo de Cox*. síndrome metabólica não apresentou associação com lipodistrofia. Entre as variáveis sócio-demográficas, sexo, estado civil e alfabetização apresentaram uma associação estatisticamente significativa com lipodistrofia e renda apresentou um valor de p limítrofe para a associação, mas não satisfaz o pressuposto de proporcionalidade. Das variáveis relacionadas ao HIV, tempo de TARV, CD4 e carga viral mostraram-se significativamente associadas ao desfecho. Aquelas variáveis que apresentaram associação estatística com lipodistrofia com o valor de $p < 0,20$ foram introduzidas no modelo multivariado, permanecendo no modelo final as variáveis, sexo, analfabetização, CD4 e carga viral.

A condição de SM ajustada pelas outras co-variáveis permaneceu não significativa no modelo (tabela 2). A variável renda não satisfaz o pressuposto da proporcionalidade, razão pela qual não foi introduzida no modelo final.

Através do modelo de análise multivariada, os riscos para auto-relato de LD foram significativos para os pacientes do sexo feminino, analfabetos, aqueles com níveis de CD4 menor que 200 células e carga viral detectável. A condição de SM ajustada pelas outras co-variáveis permaneceu não significativa no modelo (tabela 3).

Discussão

Em nosso estudo a incidência global de LD em uma coorte de indivíduos vivendo com HIV/AIDS, foi de 16,5 ocorrências por 1000 pessoas/dia, sendo a mediana do tempo de sobrevida (registro de LD) de aproximadamente 14 meses. Não foi encontrada associação entre síndrome metabólica e lipodistrofia e os fatores de risco identificados foram sexo feminino, analfabetismo, níveis baixos de células CD4 e carga viral detectável.

Síndrome lipodistrófica relacionada ao HIV foi oficialmente descrita pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1997 e inicialmente foi denominada de “*Crixbelly*” já que os primeiros casos de redistribuição de gordura corporal foram observados após a utilização do Crixivan® (indinavir), representante da classe dos IPs.¹⁰ Terapia



anti-retroviral permanece como um componente integral do tratamento para a infecção por HIV devido aos seus efeitos impactantes na morbidade e mortalidade.

A condução clínica da TARV tem sido problemática devido à toxicidade desses medicamentos. Entre os efeitos adversos tóxicos, lipodistrofia tem sido um desafio, já que não se tem até o momento um tratamento definitivo e eficaz. Gelenske et al.²¹ em estudo caso-controle, descreveram que maior tempo de exposição à TARV foi fator de risco para LD o que não foi reproduzido em nosso estudo.

Na verdade poucos são os estudos prospectivos que têm relatado o tempo de ocorrência de LD, em indivíduos com SM já instalada, após o início do HAART. Em nossa casuísta LD através de auto-relato ocorreu em torno de 14 meses após detecção de síndrome metabólica. Tsiodras et al.²³ demonstraram em estudo de coorte prospectivo de cinco anos, incidência cumulativa elevada de novos casos de lipoatrofia e/ou lipohipertrofia após início da TARV assim como Haugaard²⁴, em 2006, descreve que 30-50% dos indivíduos com 12 ou mais meses de HAART podem apresentar-se com lipodistrofia. Outro estudo demonstrou que LD pode ser detectada precocemente com taxas de prevalências de 17% em pacientes tratados com IP por menos de um ano e 43% naqueles tratados por mais de um ano.²⁵ A maioria dos nossos pacientes (72,3%) com auto-relato de LD tinha entre 30 e 49 anos de idade e era do sexo feminino (60,9%) o que corrobora com achado de estudo transversal realizado no Brasil¹⁷ e são consistentes com resultados de relevantes estudos prospectivos (SALSA, HOPS, EUROSIDA), onde LD esteve diretamente associada com o sexo feminino e idades mais avançadas.^{18,20} Lipodistrofia foi ainda percebida precocemente em mulheres do que em homens.²⁶

A probabilidade de ocorrência de LD foi maior nos indivíduos com menor renda familiar e ausência de alfabetização e parece paradoxal já que alterações da morfologia corporal costumam ser mais facilmente percebidas em indivíduos com melhor nível socioeconômico, com melhor acesso a informações do tratamento, implicando em melhor adesão a TARV.¹ Isso talvez possa ser explicado pela subjetividade da ferramenta empregada para detecção de LD. O auto- relato de LD pelos pacientes pode ter introduzido vieses já que pode estar relacionada com o nível educacional, contexto psicossocial, hábitos de vida e problemas médicos concorrentes.²⁷ Estudo prospectivo empregando auto-relato na percepção de



modificações corporais, com amostra semelhante a nossa, encontrou associação positiva com melhor nível de escolaridade.¹

A compreensão da etiologia da LD tem sido complicada pela dificuldade em se determinar a relação temporal entre diferentes aspectos da síndrome. As evidências disponíveis mostram que alterações metabólicas precedem a redistribuição de gordura. Entretanto não está claro se alterações metabólicas como a SM causa redistribuição de gordura ou se ao contrário redistribuição de gordura promove mudanças metabólicas.¹⁸ Partindo desse pressuposto decidimos investigar a associação entre SM e o desenvolvimento de LD em indivíduos em uso de HAART. A condição de ter SM na avaliação basal da coorte mesmo quando ajustada pelas outras co-variáveis permaneceu não significativa e consequentemente nossos dados não suportam a hipótese de que SM seria fator de risco para LD divergindo de diversos outros estudos onde LD foi mais frequente em pacientes com SM.²⁸⁻³⁰ Talvez essas diferenças tenham ocorrido pelo menor tamanho de nossa amostra e por heterogeneidade destas populações.

Carga viral detectável esteve diretamente associada à auto-relato de LD em nossos resultados o que vai de encontro aos resultados de relevante estudo de revisão sistemática que identificou baixa carga viral como fator de risco para síndrome de LD.¹⁸ Com relação aos níveis de células CD4, valores inferiores a 200 células/mm³ estiveram associados a aumento no risco de percepção de LD o que também vai de encontro com a maioria dos resultados de outros estudos.¹³ Poderíamos especular que a associação encontrada entre LD e baixos níveis de CD4 e carga viral não suprimida estariam relacionados a um status de doença não bem controlada e consequentemente a um papel da persistência do vírus.

Nossos achados devem ser interpretados com cautela devido às limitações do estudo, em particular pelo caráter subjetivo do auto-relato de LD. Finalmente nossos resultados sugerem que a probabilidade de ocorrência de LD parece estar aumentada em mulheres, indivíduos com baixa escolaridade e pobre controle do status imunológico e viral. Estudos prospectivos deverão ser realizados para validar o questionário utilizado para a detecção dessa desordem metabólica.

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. Santos CP, Felipe YX, Braga PE, Ramos D, Lima RO, Segurado AC. Self-perception of body changes in persons living with HIV/AIDS: prevalence and associated factors. *AIDS* 2005;19:S14–21.
2. Dhillon S. Tesamorelin: A review of its use in the management of HIV-Associated Lipodystrophy. *Drugs* 2011;71:1071–91.
3. Waters L, Nelson M. Long-term complications of antiretroviral therapy: lipoatrophy. Review article. *Int J Clin Pract* 2007; 61:999–1014.
4. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:51–8.
5. Garg A. Lipodystrophies: Genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1–13.
6. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Rouviere O, Bruno F, Avellaneda R. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO* study. *AIDS* 2000;14:37–49.
7. Luetkemeyer AF, Havlir DV, Currier, JS. Complications of HIV disease and antiretroviral therapy. *Top Antivir Med* 2011;19:58–68.
8. Van Wijk JPH, Cabezas MC. Hypertriglyceridemia, metabolic syndrome, and cardiovascular disease in HIV-infected patients: effects of antiretroviral therapy and adipose tissue distribution. *Int J Vasc Med* 2011; 2012:1–13.
9. Martínez E. Disorders of fat partitioning in treated HIV-infection. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25:415–27.



10. Valente AMM, Reis AF, Machado DM, Succì RCM, Chacra AR. Alterações Metabólicas da Síndrome Lipodistrófica do HIV. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49:871–81.
11. Deeks SG. HIV infection, Inflammation, Immunosenescence, and Aging. *Annu Rev Med* 2011;62:141–55.
12. Behrens GMN, Meyer-Olson D, Stoll M, Schmidt RE. Clinical impact of HIV-related lipodystrophy and metabolic abnormalities on cardiovascular disease. *AIDS* 2003;17:149–54.
13. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS* 2003;17:S141–48.
14. Tien PC, Grunfeld C. What is HIV-associated lipodystrophy? Defining fat distribution changes in HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:27–32.
15. Lichtenstein K, Balasubramanyam A, Sekhar R, Freedland E. HIV-associated adipose syndrome (HARS): definition, epidemiology and clinical impact. *AIDS Res Ther* 2007; 4:1–10.
16. Segatto AFM, Junior IFF, Santos VR, Alves KCP, Barbosa DA, Filho AMP, et al. Lipodystrophy in HIV/AIDS patients with different levels of physical activity while on antiretroviral therapy. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011; 44:420–4.
17. Diehl LA, Dias JR, Paes ACS, Thomazini MC, Garcia LR, Cinagawa E, et al. Prevalência da Lipodistrofia Associada ao HIV em Pacientes Ambulatoriais Brasileiros: Relação com Síndrome Metabólica e Fatores de Risco Cardiovascular. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52:658–67.
18. Shevitz A, Wanke CA, Falutz J, Kotler DP. Clinical perspective on HIV-associated lipodystrophy syndrome: an update. *AIDS* 2001;15:1917–30.
19. Carr A, Law M. An objective Lipodystrophy severity grading scale derived from the lipodystrophy case definition score. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:571–6.
20. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection EaToHBCiAATPI: Executive Summary of the 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). *JAMA* 2001;285:2486–97.



21. Gelenske T, Farias FA, Alencar XRA, Melo HR, Albuquerque MF, Carvalho EH, 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.
22. Jericó C, Knobel H, Montero M, Ordoñez-Llanos J, Guelar A, Gimeno JL, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients. *Diabetes Care* 2005;28:132–7.
23. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia and lipodystrophy – a 5-year cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:2050–6.
24. Haugaard SB. Toxic metabolic syndrome associated with HAART. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2006;2:429–45.
25. Garg A, Misra, A. Lipodystrophies: rare disorders causing metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004;33:305–31.
26. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Palella FJ Jr, et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001;15:1389–98.
27. Schwenk A. Methods of assessing body shape and composition in HIV-associated lipodystrophy. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:9–16.
28. Bonfanti P, Ricci E, Socio G, Zeme D, Carradori S, Penco G, et al. Metabolic syndrome: a real threat for HIV-positive patients? Results from the SIMONE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42:128–31.
29. Estrada V, Martínez-Larrad MT, González-Sánchez JL, De Villar NG, Zabena C, Fernández C, et al. Lipodystrophy and metabolic syndrome in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy. *Metabolism* 2006;55:940–5.
30. 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. *Diabetes Care* 2007;30:113–9.

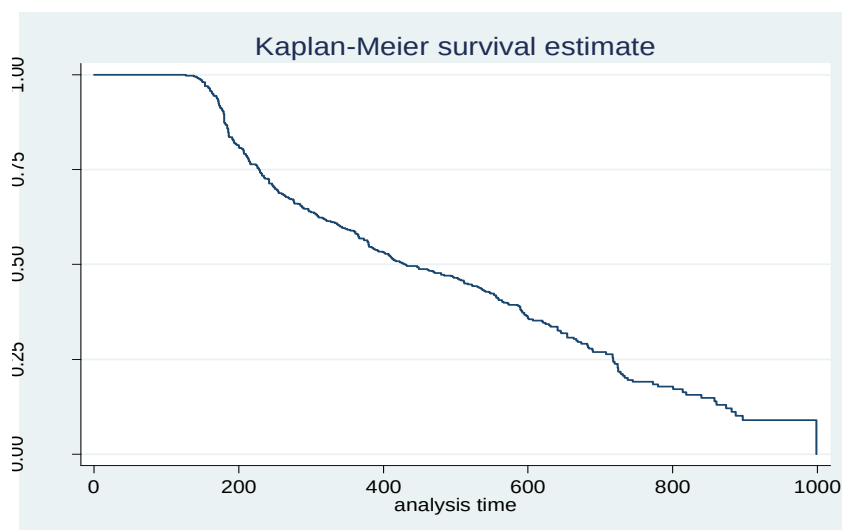


FIG. 1. Curva de sobrevida para ocorrência de LD

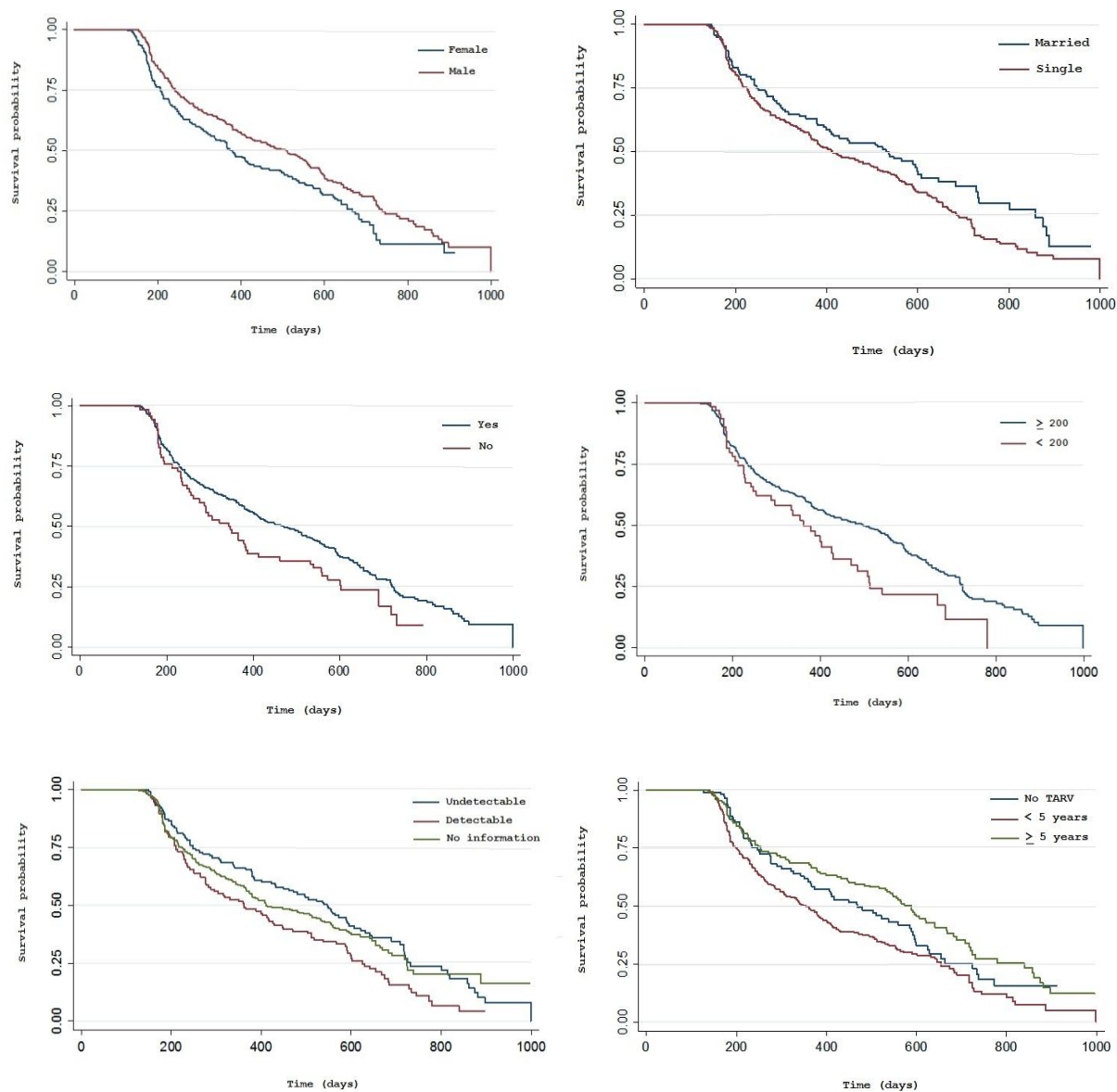


FIG. 2. Curva de sobrevida para variáveis com risco significativo na análise univariada

**Tabela 1** Análise univariada dos fatores sócio-demográficas e hábitos associados à lipodistrofia em uma coorte de pacientes vivendo com HIV-AIDS em Pernambuco, Brasil

Variáveis	Estimativa e teste de proporcionalidade do Hazard		
	Coefficiente Cox (IC(95%))	p-valor	Resíduos de Schoenfeld p-valor
Sócio-demográficas			
Sexo			
Masculino	1,0	-	
Feminino	1,31 (1,06 – 1,62)	0,014	0,4640
Faixa etária			
40 e mais	1,0	-	
18 a 39	0,98 (0,79 – 1,20)	0,822	0,8994
Raça			
Branca	1,0	-	
Não branca	1,09 (0,85 – 1,39)	0,490	0,2338
Estado civil			
Casado	1,0	-	
Solteiro	1,32 (1,02 – 1,70)	0,031	0,4961
Saber ler e escrever			
Sim	1,0	-	
Não	1,38 (1,04 – 1,84)	0,027	0,9642
Trabalha			
Sim	1,0	-	
Não	1,01 (0,80 – 1,28)	0,931	0,1972
Renda Familiar			
> 1 salário mínimo	1,0	-	
< 1 salário mínimo	1,22 (0,98 - 1,52)	0,071	0,0144
Hábitos			
Etilismo			
Não	1,0	-	
Sim	0,89 (0,72 – 1,11)	0,308	0,4511
Uso de drogas ilícitas			
Não	1,0	-	
Sim	1,11 (0,88 – 1,41)	0,390	0,2437

**Tabela 2** Análise univariada dos fatores clínicos e relacionados ao HIV associados à lipodistrofia em uma coorte de pacientes vivendo com HIV-AIDS em Pernambuco, Brasil

Variáveis	Estimativa e teste de proporcionalidade do Hazard		
	Coeficiente Cox (IC(95%))	p-valor	Resíduos de Schoenfeld p-valor
Clínicas			
Síndrome metabólica			
Não	1,0	-	0,6932
Sim	0,88 (0,70 – 1,11)	0,289	
Dislipidemia			
Não	1,0	-	0,0691
Sim	1,12 (0,75 – 1,68)	0,584	
HAS			
Não	1,0	-	0,3522
Sim	0,97 (0,77 – 1,20)	0,767	
Relacionados ao HIV			
TARV			
Não	1,0	-	0,5190
Sim	1,09 (0,84 – 1,41)	0,533	
Tempo de TARV			
Não	1,0	-	0,6139
< 5 anos	1,05 (0,81 – 1,39)	0,682	
≥ 5 anos	0,71 (0,53 – 0,97)	0,030	
CD4			
≥ 200	1,0	-	0,3660
< 200	1,50 (1,08 – 2,07)	0,015	
Carga viral			
Indetectável	1,0		0,3999
Detectável	1,46 (1,10 – 1,92)	0,009	
Sem informação	1,09 (0,84 – 1,40)	0,522	

**Tabela 3.** Análise multivariada dos fatores associados à lipodistrofia em uma coorte de pacientes vivendo com HIV_AIDS em Pernambuco, Brasil.

	Coefficiente Cox ((IC(95%))	p-valor
Síndrome metabólica		
Não	1,0	-
Sim	1,13 (0,89 – 1,43)	0,323
Sexo		
Masculino	1,0	-
Feminino	1,28 (1,01 – 1,60)	0,038
Ler e escrever		
Sim	1,0	-
Não	1,42 (1,03 – 1,96)	0,033
CD4		
≥ 200	1,0	-
< 200	1,40 (1,0 – 1,95)	0,053
Carga viral		
Indetectável	1,0	-
Detectável	1,42 (1,03 – 1,96)	0,033
Sem informação	1,01 (0,77 – 1,32)	0,955



5.2 ARTIGO ORIGINAL II[♦]

Probabilidade de síndrome metabólica em infectados com HIV/AIDS

Síndrome metabólica em HIV/AIDS

Araújo PSR^{a, c, †}, Miranda-Filho DB^b, Melo HRL^{b, c}, Albuquerque MFPM^{a, c}, Montarroyos UR^c, Ramos RCF^b, Silva AP^d, Ferraz EJ^a, Ximenes RAA^{b, c}

^a Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CPqAM) - Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ –PE), Recife, Pernambuco, Brasil.

^b Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Universidade de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

^c Pós-Graduação em Medicina Tropical - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

^d Hospital Correia Picanço – Secretaria Estadual de Saúde, Recife, Pernambuco, Brasil.

[†] Endereço para correspondência: Dr. Paulo Sérgio Ramos de Araújo, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/FIOCRUZ, Av. Moraes Rego, Campus da UFPE, Cidade Universitária, CEP: 50670-420. **Telefone:** (81) 2101-2500.

E-mail: psergio@cpqam.fiocruz.br

[♦]Artigo Original submetido para publicação e formatado de acordo com as normas do *AIDS Research and Human Retroviruses* - <http://journals.lww.com/aidsonline> (Anexo G)



Resumo

Objetivos: estudo de coorte prospectivo foi conduzido de julho/2007 a julho/2010 para estimar o tempo de ocorrência de Síndrome Metabólica (SM) em indivíduos vivendo com HIV/AIDS virgens e/ou em tratamento antiretroviral e avaliar fatores de risco. **Métodos:** SM foi definida pelos critérios do NCEP-ATPIII modificado (National cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) e caracterizada pela presença de três ou mais dos critérios: TG ≥ 150 mg/dL; HDL-c < 50 mg/dL em mulheres e < 40 mg/dL em homens; glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL ou diabetes; pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg ou uso de medicamentos anti-hipertensivos; circunferência abdominal ≥ 88 cm (mulheres) e ≥ 102 cm (homens). Em cada uma das quatro avaliações indivíduos responderam questionário padronizado, obtendo dados sócio-demográficos e históricos de drogas anti-retrovirais. Foram realizadas coletas de amostras de sangue para realização de glicemia de jejum, lipídeos, contagem de CD4 e carga viral. **Resultados:** Síndrome Metabólica apresentou incidência global de 24,5/100 pessoas/ano e esteve associada à TARV, ausência de atividade remunerada e em indivíduos sedentários ou que praticavam atividade física leve através do International Physical Activity Questionnaire, porém com níveis de significância limítrofes ao adotado no modelo. Indivíduos que não se consideraram brancos apresentaram efeito protetor para SM. **Conclusão:** SM em indivíduos vivendo com HIV/AIDS parece estar associada ao uso de TARV e ainda a condição de inatividade física. Nós sugerimos que SM seja investigada sistematicamente a intervalos regulares.

Keywords: HIV, Metabolic Syndrome X



Introdução

Desde a sua introdução na metade da década de 1990, terapia anti-retroviral (TARV) tem levado a uma expressiva redução na mortalidade de indivíduos vivendo com infecção por HIV/AIDS, modificando expectativa de vida.¹ Em contrapartida tem-se observado anormalidades metabólicas como dislipidemia, resistência insulínica e lipodistrofia além do aumento de risco de doença cardiovascular nessa população.

Síndrome metabólica (SM) vem sendo descrita na literatura médica como um grupo de fatores de risco para doença cardiovascular tais como hipertrigliceridemia, redução de lipoproteínas de baixa densidade (HDL), hipertensão arterial, resistência insulínica e obesidade abdominal.² Sua prevalência global na população adulta dos EUA tem sido estimada em 24%.³ Na população de indivíduos vivendo com HIV/AIDS e recebendo HAART, tem variado de acordo com os critérios empregados e população estudada, variando de 7,1%% a 40%.^{4,5-8}

Essas condições têm sido relacionadas à duração da infecção pelo HIV, emprego de TARV e seu efeito cumulativo, acarretando conseqüências inevitáveis em longo prazo.⁹ Estudo prospectivo avaliou a prevalência de SM em mais de 33.000 indivíduos incluídos no D:A:D (The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs) que foram acompanhados de 2000 a 2007 e encontrou progressão de prevalência de SM de 19,4% para 41,6% ao final dos seis anos do estudo.¹⁰ Aumento na expectativa de vida após o HAART pode em parte estar contribuindo para elevação na prevalência de SM em pessoas de idades mais elevadas.¹¹

A proposta desta análise foi de estudar através de coorte prospectiva, a ocorrência de SM em indivíduos vivendo com HIV/AIDS virgens e/ou em TARV assim como os fatores de risco associados, empregando os critérios do NCEP-ATPIII modificado.

Material e Métodos

Nós conduzimos um estudo de coorte prospectivo de julho de 2007 à julho de 2010 nos ambulatorios dos Serviços de Doenças Infecciosas do Hospital Universitário Oswaldo Cruz e Hospital Correia Picanço da Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco.



Para definição de SM empregou-se os critérios do NCEP-ATPIII modificado (National cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) ¹² sendo considerada SM a presença de três ou mais dos critérios: TG $\geq$ 150 mg/dL; HDL-c $<$ 50 mg/dL em mulheres e $<$ 40 mg/dL em homens; glicemia de jejum $\geq$ 100 mg/dL ou diabetes; pressão arterial $\geq$ 130/85 mmHg ou uso de medicamentos anti-hipertensivos; circunferência abdominal $\geq$ 88 cm em mulheres e $\geq$ 102 cm em homens.

Todos os indivíduos elegíveis foram esclarecidos sobre o estudo e só após concordância, foram incluídos. Pacientes eram excluídos se apresentassem qualquer doença relacionada à AIDS nos três meses prévios, se tivessem tomado corticóide e ou anabolizantes durante os seis meses prévios, se tivessem história de Síndrome de Cushing, história familiar de LD, doença renal ou hepática crônicas ou linfoma/câncer em atividade.

Em cada avaliação os indivíduos responderam a um questionário padronizado, onde se obteve dados sócio-demográficos, clínicos, histórico de drogas anti-retrovirais, confirmado através da análise de prontuários e avaliação de prática de atividade física através de questionário validado (IPAQ). ¹³ A pressão arterial foi determinada no membro superior direito após repouso de cinco minutos com o paciente sentado e utilizando-se esfigmomanômetro de coluna de mercúrio; medida da cintura abdominal foi realizada na cicatriz umbilical.

Amostras de sangue foram coletadas após 12 horas de jejum para contagem de células CD4 (Becton Dickinson – FACS Calibur citômetro de fluxo a cores), a carga viral quantitativa para o HIV (método colorimétrico enzimático – Cobas Integra 400 II, Roche Diagnostics), colesterol total, HDL-c, triglicérides e glicemia de jejum (método enzimático, Cobas Mira – Roche), realizados nos laboratórios das instituições envolvidas. LDL-c foi calculado indiretamente pela fórmula 15 de Friedewald.

O tamanho da amostra foi calculado com base nos seguintes parâmetros: erro alfa de 5%, poder de amostra de 80% (erro beta=20%), frequência do desfecho (SM) entre expostos (HAART) e não-expostos (sem HAART) de respectivamente, 32% e 18%, de acordo com o estudo de Currier et al. ¹⁴ O tamanho da amostra foi então estimado em 163 indivíduos em cada grupo.



O estimador de *Kaplan-Meier* foi utilizado para estimar a probabilidade de sobrevida e a mediana de tempo de sobrevida para o aparecimento de síndrome metabólica. O teste de log-rank foi utilizado para comparar as curvas de sobrevida acumulada entre os grupos. O modelo de regressão semi-paramétrico de Cox foi utilizado para determinar o *Hazard Ratio* para o aparecimento de síndrome metabólica, ajustando pelos fatores de confusão. A proporcionalidade do HR foi verificada através de teste analítico e graficamente com a análise de resíduos de Schoenfeld.

Dados obtidos dos questionários e ficha de coleta foram digitados em banco de dados gerenciado por um programa específico para grandes bases de dados: SQL Server 2000 (Microsoft), using GeneXus software (version 7.5), tendo sido empregada dupla digitação e validação dos dados através do Validate. Análise estatística foi realizada através da versão 8 do pacote estatístico STATA corp., College Station, Texas, USA).

Esse estudo faz parte do projeto “Investigação prospectiva sobre lipodistrofia e alterações metabólicas (síndrome metabólica e perda de massa óssea) como efeito da terapia anti-retroviral em adultos, adolescentes e crianças com HIV/AIDS no estado de Pernambuco com avaliação não invasiva”. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Pernambuco, processo número: 127/2006.

Resultados

Características gerais da coorte

Durante o período estudado, 582/2391 indivíduos (24,3%) foram arrolados por terem sido avaliados em quatro diferentes oportunidades, conforme previamente estabelecido, com tempo médio de seis meses entre elas. Pacientes foram excluídos se apresentassem qualquer doença relacionada à AIDS nos últimos três meses, se tivessem tomado corticóide e ou anabolizantes durante os últimos seis meses, se tivessem história de Síndrome de Cushing, história familiar de LD, doença renal ou hepática crônicas ou linfoma/câncer em atividade.¹⁵ Cento e vinte e seis indivíduos foram excluídos do estudo, por terem referido no momento da inclusão doença renal



e/ou hepática crônica e tuberculose nos quatro meses anteriores a admissão no estudo.

A média de idade foi de 39 anos (*d.p.* 9 anos), a maioria do sexo masculino (58,2%) e 70,9% se consideraram pretos e pardos. Predominaram os solteiros (65,6%) e no que se refere ao nível de escolaridade, 43,9% dos pesquisados tinham o ensino fundamental completo ou incompleto e 11,3% eram analfabetos. A maioria (71,1%) afirmou não estar trabalhando. Quanto à renda familiar, 36,3% recebia menos de um salário mínimo e 23,1% apenas um salário mínimo.

Sobrevida e fatores associados com síndrome metabólica

A figura 1 mostra a curva de *Kaplan-Meier* geral para o aparecimento da SM e a figura 2 às curvas para as variáveis categóricas que apresentaram uma associação com SM na análise univariada. O tempo médio de permanência na coorte foi de aproximadamente 523 dias (1,4 anos), sendo tempo mínimo e máximo de 127 e 999 dias. A densidade de incidência de SM foi de 24,5 casos/100 pacientes/ano. A mediana da sobrevida (P25; P75) foi de 746 dias, aproximadamente dois anos (563; 894).

As tabelas 1 e 2 apresentam a análise univariada do *Modelo de Cox*. A variável idade e sexo não apresentaram uma associação estatisticamente significativa com SM diferentemente de raça, onde não ser branco apresentou-se como um fator de proteção. Quanto às variáveis relacionadas à condição socioeconômica do paciente, apenas trabalho apresentou uma associação estatisticamente significativa, não ter trabalho remunerado constituiu-se em um fator de risco. No que se refere aos hábitos, tabagismo e uso de drogas ilícitas não se mostraram associadas à SM. Pacientes com níveis leves de atividade ou sedentários tiveram um maior risco de desenvolver SM quando comparados aos pacientes com nível moderado ou intenso de atividade física. Com relação às variáveis metabólicas, lipodistrofia no início da coorte não se mostrou associada ao desenvolvimento de SM e sobrepeso ou obesidade aumentaram o risco do seu aparecimento (tabela 2).

Das variáveis relacionadas ao HIV, uso, tempo e esquema atual de TARV apresentaram associação com SM com valores de *p* limítrofes. Não houve associação estatisticamente significativa com o tempo de infecção pelo HIV, níveis



de CD4 e carga viral do paciente. Para todas as variáveis analisadas observou-se a proporcionalidade do Hazard ratio (figura 2). Na análise multivariada, a condição de uso de TARV, não ter atividade remunerada e grau de atividade física leve ou sedentária, representaram um maior risco para o desenvolvimento de SM, porém com níveis de significância próximos ao ponto de corte. A raça não branca revelou-se como um fator de proteção para SM (Tabela 3).

Discussão

Nosso estudo encontrou densidade de incidência de SM foi de 24,5 casos/100 pacientes/ano, empregando os critérios do NCEP ATP-III modificado. A mediana do tempo de sobrevida (registro de SM) foi de aproximadamente 24 meses (2 anos). Síndrome metabólica mostrou-se associada ao uso de TARV, ausência de atividade remunerada e sedentarismo ou prática de atividade física leve (mensuradas através do International Physical Activity Questionnaire), porém todos com níveis de significância limítrofes. Indivíduos brancos apresentaram efeito protetor da HAART.

Palácios et al ¹⁶ (2007), encontraram em estudo prospectivo, prevalência de SM de 16,6 e 25% em pacientes infectados por HIV virgens e após 1 ano de TARV, respectivamente. A incidência de SM foi 14/100 pacientes/ano. Wand et al ¹⁷ em estudo prospectivo de 3 anos encontraram prevalência na avaliação basal de 8,5% e incidência de 12/100 pacientes/ano. Bergersen ¹⁸ encontrou prevalência de SM de 15% em pacientes tratados com HAART, 2% em pacientes virgens de TARV e 2% em grupo controle de indivíduos soronegativos para HIV. Johnsen et al ¹⁹ encontraram prevalência de 31 e 4% em indivíduos infectados por HIV e pacientes saudáveis respectivamente. Estudo realizado no Brasil encontrou prevalência de 38,2% de SM em indivíduos em uso de TARV há menos de um ano. ²⁰

Até então os estudos publicados têm explorado dados de prevalência e incidência, no entanto poucos são os que se utilizam de análise de sobrevida com relação ao tempo de ocorrência de síndrome metabólica.

Síndrome metabólica tem sido assumida como sendo uma condição mais comum em indivíduos infectados por HIV devido ao verdadeiro aumento dos componentes da SM como um aumento dos níveis de glicose plasmática e diabetes, aumento dos níveis de lipídeos, aumento da obesidade central e aumento das taxas



de hipertensão da era pré-HAART para a era HAART em indivíduos avaliados durante essas duas eras da terapia antirretroviral.^{21, 22} Entretanto Mondy et al²³ em estudo prospectivo para avaliar fatores de risco para SM, não encontraram diferença nas prevalências entre indivíduos infectados e não infectados por HIV e comentam que fatores de risco tradicionais podem ter um papel mais significativo no desenvolvimento da SM que os fatores associados ao tratamento da infecção pelo HIV. Jericó et al²⁴ também não encontraram diferenças nas prevalências entre infectados e não infectados pelo HIV. Outros autores sugerem que o aumento da prevalência de SM entre indivíduos infectados por HIV poderia ser um reflexo da explosão epidêmica de obesidade que um efeito predominante. Nosso estudo mostrou associação entre SM e uso de TARV, porém com nível de significância limítrofe. Nós acreditamos que isso possa ter ocorrido pelo fato de podermos ter incluído no início do acompanhamento da coorte, pacientes que tivessem um ou dois dos critérios de SM e esses critérios possam também ter estado relacionados ao uso de TARV.

SM esteve ainda associada a indivíduos sedentários ou que praticavam atividade física leve mensurada através do *International Physical Activity Questionnaire*¹³ o que corrobora os achados de estudos que demonstraram efeitos positivos no manuseio de complicações metabólicas em indivíduos infectados por HIV que realizavam exercícios de resistência e treinos aeróbicos. Entre os benefícios metabólicos estão redução da pressão arterial, melhora da força e resistência, redução dos níveis de colesterol e aumento da sensibilidade a insulina.²⁵ Em estudo randomizado, pacientes foram acompanhados por seis meses e os dados demonstraram que modificações intensivas no estilo de vida, melhoraram significativamente índices de risco cardiovascular em pacientes infectados com HIV em TARV e com SM.²⁶

Agradecimentos

O Ministério da Saúde e UNESCO financiaram o estudo, mas não houve qualquer interferência nas etapas de coleta, análise e interpretação dos dados; assim como na redação e decisão de submeter o manuscrito para publicação. Agradecemos aos pacientes e todos os profissionais envolvidos no estudo.



Referências

1. Palella FJJr, Delaney KM, Moorman AC, *et al.*: Declining Morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338:853-860.
2. Expert panel on detection EaToHBCiA: Executive summary of the third report of the National, cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection evaluation, and treatment of high cholesterol in adults (Adult treatment III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
3. Ford ES, Giles WH: Prevalence of the Metabolic Syndrome among US Adults. *JAMA* 2002;287:356-359.
4. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D and 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. *Diabetes Care*, 2007;30:113-119.
5. De Socio GVL, Parruti G, Quirino T, *et al.*: Identifying HIV patients with an unfavorable cardiovascular risk profile in the clinical practice: Results from the SIMONE study. *J Infect* 2008; 57:33-40.
6. Saint Martin L, Pasquier E, Roudaut N, *et al.*: Metabolic syndrome: A major risk factor for atherosclerosis in HIV-infected patients (SHIVA study). *Presse Med* 2008; 37:579-584.
7. Bruno R, Garraruso C, Sachi P, *et al.*: High prevalence of metabolic syndrome among hiv-infected patients: link with the cardiovascular risk. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:363-365.
8. 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.
9. Jevtovic´ Dj, Dragovic´ G, Salemovic´ D, Ranin J and Djurkovic´-Djakovic O.: The metabolic syndrome, an epidemic among HIV-infected patients on HAART. *Biomed Pharmacother* 2009;63:337-342.



10. Worm SW, Friss-Moller N, Bruyand M, *et al.*: High Prevalence of the metabolic syndrome in HIV-infected patients: impact of different definitions of the metabolic syndrome. *AIDS* 2010; 24:427-435.
11. Adeyemi O, Rezai K, Bahk M, Badri S and Thomas-Gossain N.: Metabolic Syndrome in Older HIV-Infected Patients: Data from the CORE50 Cohort. *AIDS Patient Care and STDs* 2008; 22:941-945.
12. 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: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol* 2005;4:198-203.
13. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, *et al.*: Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fís Saúde* 2001;6:5-12.
14. Currier JS, Kendall MA, Henry WK, *et al.*: Progression of Carotid artery intima-media thickening in HIV-infected and uninfected adults. *AIDS* 2007; 21:1137-1145.
15. Jericó C, Knobel H, Montero M, *et al.*: Metabolic syndrome among HIV-Infected Patients. *Diabetes Care*, 2005; 28:132-137.
16. Palacios R, Santos J, González M, Ruiz J and Márques M.: Incidence and prevalence of the metabolic syndrome in a cohort of naive HIV-infected patients: prospective analysis at 48 weeks of highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2007; 18:507-508.
17. Wand H, Calmy A, Carey D, *et al.*: Metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus after initiation of antiretroviral therapy in HIV infection. *AIDS* 2007; 21:2445-2453.
18. Bergersen BM, Schumacher A, Sandvik L, Brunn JN and Birkeland K.: Important differences in components of the metabolic syndrome between HIV-patients with and without highly active antiretroviral therapy and healthy controls. *Scand J Infect Dis* 2006; 38:682-689.
19. Johnsen S, Dolan SE, Fitch KV, *et al.*: Carotid intimal medial thickness in human immunodeficiency virus-infected women: Effects of protease inhibitor use, cardiac risk factors, and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4916-24.



20. Troian MC, Castilhos C, Castilhos M and Bialeski N.: Metabolic syndrome and dyslipidemia prevalence in HIV-positive patients in antiretroviral therapy use. J bras med 2005; 89:31-34.
21. Jones CY.: Metabolic syndrome in HIV-infected patients: no different than the general population? Clin Infect Dis 2007; 44:735-738.
22. Bonfanti P, Giannattasio C, Ricci E, *et al.*: HIV and metabolic syndrome. A Comparison with the general population. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 45:426-431.
23. 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.
24. Amorosa V, Synnestvedt M, Gross R, *et al.*: A tale of 2 epidemics: the intersection between obesity and HIV infection in Philadelphia. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;39:557-561.
25. Feigenbaum K and Longstaff L.: Management of the metabolic syndrome in patients with human immunodeficiency virus. Diabetes Educ. 2010;36:457-464.
26. Fitch KV, Anderson EJ, Hubbard JL, *et al.*: Effects of a lifestyle modification program in HIV-infected patients with the metabolic syndrome. AIDS 2006; 20:1843-1850.



Tabela 1. Análise univariada dos fatores sócio-demográficas e hábitos associados à síndrome metabólica em uma coorte de pacientes vivendo com HIV/AIDS em Pernambuco, Brasil

Variáveis	Estimativa e teste de proporcionalidade do Hazard		
	Hazard ratio ((IC(95%))	p-valor	Resíduos de Schoenfeld p-valor
Sócio-demográficas			
Sexo			
Feminino	1,0	-	0,767
Masculino	0,98 (071 – 1,34)	0,887	
Faixa etária			
18 a 39	1,0	-	0,977
40 e mais	1,13 (0,83 – 1,55)	0,428	
Raça			
Branca	1,0	-	0,324
Não branca	0,66 (0,47 – 0,92)	0,015	
Estado civil			
Casado	1,0	-	0,544
Solteiro	0,86 (0,61 – 1,22)	0,411	
Saber ler e escrever			
Sim	1,0	-	0,373
Não	1,21 (0,76 – 1,92)	0,413	
Escolaridade			
Analfabeto	1,0	-	0,875
De 1 a 9 anos	0,74 (0,45 – 1,21)	0,233	
10 anos e mais	0,84 (0,51 – 1,38)	0,502	
Trabalha			
Sim	1,0	-	0,923
Não	1,51 (1,04 – 2,19)	0,030	
Renda Familiar			
> 1 salário mínimo	1,0	-	0,110
1 salário mínimo	1,13 (0,76 – 1,68)	0,534	
< 1 salário mínimo	1,07 (0,74 – 1,55)	0,715	
Hábitos			
Etilismo			
Abstêmio	1,0	-	0,510
Bebedor leve	0,84 (0,60 – 1,18)	0,317	
Bebedor pesado	0,37 (0,19 – 0,73)	0,004	
Tabagismo			
Não fuma	1,0	-	0,281
Ex-fumante	1,16 (0,82 – 1,65)	0,390	
Fumante	0,74 (0,49 – 1,13)	0,167	
Uso de drogas ilícitas			
Não	1,0	-	0,905
Sim	0,91 (0,64 – 1,30)	0,601	
IPAQ			
Moderada/Intensa	1,0	-	0,631
Sedentário/leve	1,37 (1,00 – 1,88)	0,053	



Tabela 2. Análise univariada dos fatores clínicos e relacionados ao HIV associados à síndrome metabólica em uma coorte de pacientes vivendo com HIV/AIDS em Pernambuco, Brasil

Variáveis	Estimativa e teste de proporcionalidade do Hazard		
	Hazard ratio ((IC(95%))	p-valor	Resíduos de Schoenfeld p-valor
Clínicas			
Lipodistrofia			
Não	1,0	-	0,058
Sim	1,24 (0,84 – 1,83)	0,271	
IMC			
Desnutrição	1,0	-	0,591
Normal	1,70 (0,83 – 3,50)	0,149	
Sobrepeso/Obeso	2,35 (1,12 – 4,95)	0,024	
Relacionadas ao HIV			
TARV			
Não	1,0	-	0,603
Sim	1,71 (0,97 – 3,01)	0,064	
Tempo de TARV			
Não	1,0	-	0,476
< 5 anos	1,55 (0,88 – 2,75)	0,130	
≥ 5 anos	1,67 (0,94 – 2,97)	0,080	
Esquema atual TARV			
Não	1,0	-	0,204
< 5 anos	1,63 (0,93 – 2,84)	0,087	
≥ 5 anos	1,57 (0,85 – 2,91)	0,153	
Tempo HIV			
Até 1 ano	1,0	-	0,900
De 1 a 5 anos	0,76 (0,50 – 1,15)	0,197	
> 5 anos	0,83 (0,55 – 1,24)	0,356	
CD4			
≥ 200	1,0	-	0,767
< 200	1,24 (0,72 – 2,14)	0,429	
Carga viral			
Indetectável	1,0	-	0,162
Detectável	1,04 (0,69 – 1,57)	0,844	
Sem informação	1,26 (0,87 – 1,81)	0,220	



Tabela 3. Análise multivariada dos fatores associados à síndrome metabólica em uma coorte de pacientes vivendo com HIV/AIDS em Pernambuco, Brasil

	<i>Hazard ratio (IC(95%))</i>	<i>p-valor</i>
TARV		
Não	1,0	-
Sim	1,49 (0,86 – 2,61)	0,154
Trabalho		
Sim	1,0	-
Não	1,40 (0,96 – 2,04)	0,081
Raça		
Branca	1,0	-
Não branca	0,64 (0,45 – 0,90)	0,009
IPAQ		
Moderada/Intensa	1,0	-
Sedentário/leve	1,30 (0,94 – 1,79)	0,109

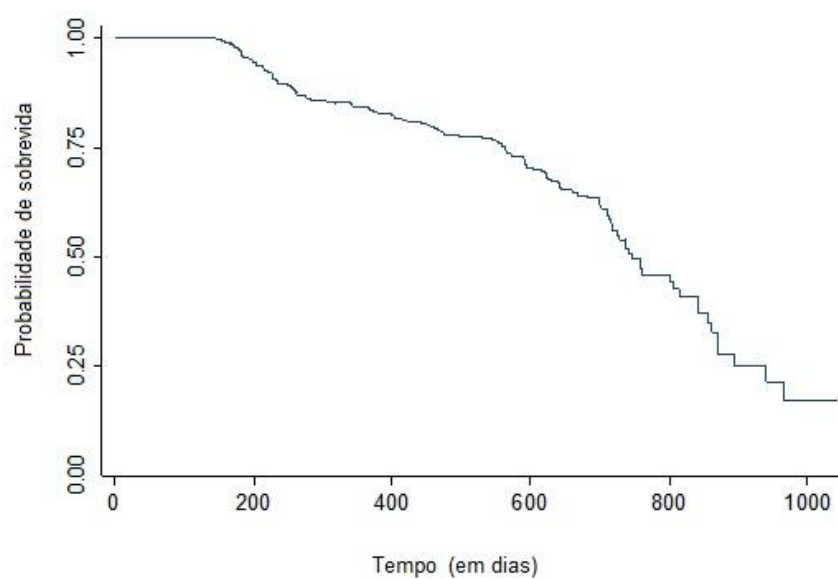


FIG.1. Curva de sobrevida para ocorrência de SM

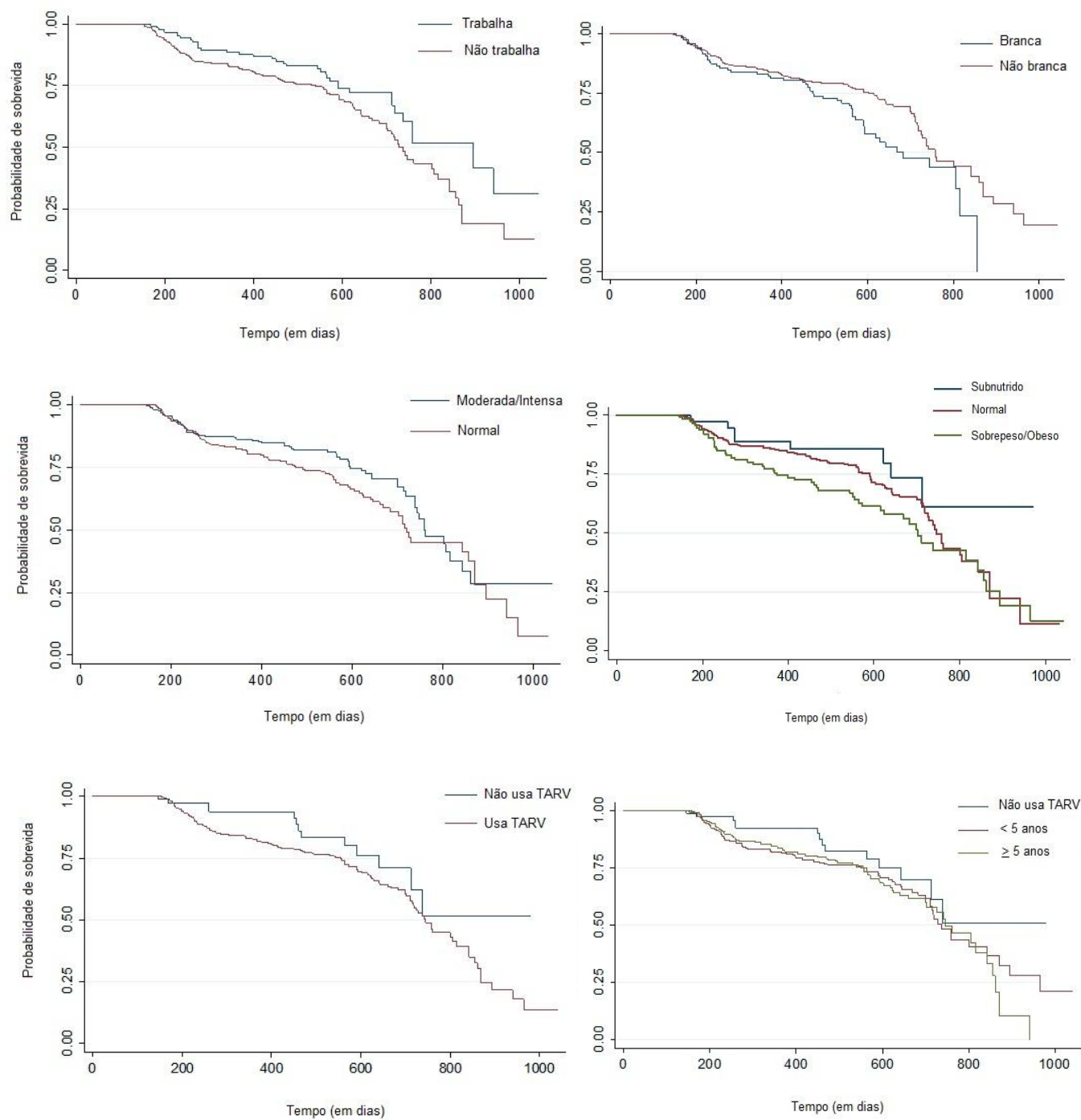


FIG. 2. Curva de sobrevida para as variáveis com risco significativo na análise univariada



CONCLUSÃO DA TESE



Os resultados obtidos nas condições deste estudo permitem concluir que:

- Síndrome metabólica esteve associada à TARV, ausência de atividade profissional remunerada e em indivíduos sedentários ou que praticavam atividade física leve e, não houve associação entre indivíduos com Síndrome metabólica e TARV e o desenvolvimento de lipodistrofia durante o estudo;
- Síndrome metabólica esteve associada à TARV e tempo de exposição à TARV maior que cinco anos;
- LD esteve associada a pacientes do sexo feminino, com baixo grau de escolaridade, níveis de CD4 menor que 200 células e carga viral detectável e não houve associação entre uso de TARV e o desenvolvimento de LD;
- SM apresentou incidência global de 24,5 ocorrências para cada 100 indivíduos/ano e LD apresentou incidência global de 16,5 ocorrências por 1000 pessoas/dia.



REFERÊNCIAS TESE*

* ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023: informação e documentação – referências – elaboração**. Rio de Janeiro, 2002.



ADDY, C. L. et al. A Hypoadiponectinemia Is Associated with Insulin Resistance, Hypertriglyceridemia, and Fat Redistribution in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients Treated with Highly Active Antiretroviral Therapy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Philadelphia, v.88, n.2, p.627-636, 2003.

ARAÚJO, P. S. R. et al. Antiretroviral treatment for HIV infection/AIDS and the risk of developing hyperglycemia and hyperlipidaemia. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v.49, n.2, p.73-78, 2007.

ARIYOTHA, N. et al. Cigarette smoking and its relation to pulmonary tuberculosis in adults. **Southeast Asian Journal of Tropical Medicine & Public Health**, Bangkok, v.35, n.1, p.219-227, 2004.

BARBARO, G.; BARBARINI, G. Highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome and cardiovascular risk. **Chemotherapy**, Basel, v.52, n.4, p.161-165, 2006.

BARBARO, G. Highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: pathogenesis and cardiovascular risk. **American Journal of Therapeutics**, Philadelphia, v.13, n.3, p.248-260, 2006.

BEHRENS, G. M. N. et al. Clinical impact of HIV-related lipodystrophy and metabolic abnormalities on cardiovascular disease. **AIDS**, London, v.17, (suppl 1), p.149-154, 2003.

BERGERSEN, B. M. et al. Important differences in components of the metabolic syndrome between HIV-patients with and without highly active antiretroviral therapy and healthy controls. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, London, v.38, n.8, p.682-689, 2006.

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.

BRUNO, R. et al. High Prevalence of Metabolic Syndrome Among HIV-Infected Patients: Link With the Cardiovascular Risk. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Philadelphia, v.31, n.3, p.363-365, 2002.



CALZA, L.; MANFREDI, R.; CHIODO, F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, USA, v.53, n.1, p.10-14, 2004.

CARR, A. et al. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. **AIDS**, London, v.14, n.3, p.25-32, 2000.

CARR, A. et al. HIV protease inhibitor substitution in patients with lipodystrophy: a randomized, controlled, open-label, multicentre study. **AIDS**, London, v.15, n.14, p.1811-1822, 2001.

CARR, A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. **AIDS**, London, v.17 (suppl1), p.141-148, 2003.

CARR, A.; LAW, M. An Objective Lipodystrophy Severity Grading Scale Derived From the Lipodystrophy Case Definition Score. **AIDS**, London, v.33, n.5, p.571-576, 2003.

CURRIER, J. S. et al. Progression of Carotid artery intima-media thickening in HIV-infected and uninfected adults. **AIDS**, London, v.21, n.9, p.1137-1145, 2007.

De SOCIO, G. V. L. et al. Identifying HIV patients with an unfavorable cardiovascular risk profile in the clinical practice: Results from the SIMONE study. **Journal of Infection**, Sheffield, v.57, n.1, p.33-40, 2008.

DIEHL, L. A. et al. Prevalência da Lipodistrofia Associada ao HIV em Pacientes Ambulatoriais Brasileiros: Relação com Síndrome Metabólica e Fatores de Risco Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v.52, n.4, p.658-667, 2008.

ESTRADA, V. et al. Lipodystrophy and metabolic syndrome in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy. **Metabolism Clinical and Experimental**, Philadelphia, v.55, n.7, p. 940-945, 2006.

FISAC, C. et al. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. **AIDS**, London, v.19, n.9, p.917-925, 2005.

FITCH, K. V. et al. Effects of a lifestyle modification program in HIV-infected patients with the metabolic syndrome. **AIDS**, London, v.20, n.14, p.1843-1850, 2006.



FORD, E. S.; GILES, W. H.; MOKDAD, A. H. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. **Diabetes Care**, Alexandria, v.27, n.10, p.2444-2449, 2004.

FORD, E. S. Prevalence of the Metabolic Syndrome Definid by the International Diabetes Federation Among Adults in the U.S. **Diabetes Care**, Alexandria, v.28, n.11, p. 2745-2749, 2005.

FREIDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, United States, v. 18, p. 499-502, 1972.

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

GAZZARUSO, C. et al. Hypertension among HIV patients: prevalence and relationship to insulin resistance and metabolic syndrome. **Journal of Hypertension**, Milan, v.21, n.7, p.1377-1382, 2003.

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.

GHARAKHANIAN, S.; BOCCARA, F.; CAPEAU, J. Statins in HIV-associated lipodystrophy and metabolic syndrome: is there a missing link? **AIDS**, London, v.20, n.7, p.1061-1063, 2006.

GUALLAR, J. P. et al. Differential gene expression indicates that “buffalo hump” is a distinct adipose tissue disturbance in HIV-1-associated lipodystrophy. **AIDS**, London, v.22, n.5, p.575-584, 2008.

GUIMARÃES, M. M. M. et al. Distribuição da Gordura Corporal e Perfil Lipídico e Glicêmico de Pacientes Infectados Pelo HIV. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v.51, n.1, p.42-51, 2007.

HEATH, K. V. et al. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. **AIDS**, London, v.15, n.2, p.231-239, 2001.



HEISER, C. R.; BARRETT, J. T. Early intervention for metabolic complications of HIV. A healthy lifestyle and treatment early on may prevent complications down the road. **Positively Aware**, Espanha, v.17, n.2, p.35-41, 2006.

HUANG, J. S. et al. Increased abdominal visceral fat is associated with reduced bone density in HIV-infected men with lipodystrophy. **AIDS**, London, v.15, n.8, p.975-982, 2001.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Censo demográfico 2010. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/censos>>, Acesso em: 12 de out. 2011.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome**. 2011. Disponível em:<[http:// www.idf.org](http://www.idf.org)> Acesso em 12 de out 2011.

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**, Philadelphia, v.43, n.4, p.458-66, 2006.

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

JOHNSEN, S. et al. Carotid Intimal Medial Thickness in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women: Effects of Protease Inhibitor Use, Cardiac Risk Factors, and the Metabolic Syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Philadelphia, v.91, n.12, p.1-13, 2006.

LEE, J. H. et al. Recombinant Methionyl Human Leptin Therapy in Replacement Doses Improves Insulin Resistance and Metabolic Profile in Patients with Lipoatrophy and Metabolic Syndrome Induced by the Highly Active Antiretroviral Therapy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Philadelphia, v.91, n.7, p.2605-2611, 2006.

LICHTENSTEIN, K. A. et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. **AIDS**, London, 2001, v.15, n.11, p.1389-1398, 2001.

LICHTENSTEIN, K. A. et al. HIV-associated adipose redistribution syndrome (HARS): definition, epidemiology and clinical impact. **AIDS Research and Therapy**, London, v.4, n.16, p.1-10, 2007.



MATSUDO, S. et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, Rio Grande do Sul, v.6, n.2, p.5-12, 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Gerência Técnica do Programa de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. Brasília, DF, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Gerência Técnica do Programa de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. Brasília, DF, 2011.

MILINKOVIC, A.; MARTINEZ, E. Current Perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, USA, v.56, n.1, p.6-9, 2005.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III – ATP III). **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v.285, n.19, p.2486-2497, 2001.

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

SAINT-MARC, T. et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. **AIDS**, London, v.13, n.13, p.1659-67, 1999.

SANTOS, C. P. et al. Self-perception of body changes in persons living with HIV/AIDS: prevalence and associated factors. **AIDS**, London, v.19 (suppl 4), p.14-21, 2005.

SATTLER, F. R. et al. Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy. **AIDS**, London, v.15, n.15, p.2001-2010, 2001.

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO. **Informações em saúde**. Boletim Informativo, Recife, 2009.



SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO. **Programa Estadual de DST/AIDS**. Boletim Informativo, Recife, jul/2011,

SHEVITZ, A. et al. Clinical perspective on HIV-associated lipodystrophy syndrome: an update. **AIDS**, v.15, n.15, p. 1917-1930, 2001.

SUTINEN, J. et al. Increased fat accumulation in the liver in HIV-infected patients with antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. **AIDS**, London, v.16, n.16, p.2183-2193, 2002.

TEIXEIRA, M. G. J.; ISSA, A.; SOARES, V. E. Dislipidemia Associada à Terapia Anti-Retroviral em Pacientes com AIDS. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio de Janeiro**, Rio de Janeiro, v.18, n.6, p.542-546, 2005

TIEN, P. C.; GRUNFELD, C. What is HIV-associated lipodystrophy? Defining fat distribution changes in HIV infection. **Current Opinion Infectious Diseases**, London, v.17, n.1, p.27-32, 2004.

TROIAN, M. C. et al. Prevalência de síndrome metabólica e dislipidemia em pacientes HIV-positivos em uso de terapia anti-retroviral. **Jornal Brasileiro de Medicina**, Rio de Janeiro, v.89, n.3, p.31-34, 2005.

UNAIDS. **Joint United Nations Programme on HIV/AIDS**. 2010. Disponível em: <<http://www.unaids.org/en/dataanalysis/epidemiology>>. Acesso em: 12 de out 2011.

VACANTI, L. J. et al. Síndrome metabólica secundária. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, São Paulo, v.14, n.4, p.636-644, 2004

WARNICK, G. R.; BENDERSON, J. M.; ALBERS, J. J. Dextran sulfate precipitation procedure for quantification of high density lipoprotein. **Clinical Chemistry**, United States, v. 28, n.2, p.1379-1388, 1982.

WATERS, L.; NELSON, M. Long-term complications of antiretroviral therapy: lipodystrophy. **International Journal of Clinical Practice**, v.61, n.6, p.999-1014, 2007.

ZAERA, M. G. et al. Mitochondrial involvement in antiretroviral therapy-related lipodystrophy. **AIDS**, London, v.15, n.13, p.1643-1651, 2001.



APÊNDICES



APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E 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 2008.

Assinatura do paciente ou responsável

Demócrito de Barros Miranda Filho
Coordenador da Pesquisa

Primeira Testemunha

Segunda Testemunha



APÊNDICE B

Versão do artigo 1 em inglês submetida a revista: Journal of Infection

TIME TO ONSET OF LIPODYSTROPHY IN A PROSPECTIVE COHORT STUDY OF PATIENTS LIVING WITH HIV/AIDS AND METABOLIC SYNDROME

LIPODYSTROPHY IN INDIVIDUALS LIVING WITH HIV/AIDS

Araújo PSR ^{a, c, †}, Miranda-Filho DB ^b, Melo HRL ^{b, c}, Albuquerque MFPM ^{a, c}, Montarroyos UR ^c, Conrado T ^b, Silva AP ^d, Ximenes RAA ^{b, c}

^a Aggeu Magalhães Research Centre (CPqAM) – Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ –PE) – Av. Professor Moraes Rego, s/n – UFPE Campus – Cidade Universitária, Recife/PE – Brazil, CEP: 50.670-420.

^b Oswaldo Cruz University Hospital – University of Pernambuco – Rua Arnóbio Marques, 310, Santo Amaro, Recife/PE – Brazil, CEP: 50100-130.

^c Graduate Program in Tropical Medicine – Federal University of Pernambuco – Av. Professor Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife/PE – Brazil, CEP: 50.670-901.

^d Correia Picanço Hospital – State Secretary of Health – Rua Padre Roma, 149, Tamarineira, Recife/PE – Brazil, CEP: 52.050-150.

[†] Corresponding author: Dr. Paulo Sérgio Ramos de Araújo, Aggeu Magalhães Research Centre/FIOCRUZ, Av. Moraes Rego, UFPE Campus, Cidade Universitária, CEP: 50670-420. [Brazil](#). Telephone: +5581 2101-2500
E-mail: psergio@cpqam.fiocruz.br



SUMMARY

Aims: to identify risk factors and time to onset of lipodystrophy (LD) in individuals living with human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome (HIV/AIDS) and metabolic syndrome (MS) at two referral centres.

Methods: MS was defined according to NCEP-ATPIII criteria, and LD was identified by self-reporting on a standardised questionnaire used in a previous study.

Results: in this study, the overall incidence of self-reported LD was 16.5 occurrences per 1,000 individuals/day, and multivariate analysis indicated that LD was associated with female gender, illiteracy, CD4 counts below 200 cells/mm³, and a detectable viral load. MS was not significant in this model even after adjustment for the other co-variables.

Conclusion: detection of LD by self-reporting on a standardised questionnaire may be a useful tool for surveying individuals living with HIV/AIDS; in our study, the risk of LD was greater among women and individuals with little education, poor immune status, and inadequately controlled viral load.

Keywords: Lipodystrophy, HIV, Metabolic Syndrome X



INTRODUCTION

Highly active antiretroviral therapy (HAART) has reduced the mortality and increased the life expectancy of human immunodeficiency virus (HIV)-infected individuals over the past two decades. However, a high proportion of these individuals exhibit serious complications, partly due to adverse effects related to treatment, including metabolic disorders and cardiovascular disease. Among metabolic effects, lipodystrophy (LD) is an outcome that can alter body aesthetics, thus compromising self-esteem and decreasing antiretroviral treatment (ARVT) compliance rates.¹ LD has been described as a complex characterised by the excessive deposition of fat in the abdomen, dorsocervical region, breasts, and trunk (lipohypertrophy) and the loss of fat in the face, cheeks, and limbs (lipoatrophy) and is associated with metabolic disorders such as insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and dyslipidaemia.²⁻³ HIV-related LD has been described over the last 13 years, since the second half of the 1990s, when it was initially associated with the use of protease inhibitors (PIs) and other antiretroviral agents, such as nucleoside analogues.⁴⁻⁵ All literature reports describing lipid redistribution disorders were published after the introduction of PIs into clinical practice; thus, these syndromes tend to be associated with the use of PIs.⁶ Different antiretroviral regimens may contribute to metabolic and body fat alterations to varying degrees.⁷⁻⁸ PIs may inhibit the enzyme ZMPSTE24 and/or cause dysregulation of transcription factors involved in adipogenesis, leading to subcutaneous fat accumulation. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors, especially zidovudine and stavudine, may inhibit polymerase- γ and cause mitochondrial toxicity, thus contributing to lipoatrophy.⁵ Effective viral suppression, health restoration, and weight gain may also play a role in lipohypertrophy, whereas mitochondrial dysfunction and inflammation of the subcutaneous adipose tissue seem to be key factors in the pathogenesis of HIV-related lipoatrophy.⁹ The duration of antiretroviral therapy, ageing, a low CD4 count, and an increased viral load have been proposed as risk factors for lipohypertrophy and lipoatrophy.^{3, 10} Visceral obesity, as representative of lipohypertrophy, has been described as a well-established risk factor for many complications associated with ageing, including vascular disease and dementia, and it is also a well-known source



of a chronic pro-inflammatory state known to influence both ageing and HIV-related disease.¹¹

HIV-related lipodystrophic syndrome is similar to several clinical characteristics of metabolic syndrome (MS)¹²; however, to date, no prospective studies have addressed the link between MS and LD development in individuals living with HIV and acquired immune deficiency syndrome (AIDS).

The wide variation in reported prevalence rates (9% to 83%) may be partially explained by variability in analyses with respect to sex, age, and type and duration of ARVT, and mostly explained by the difficulty of comparing different methods used to define cases, which leads to confounds in the analysis.¹³⁻¹⁸

LD has been detected with several techniques that exhibit striking differences in sensitivity, specificity, and accuracy, ranging from self-reporting by patients through questionnaires, to case definition through scoring systems using clinical and laboratory data.¹⁹ Complementary diagnostic methods, such as computerised tomography, magnetic resonance imaging, and densitometry, may be useful; however, these methods may not be financially viable.¹⁵ Clinical diagnosis is a widely employed method; however, it largely depends on the severity of fat loss and is a subjective means of assessment.^{9, 17}

We hypothesised that MS is a risk factor for LD in individuals living with HIV and AIDS. We investigated the time to LD onset during follow-up by means of self-reporting using a specific questionnaire.

MATERIALS AND METHODS

We performed a prospective cohort study from July 2007 to July 2010 at the outpatient clinic of the Infectious Diseases Unit of Oswaldo Cruz University Hospital (HUOC) and the AIDS outpatient clinic of Correia Picanço Hospital (HCP) of the Pernambuco State Health Department.

This investigation was part of a larger cohort study designed to examine metabolic and cardiovascular disorders among individuals with HIV/AIDS in the State of Pernambuco, Brazil. This study was approved by the Research Ethics Committee of HUOC (protocol number 127/2006).



Modified NCEP-ATPIII (National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III) criteria were used to define MS, which was established when three or more of the following criteria were present: triglycerides (TG) ≥ 150 mg/dL; high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) < 50 mg/dL in females or < 40 mg/dL in males; fasting glucose ≥ 100 mg/dL or diabetes; blood pressure $\geq 130/85$ mmHg or the use of antihypertensive agents; and waste circumference ≥ 88 cm in females or ≥ 102 cm in males.²⁰

To define lipodystrophy, we used the criteria applied in a previous study.²¹ Patients answered ten questions about body changes: one question was general, and the remaining questions concerned changes in specific body regions (loss of fat in the face, arms, legs, and buttocks; and fat accumulation in the breasts, dorsocervical region, and abdomen). Patients were classified as having LD when they answered affirmatively to at least one LD-specific question. Patients who gave negative answers to all questions on body fat redistribution were classified as not having LD. These criteria were validated at an earlier stage, when one of the researchers performed a physical examination to detect LD in a subset of the study participants; a sensitivity of 61.3% and a specificity of 86.5% were obtained from the questionnaire. Informed consent was obtained from all eligible individuals who were included in the study. Patients were excluded if they exhibited any AIDS-related disease within the previous 3 months; used corticosteroids or anabolic steroids within the previous 6 months; or had a history of Cushing's syndrome, a family history of LD, chronic kidney or liver disease, or active lymphoma or cancer.

During each assessment, participants completed a standardised questionnaire to provide sociodemographic and clinical data and a history of antiretroviral treatment, which were confirmed by analysis of clinical records. Blood pressure was measured in seated position on the right upper limb after 5 minutes of rest with a mercury sphygmomanometer; waste circumference was measured at the level of the navel using an inelastic measuring tape.

Ten individuals were excluded from the study because they exhibited cirrhosis (three), chronic kidney disease (three), or tuberculosis in the previous four months (four) at the time of enrolment.

Blood samples were collected after 12 hours of fasting, and CD4 count (Becton Dickinson – FACSCalibur colour flow cytometer), HIV viral load (enzymatic



colourimetric method – COBAS Integra 400 II, Roche Diagnostics), total cholesterol, HDL-c, triglycerides, and fasting glucose (enzymatic method, COBAS Mira – Roche) were measured by laboratories at the participating institutions. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) was calculated indirectly using Friedewald formula 15. The sample size was calculated based on the following parameters: 5% alpha error, 80% sample power (beta error=20%), and 50.4% and 33.8% outcome (LD) frequency among exposed (MS) and non-exposed (without MS) individuals, respectively, according to Jericó et al. (2005). Sample size was estimated to be 150 individuals per group.²²

The Kaplan-Meier curve estimator was used to estimate survival probability and median survival time for the appearance of lipodystrophy. The log rank test was used to compare cumulative survival curves between groups. A Cox semiparametric regression model was used to establish the hazard ratio (HR) for the appearance of lipodystrophy, adjusted for confounding variables. HR proportionality was verified with an analytical test and, graphically, by analysing Schoenfeld residuals. Variables exhibiting a statistically significant association with the outcome that did not meet the assumption of proportionality of hazards were not included in the multivariate model. Data obtained from questionnaires and medical charts were entered into a database designed specifically for managing large datasets: SQL Server 2000 (Microsoft), using GeneXus software (version 7.5); data were entered twice and validated using Validate. Statistical analysis was performed using version 8 of the statistical package STATA (College Station, Texas, USA).

This study is part of the project “Prospective investigation of lipodystrophy and metabolic disorders (metabolic syndrome and bone mass loss) as effects of antiretroviral therapy in adults, adolescents and children with HIV/AIDS in the State of Pernambuco by non-invasive assessment”. This study was approved by the Research Ethics Committee of the University of Pernambuco, protocol number: 127/2006.



RESULTS

General characteristics of the cohort

During the study period, 485/2,391 individuals (20.2%) were recruited because they had been assessed on four different occasions, as previously established, with an average of 6 months between visits. Ten patients were excluded from the study because they exhibited cirrhosis (three), chronic kidney disease (three), or tuberculosis in the previous four months (four) at the time of enrolment.

Most participants (72.3%) were 30 to 49 years old, and 71.1% self-identified as mulatto or black. A total of 197 participants (39.1%) were male. Single marital status was predominant (60.8%), as was having completed at least 5 years of education. Most participants (73%) claimed to be unemployed. Regarding family income, 36.5% earned below minimum wage, 46.1% earned between one and two minimum wages, and 17.3% earned more than two minimum wages. After grouping, participants who earned less than one minimum wage reported LD earlier than those who earned more than one minimum wage ($p=0.022$).

Survival and factors associated with lipodystrophy

Figure 1 shows the overall Kaplan-Meier curve for the appearance of LD, and figure 2 shows the curves for variables exhibiting an association with LD by univariate analysis. The average length of residence in the cohort was 446 days (1.2 years), with a range of 127 to 199 days. The incidence of LD was 1.65 occurrences per 100 individuals/day. The median survival time (P25; P75) was 431 days (228; 718).

Tables 1 and 2 show the univariate analysis by the Cox model. MS was not associated with lipodystrophy. Among sociodemographic variables, sex, marital status, and literacy were significantly associated with lipodystrophy, and income exhibited a borderline p-value for association; however, it did not meet the assumption of proportionality. Among HIV-related variables, ARVT duration, CD4 count, and viral load exhibited statistically significant associations with the outcome. Variables exhibiting a statistically significant association with LD at a p-value <0.20 were included in the multivariate analysis; thus, sex, literacy, CD4 count, and viral load were retained in the final model.



MS, adjusted for the other co-variables, remained non-significant in the model (table 2). Income did not meet the assumption of proportionality and was not included in the final model.

In the multivariate model, the risk for self-reported LD was significant for females, participants who were illiterate, or who had CD4 counts below 200 cells/mm³ and a detectable viral load. MS, adjusted for the other co-variables, remained non-significant in this model (table 3).

DISCUSSION

In this study, the overall incidence of self-reported LD in a cohort of individuals living with HIV/AIDS was 1.65 occurrences per 100 individuals/day, and the median survival time (self-reported LD) was approximately 14 months. Though no link was found with MS, risk factors for lipodystrophy were female gender, illiteracy, a low CD4 count, and a detectable viral load.

HIV-related lipodystrophic syndrome was officially described by the Food and Drug Administration (FDA) in 1997 and was initially named “Crixbelly” because the earliest cases of body fat redistribution were observed after the use of Crixivan® (indinavir), a member of the PI class of drugs.¹⁰ ARVT remains an integral component of HIV treatment due to its dramatic reduction of morbidity and mortality; however, the clinical administration of ARVT is problematic due to the toxicity of these agents. Among the adverse effects, lipodystrophy poses a challenge because there is still no definitive and efficient treatment for this syndrome. In a recent case-control study, Gelenske et al.²¹ observed that longer exposures to ARVT were a risk factor for LD, which we did not observe in this study.

Few prospective studies have addressed time to LD onset after beginning HAART among patients with established MS. In our case series, LD was self-reported approximately 14 months after MS was detected. Tsiodras et al.²³ reported a high cumulative incidence of new cases of lipoatrophy and/or lipohypertrophy after commencement of ARVT in a 5-year prospective cohort study, and in 2006, Haugaard observed that 30-50% of individuals using HAART for 12 months or longer could exhibit lipodystrophy.²⁴ Another study showed that LD may be detected even earlier, with a 17% prevalence rate among patients treated with PIs for less than 1



year and a 43% prevalence rate in patients treated for more than 1 year.²⁵ Most of our patients (72.3%) who self-reported LD were between 30 and 49 years of age and female (60.9%). This observation is in agreement with a cross-sectional study performed in Brazil,¹⁷ as well as with relevant prospective studies (SALSA, HOPS, and EUROSIDA) in which LD was directly associated with female gender and older age.^{18, 20} Lipodystrophy was detected earlier in females than in males²⁶.

Paradoxically, LD was detected earlier by individuals with a lower family income and who were illiterate; alterations in body morphology are usually noticed more readily by individuals with a higher socioeconomic status and better access to information on treatment, thus resulting in better compliance.¹ Our observation that LD was detected earlier by participants of lower socioeconomic status is likely explained by the subjective method used to detect LD. In fact, LD self-reporting by patients may have introduced bias because it could be related to educational level, psychosocial context, lifestyle, and concomitant medical conditions.²⁷ A prospective study employing self-reporting of body alterations in a sample similar to ours found a positive association with higher educational level.¹

Understanding the aetiology of LD is difficult due to the complexity in establishing temporal relationships between the different features of this syndrome. Available evidence indicates that metabolic alterations precede fat redistribution. However, it is not clear whether metabolic alterations such as MS cause fat redistribution or, conversely, that fat redistribution promotes metabolic alterations.¹⁸ Therefore, we aimed to investigate the association between MS and the development of LD in individuals using HAART. The presence of MS was non-significant at the baseline evaluation of the cohort and after adjusting for co-variables. Therefore, our data do not support the hypothesis that MS is a risk factor for LD and disagree with other studies in which LD appeared more often in patients with MS.²⁸⁻³⁰ Perhaps these differences are due to our smaller sample size and the heterogeneity of populations.

A detectable viral load was directly associated with self-reported LD in our study, which is in disagreement with a relevant systematic review that reported low viral load as risk factor for LD.¹⁸ Regarding CD4 counts, values less than 200 cells/mm³ were associated with an increased risk of self-reported LD, which also differs from most studies.¹³ We speculate that the association between LD and low CD4 count



and non-suppressed viral loads may be related to a state of poorly controlled disease and thus, to the role of virus persistence.

Our results must be interpreted cautiously due to the limitations of this study, particularly the subjective nature of LD self-reporting. Nevertheless, previous studies demonstrate that there is no gold standard for all clinical forms of fat redistribution. Finally, our results suggest that LD detection by self-reporting through a standardised questionnaire may be a useful tool for surveying individuals living with HIV/AIDS and that risks seem higher in females and in patients with less education, poor immune status, and inadequately controlled viral load. Prospective studies must be performed to validate the questionnaire used to detect this metabolic disorder.

ACKNOWLEDGMENTS

We gratefully acknowledge the Health Ministry of Brazil and UNESCO for funding this study.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

We declare there was no influence whatsoever by the funding agencies on the collection, analysis, and interpretation of data or on the preparation of and decision to submit the manuscript for publication.

REFERENCES

1. Santos CP, Felipe YX, Braga PE, Ramos D, Lima RO, Segurado AC. Self-perception of body changes in persons living with HIV/AIDS: prevalence and associated factors. *AIDS* 2005;19:S14–21.
2. Dhillon S. Tesamorelin: A review of its use in the management of HIV-Associated Lipodystrophy. *Drugs* 2011;71:1071–91.
3. Waters L, Nelson M. Long-term complications of antiretroviral therapy: lipoatrophy. Review article. *Int J Clin Pract* 2007; 61:999–1014.
4. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:51–8.



5. Garg A. Lipodystrophies: Genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1–13.
6. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Rouviere O, Bruno F, Avellaneda R. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO* study. *AIDS* 2000;14:37–49.
7. Luetkemeyer AF, Havlir DV, Currier, JS. Complications of HIV disease and antiretroviral therapy. *Top Antivir Med* 2011;19:58–68.
8. Van Wijk JPH, Cabezas MC. Hypertriglyceridemia, metabolic syndrome, and cardiovascular disease in HIV-infected patients: effects of antiretroviral therapy and adipose tissue distribution. *Int J Vasc Med* 2011; 2012:1–13.
9. Martínez E. Disorders of fat partitioning in treated HIV-infection. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25:415–27.
10. Valente AMM, Reis AF, Machado DM, Succi RCM, Chacra AR. Alterações Metabólicas da Síndrome Lipodistrófica do HIV. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49:871–81.
11. Deeks SG. HIV infection, Inflammation, Immunosenescence, and Aging. *Annu Rev Med* 2011;62:141–55.
12. Behrens GMN, Meyer-Olson D, Stoll M, Schmidt RE. Clinical impact of HIV-related lipodystrophy and metabolic abnormalities on cardiovascular disease. *AIDS* 2003;1:149–54.
13. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS* 2003;17:S141–48.
14. Tien PC, Grunfeld C. What is HIV-associated lipodystrophy? Defining fat distribution changes in HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:27–32.
15. Lichtenstein K, Balasubramanyam A, Sekhar R, Freedland E. HIV-associated adipose syndrome (HARS): definition, epidemiology and clinical impact. *AIDS Res Ther* 2007; 4:1–10.
16. Segatto AFM, Junior IFF, Santos VR, Alves KCP, Barbosa DA, Filho AMP, et al. Lipodystrophy in HIV/AIDS patients with different levels of physical activity while on antiretroviral therapy. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011; 44:420–4.
17. Diehl LA, Dias JR, Paes ACS, Thomazini MC, Garcia LR, Cinagawa E, et al. Prevalência da Lipodistrofia Associada ao HIV em Pacientes Ambulatoriais



- Brasileiros: Relação com Síndrome Metabólica e Fatores de Risco Cardiovascular. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52:658–67.
18. Shevitz A, Wanke CA, Falutz J, Kotler DP. Clinical perspective on HIV-associated lipodystrophy syndrome: an update. *AIDS* 2001;15:1917–30.
 19. Carr A, Law M. An objective Lipodystrophy severity grading scale derived from the lipodystrophy case definition score. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:571–6.
 20. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection EaToHBCiAATPI: Executive Summary of the 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). *JAMA* 2001;285:2486–97.
 21. Gelenske T, Farias FA, Alencar XRA, Melo HR, Albuquerque MF, Carvalho EH, 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.
 22. Jericó C, Knobel H, Montero M, Ordoñez-Llanos J, Guelar A, Gimeno JL, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients. *Diabetes Care* 2005;28:132–7.
 23. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia and lipodystrophy – a 5-year cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:2050–6.
 24. Haugaard SB. Toxic metabolic syndrome associated with HAART. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2006;2:429–45.
 25. Garg A, Misra, A. Lipodystrophies: rare disorders causing metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004;33:305–31.
 26. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Palella FJ Jr, et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001;15:1389–98.
 27. Schwenk A. Methods of assessing body shape and composition in HIV-associated lipodystrophy. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:9–16.



28. Bonfanti P, Ricci E, Socio G, Zeme D, Carradori S, Penco G, et al. Metabolic syndrome: a real threat for HIV-positive patients? Results from the SIMONE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42:128–31.
29. Estrada V, Martínez-Larrad MT, González-Sánchez JL, De Villar NG, Zabena C, Fernández C, et al. Lipodystrophy and metabolic syndrome in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy. *Metabolism* 2006;55:940–5.
30. 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. *Diabetes Care* 2007;30:113–9.



Figure 1. Survival curve for the onset of LD

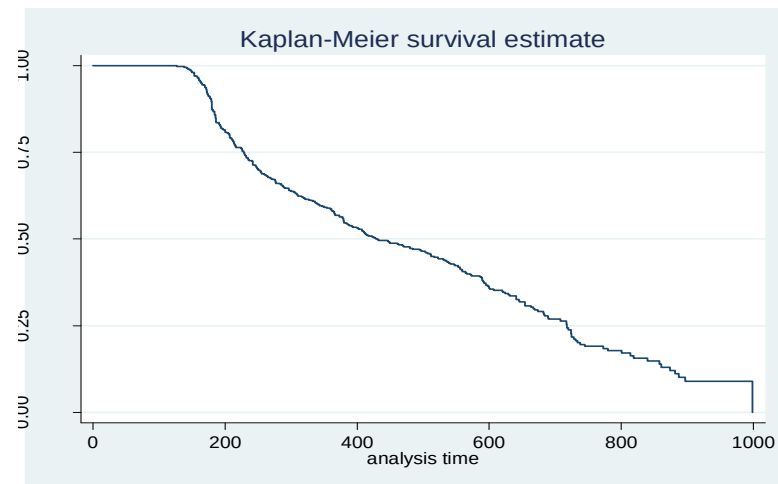
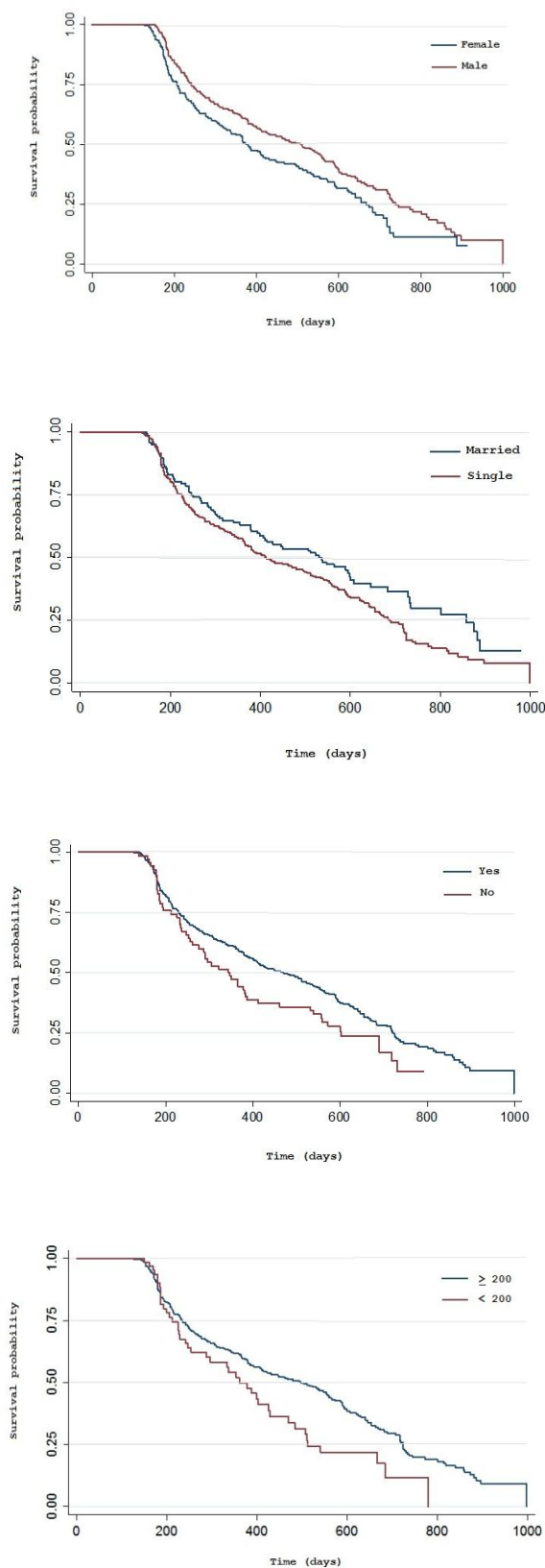




Figure 2. Survival curve for variables with significant risk by univariate analysis



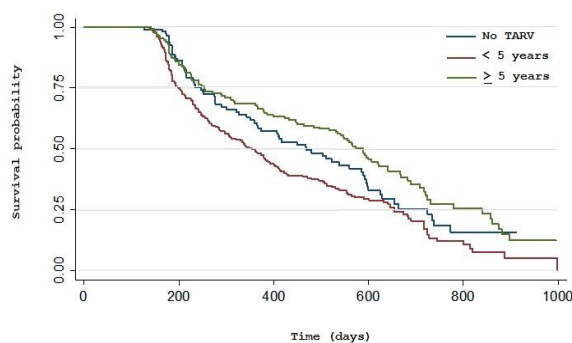
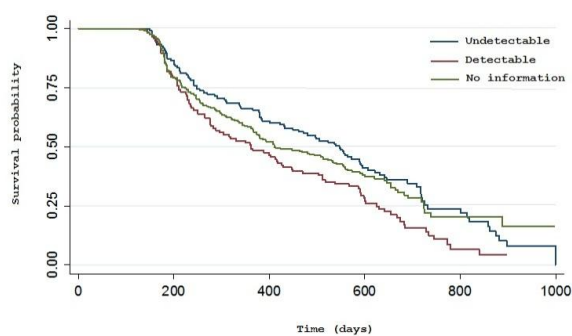




Table 1. Univariate analysis of sociodemographic factors and habits associated with lipodystrophy in a cohort of patients living with HIV/AIDS in Pernambuco, Brazil

Variable	Hazard estimate and proportionality test		
	Cox coefficient (95% CI)	p-value	Schoenfeld residuals p-value
Sociodemographic			
Sex			
Male	1.0	-	
Female	1.31 (1.06 – 1.62)	0.014	0.4640
Age (years)			
40 or older	1.0	-	
18 to 39	0.98 (0.79 – 1.20)	0.822	0.8994
Race			
White	1.0	-	
Non-white	1.09 (0.85 – 1.39)	0.490	0.2338
Marital status			
Married	1.0	-	
Single	1.32 (1.02 – 1.70)	0.031	0.4961
Literacy			
Yes	1.0	-	
No	1.38 (1.04 – 1.84)	0.027	0.9642
Employment			
Yes	1.0	-	
No	1.01 (0.80 – 1.28)	0.931	0.1972
Family income			
> 1 minimum wage	1.0	-	
< 1 minimum wage	1.22 (0.98 - 1.52)	0.071	0.0144
Habits			
Alcohol use			
No	1.0	-	
Yes	0.89 (0.72 – 1.11)	0.308	0.4511
Use of illegal drugs			
No	1.0	-	
Yes	1.11 (0.88 – 1.41)	0.390	0.2437



Table 2. Univariate analysis of clinical and HIV-related factors associated with lipodystrophy in a cohort of patients living with HIV/AIDS in Pernambuco, Brazil

Variable	Hazard estimate and proportionality test		
	Cox coefficient (95% CI)	p-value	Schoenfeld residuals p-value
Clinical			
Metabolic syndrome			
No	1.0	-	0.6932
Yes	0.88 (0.70 – 1.11)	0.289	
Dyslipidaemia			
No	1.0	-	0.0691
Yes	1.12 (0.75 – 1.68)	0.584	
HAS			
No	1.0	-	0.3522
Yes	0.97 (0.77 – 1.20)	0.767	
HIV-related			
ARVT			
No	1.0	-	0.5190
Yes	1.09 (0.84 – 1.41)	0.533	
ARVT duration			
No	1.0	-	0.6139
< 5 years	1.05 (0.81 – 1.39)	0.682	
≥ 5 years	0.71 (0.53 – 0.97)	0.030	
CD4 count			
≥ 200	1.0	-	0.3660
< 200	1.50 (1.08 – 2.07)	0.015	
Viral load			
Undetectable	1.0	-	0.3999
Detectable	1.46 (1.10 – 1.92)	0.009	
No information	1.09 (0.84 – 1.40)	0.522	



Table 3. Multivariate analysis of factors associated with lipodystrophy in a cohort of patients living with HIV/AIDS in Pernambuco, Brazil.

	Cox coefficient (95% CI)	p-value
Metabolic syndrome		
No	1.0	-
Yes	1.13 (0.89 – 1.43)	0.323
Sex		
Male	1.0	-
Female	1.28 (1.01 – 1.60)	0.038
Literacy		
Yes	1.0	-
No	1.42 (1.03 – 1.96)	0.033
CD4 count		
≥ 200	1.0	-
< 200	1.40 (1.0 – 1.95)	0.053
Viral load		
Undetectable	1.0	-
Detectable	1.42 (1.03 – 1.96)	0.033
No information	1.01 (0.77 – 1.32)	0.955



APÊNDICE C

Versão do artigo II em inglês submetida à revista: AIDS Research and Human Retroviruses

Time to onset of metabolic syndrome in individuals living with HIV and AIDS

Metabolic syndrome in HIV/AIDS

Araújo PSR ^{a, c, †}, Miranda-Filho DB ^b, Melo HRL ^{b, c}, Albuquerque MFPM ^{a, c},
Montarroyos UR ^c, Ramos RCF ^b, Silva AP ^d, Ferraz EJ ^a, Ximenes RAA ^{b, c}

^a Aggeu Magalhães Research Center (CPqAM) – Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ –PE), Recife, Pernambuco, Brazil.

^b Oswaldo Cruz University Hospital – University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

^c Postgraduate Program in Tropical Medicine – Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

^d Correia Picanço Hospital – State Health Secretary, Recife, Pernambuco, Brazil.

[†] Corresponding author: Dr. Paulo Sérgio Ramos de Araújo, Aggeu Magalhães Research Center/FIOCRUZ, Av. Moraes Rego, UFPE Campus, Cidade Universitária, CEP: 50670-420. [Brazil](#). Telephone: +5581 2101-2500.

E-mail: psergio@cpgam.fiocruz.br



ABSTRACT

Aims: a prospective cohort study was conducted from July 2007 to July 2010 to estimate the time to onset of metabolic syndrome (MS) in individuals living with HIV/AIDS, with or without antiretroviral treatment, and to assess the risk factors. **Methods:** MS was defined according to modified NCPE-ATPIII criteria (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) and was characterized as the presence of three or more of the following criteria: triglycerides ≥ 150 mg/dL, high-density lipoprotein-c < 50 mg/dL in females or < 40 mg/dL in males, fasting glucose ≥ 100 mg/dL or diabetes, blood pressure $\geq 130/85$ mmHg or the use of antihypertensive agents, and waste circumference ≥ 88 cm (females) or ≥ 102 cm (males). Patients completed a standardized questionnaire during all four assessments to provide sociodemographic data and a history of antiretroviral therapy. Blood samples were collected to measure fasting glucose, lipids, CD4 count and viral load. **Results:** the overall incidence of MS was 24.5/100 patients/year and was associated with antiretroviral therapy (ARVT), a lack of employment, and sedentarism or the performance of light physical activity as measured by the International Physical Activity Questionnaire; however the statistical significance of this association was borderline. Individuals self-defined as non-white exhibited a protective effect against MS. **Conclusion:** MS in individuals living with HIV/AIDS is related to ARVT use and a state of physical inactivity. We suggest that MS be investigated systematically at regular intervals.

Keywords: HIV, Metabolic Syndrome X



INTRODUCTION

Since its introduction 16 years ago, combined antiretroviral therapy (ARVT) has significantly decreased mortality among individuals living with human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome (HIV/AIDS), thus altering their life expectancy.¹ Nevertheless, metabolic disorders have been observed in this population, including dyslipidemia, insulin resistance, and lipodystrophy, in addition to an increase in cardiovascular disease.

Metabolic syndrome (MS) is described in the medical literature as a group of cardiovascular disease risk factors, such as hypertriglyceridemia, reduction of high-density lipoproteins (HDL), arterial hypertension, insulin resistance, and abdominal obesity.² The overall prevalence of MS in the adult population of the USA is estimated to be 24%.³ Among the HIV/AIDS population using HAART, the prevalence of MS varies between 7.1% and 40%, depending on the criteria applied and the population investigated.^{4,5-8}

These conditions are related to the duration of HIV infection and the use and cumulative effects of ARVT, which have unavoidable consequences over time.⁹ A 6-year prospective study of more than 33,000 individuals included in D:A:D (The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs) who were followed between 2000 and 2007 reported an increase in the prevalence of MS from 19.4% to 41.6%.¹⁰ An increased life expectancy after HAART may partially contribute to the increase in the prevalence of MS among older people.¹¹

In this study, we investigated the onset of MS in individuals with HIV/AIDS, with or without ARVT, and the associated risk factors using a prospective cohort study and by employing modified NCEP-ATPIII criteria.

MATERIALS AND METHODS

We performed a prospective cohort study from July 2007 to July 2010 at the outpatient clinic of the Infectious Diseases Unit of Oswaldo Cruz University Hospital and Correia Picanço Hospital of the Pernambuco State Health Department.

Modified NCEP-ATPIII (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)¹² criteria were used to define MS; MS was established by the presence of three or more of the following criteria: TG $\geq$ 150 mg/dL, HDL-c $<$ 50 mg/dL in females



or <40 mg/dL in males, fasting glucose ≥ 100 mg/dL or diabetes, blood pressure $\geq 130/85$ mmHg or the use of antihypertensive drugs, and waste circumference ≥ 88 cm in females or ≥ 102 cm in males.

Informed consent was obtained from all eligible individuals who were included in the study. Exclusion criteria were as follows: the diagnosis of any AIDS-related disease within the previous 3 months, the use of corticosteroids or anabolic steroids within the previous 6 months, a history of Cushing's syndrome, a family history of lipodystrophy, chronic kidney or liver disease, or active lymphoma or cancer.

During each assessment, participants completed a standardized questionnaire to provide sociodemographic and clinical data and a history of antiretroviral therapy, which were later confirmed by the examination of clinical records; physical activity was assessed with the validated International Physical Activity Questionnaire (IPAQ).

¹³ Blood pressure was measured on the upper right arm after a 5-minute rest period in a sitting position using a mercury sphygmomanometer; waste circumference was measured at the level of the navel with an inelastic measuring tape.

Blood samples were collected after 12 hours of fasting to measure CD4 count (Becton Dickinson – FACSCalibur color flow cytometer), HIV viral load (enzymatic colorimetric method – COBAS Integra 400 II, Roche Diagnostics), total cholesterol, HDL-c, triglycerides and fasting glucose (enzymatic method); tests were performed at the laboratories of the participating institutions. LDL-c was indirectly calculated using Friedewald formula ¹⁵.

The sample size was calculated using the following parameters: 5% alpha error, 80% sample power (beta error=20%), and 32% and 18% outcome (MS) frequency between exposed (HAART) and non-exposed (without HAART) individuals, respectively, according to Curier et al.¹⁴ The sample size was estimated to be 163 individuals per group. The Kaplan-Meier estimator was used to estimate survival probability and median survival time for the onset of MS. The log rank test was used to compare cumulative survival curves between groups. The Cox semiparametric regression model was used to estimate the MS onset hazard ratio (HR) adjusted for confounding variables. HR proportionality was verified by analytical testing and, graphically, by the Schoenfeld residuals test.

The questionnaire and collection form data were entered into a database managed by SQL Server 2000 (Microsoft), a program specific for large databases, using



GeneXus software (version 7.5); the data were entered twice and validated using Validate. The statistical analysis was performed with the STATA version 8 statistical package (College Station, Texas, USA).

This study is part of the “Prospective investigation of lipodystrophy and metabolic disorders (metabolic syndrome and bone mass loss) as effects of antiretroviral therapy in adults, adolescents, and children with HIV/AIDS in the State of Pernambuco by non-invasive assessment” project. This study was approved by the Research Ethics Committee of the University of Pernambuco, protocol number: 127/2006.

RESULTS

General characteristics of the cohort

During the study period, 582/2,391 individuals (24.3%) were recruited because they had been assessed on 4 different occasions, as was previously established, with an average interval of 6 months between examinations. Patients were excluded if they exhibited any AIDS-related disease within the previous 3 months, used corticosteroids or anabolic steroids within the previous 6 months, had a history of Cushing’s syndrome, had a family history of lipodystrophy, chronic kidney disease, or liver disease, or had active lymphoma or cancer.¹⁵ Consequently, 126 individuals were excluded from the study because they reported chronic kidney and/or liver disease or tuberculosis within the previous 4 months at the time of enrollment.

The average age of study participants was 39 years (*s.d.*, 9 years). Most participants were male (58.2%), and 70.9% were self-defined as mulatto or black. The majority of participants were single (65.6%); 43.9% reported complete or incomplete elementary education, and 11.3% were illiterate. Most participants (71.1%) stated that they were unemployed. With respect to family income, 36.3% reported earning less than one minimum wage, and 23.1% reported earning only one minimum wage.

Survival and factors associated with metabolic syndrome

Figure 1 shows the overall Kaplan-Meier curve for MS onset, and the curves for categorical variables that exhibited an association with MS by univariate analysis are shown in figure 2. The mean length of residence in the cohort was 523 days (1.4 years), ranging from 127 to 999 days. The MS incidence density was 24.5 cases/100



patients/year. The median survival time (P25; P75) was 746 days, i.e., approximately 2 years (563; 894).

Tables 1 and 2 describe the Cox-model univariate analysis. Age and sex did not exhibit a statistically significant association with MS; in contrast, non-white race was a protective factor. With respect to a patient's socioeconomic status, only unemployment was a statistically significant risk factor for MS. The use of alcohol, smoking, and the use of illegal drugs were not associated with MS. Patients with low levels of physical activity or sedentarism exhibited a higher risk of developing MS compared with patients with moderate or intense levels of activity. Among metabolic variables, lipodystrophy at the beginning of the study was not associated with MS development, whereas overweight or obesity increased the risk of MS (table 2).

Among HIV-related variables, the use, duration, and current ARVT regimen were associated with MS at borderline p-values. There was not a statistically significant association with the duration of HIV infection or a patient's CD4 counts or viral load. Hazard ratio proportionality was observed for all variables analyzed (figure 2). As indicated by multivariate analysis, the use of ARVT, unemployment, and light physical activity or sedentarism were risk factors for MS development; however, p-values were close to the cutoff for significance. Non-white race appeared to be protective against MS (table 3).

DISCUSSION

In this study, we found an MS incidence density equal to 24.5 cases/100 patients/year according to modified NCEP-ATPIII criteria. Median survival time (history of MS) was approximately 24 months (2 years). MS was associated with ARVT use, a lack of employment, and sedentarism or light physical activity (as measured by the IPAQ); however, in all cases, significance was borderline. Non-white individuals experienced a HAART protective effect.

In a prospective study, Palácios et al. (2007) reported a prevalence of MS of 16.6% and 25% among untreated HIV-infected patients and patients with 1 year of ARVT treatment, respectively. The incidence of MS was 14/100 patients/year.¹⁶ In a 3-year prospective study, Wand et al.¹⁷ found a baseline prevalence of 8.5% and an incidence of 12/100 patients/year. Bergersen¹⁸ reported an MS prevalence of 15% in



HAART-treated patients, 2% in patients without ARVT, and 2% in the control group comprising HIV-seronegative individuals. Johnsen et al.¹⁹ found a prevalence of MS of 31% and 4% in HIV-infected and healthy individuals, respectively. One study in Brazil found an MS prevalence of 38.2% among individuals using ARVT for less than 1 year.²⁰

The literature includes studies that have analyzed prevalence and incidence data for MS; however, few of them have employed survival analysis associated with the time to onset of MS.

MS is more common in HIV-infected individuals due to the increase in MS risk factors, such as elevated plasma glucose levels and diabetes, a rise in lipid levels, central obesity, and increased rates of hypertension between the pre- and post-HAART eras.^{21, 22} Nevertheless, in a prospective study evaluating MS risk factors, Mondy et al.²³ did not find a difference in the prevalence of MS between HIV-infected and uninfected individuals and observed that traditional risk factors may play a more significant role in the development of MS compared with factors associated with the treatment of HIV infection. Jericó et al.²⁴ also found no difference in MS prevalence between HIV-infected and uninfected individuals. Other authors suggest that the increase in the prevalence of MS among HIV-infected individuals may derive from the epidemic of obesity, rather than being a predominant effect. Our study demonstrated an association between MS and the use of ARVT, albeit at borderline levels of significance. We believe that this may be due to the inclusion of patients fulfilling one or two MS criteria at the beginning of cohort follow-up, and such criteria may have been related to ARVT use.

MS was further associated with sedentarism or light physical activity as measured by the IPAQ,¹³ which is in agreement with studies showing positive effects on the management of metabolic complications among HIV-infected individuals who performed resistance and aerobic training. Metabolic benefits include blood pressure reduction, improved strength and endurance, reduction of cholesterol levels, and increased insulin sensitivity.²⁵ A randomized trial that followed patients for 6 months reported that intensive lifestyle changes significantly improved cardiovascular risk factors in HIV-infected patients using ARVT with MS.²⁶

Prospective studies, including cohort studies, that assess the predictive value of several MS criteria, for example, criteria from the NCEP-ATPIII, the World Health



Organization (WHO), the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) and the consensus of the International Diabetes Federation (IDF), may be useful in determining the best method to identify at-risk HIV-infected individuals.²¹

ACKNOWLEDGMENTS

The Ministry of Health and UNESCO, who funded this study, had no influence on the collection, analysis and interpretation of data, the preparation of the manuscript, or the decision to submit the manuscript for publication.

We express our gratitude to the patients and all of the professionals who participated in this study.

REFERENCES

1. Palella FJJr, Delaney KM, Moorman AC, *et al.*: Declining Morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338:853-860.
2. Expert panel on detection EaToHBCiA: Executive summary of the third report of the National, cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection evaluation, and treatment of high cholesterol in adults (Adult treatment III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
3. Ford ES, Giles WH: Prevalence of the Metabolic Syndrome among US Adults. *JAMA* 2002;287:356-359.
4. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D and 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. *Diabetes Care*, 2007;30:113-119.
5. De Socio GVL, Parruti G, Quirino T, *et al.*: Identifying HIV patients with an unfavorable cardiovascular risk profile in the clinical practice: Results from the SIMONE study. *J Infect* 2008; 57:33-40.
6. Saint Martin L, Pasquier E, Roudaut N, *et al.*: Metabolic syndrome: A major risk factor for atherosclerosis in HIV-infected patients (SHIVA study). *Presse Med* 2008; 37:579-584.



7. Bruno R, Garraruso C, Sachi P, *et al.*: High prevalence of metabolic syndrome among hiv-infected patients: link with the cardiovascular risk. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:363-365.
8. 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.
9. Jevtović Dj, Dragović G, Salemović D, Ranin J and Djurković-Djaković O.: The metabolic syndrome, an epidemic among HIV-infected patients on HAART. *Biomed Pharmacother* 2009;63:337-342.
10. Worm SW, Friss-Moller N, Bruyand M, *et al.*: High Prevalence of the metabolic syndrome in HIV-infected patients: impact of different definitions of the metabolic syndrome. *AIDS* 2010; 24:427-435.
11. Adeyemi O, Rezai K, Bahk M, Badri S and Thomas-Gossain N.: Metabolic Syndrome in Older HIV-Infected Patients: Data from the CORE50 Cohort. *AIDS Patient Care and STDs* 2008; 22:941-945.
12. 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: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol* 2005;4:198-203.
13. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, *et al.*: Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fís Saúde* 2001;6:5-12.
14. Currier JS, Kendall MA, Henry WK, *et al.*: Progression of Carotid artery intima-media thickening in HIV-infected and uninfected adults. *AIDS* 2007; 21:1137-1145.
15. Jericó C, Knobel H, Montero M, *et al.*: Metabolic syndrome among HIV-Infected Patients. *Diabetes Care*, 2005; 28:132-137.
16. Palacios R, Santos J, González M, Ruiz J and Márques M.: Incidence and prevalence of the metabolic syndrome in a cohort of naive HIV-infected patients: prospective analysis at 48 weeks of highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2007; 18:507-508.



17. Wand H, Calmy A, Carey D, *et al.*: Metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus after initiation of antiretroviral therapy in HIV infection. *AIDS* 2007; 21:2445-2453.
18. Bergersen BM, Schumacher A, Sandvik L, Brunn JN and Birkeland K.: Important differences in components of the metabolic syndrome between HIV-patients with and without highly active antiretroviral therapy and healthy controls. *Scand J Infect Dis* 2006; 38:682-689.
19. Johnsen S, Dolan SE, Fitch KV, *et al.*: Carotid intimal medial thickness in human immunodeficiency virus-infected women: Effects of protease inhibitor use, cardiac risk factors, and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4916-24.
20. Troian MC, Castilhos C, Castilhos M and Bialeski N.: Metabolic syndrome and dyslipidemia prevalence in HIV-positive patients in antiretroviral therapy use. *J bras med* 2005; 89:31-34.
21. Jones CY.: Metabolic syndrome in HIV-infected patients: no different than the general population? *Clin Infect Dis* 2007; 44:735-738.
22. Bonfanti P, Giannattasio C, Ricci E, *et al.*: HIV and metabolic syndrome. A Comparison with the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45:426-431.
23. 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.
24. Amorosa V, Synnestvedt M, Gross R, *et al.*: A tale of 2 epidemics: the intersection between obesity and HIV infection in Philadelphia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:557-561.
25. Feigenbaum K and Longstaff L.: Management of the metabolic syndrome in patients with human immunodeficiency virus. *Diabetes Educ.* 2010;36:457-464.
26. Fitch KV, Anderson EJ, Hubbard JL, *et al.*: Effects of a lifestyle modification program in HIV-infected patients with the metabolic syndrome. *AIDS* 2006; 20:1843-1850.

**Table 1. Univariate analysis of sociodemographic factors and habits associated with metabolic syndrome in a cohort of patients living with HIV-AIDS in Pernambuco, Brazil**

Variable	Hazard estimation and proportionality test	p-value	Schoenfeld residuals p-value
	Hazard ratio (95% CI)		
Sociodemographic variables			
Sex			
Female	1.0	-	0.767
Male	0.98 (0.71 – 1.34)	0.887	
Age (years)			
18 to 39	1.0	-	0.977
40 and older	1.13 (0.83 – 1.55)	0.428	
Race			
White	1.0	-	0.324
Non-white	0.66 (0.47 – 0.92)	0.015	
Marital status			
Married	1.0	-	0.544
Single	0.86 (0.61 – 1.22)	0.411	
Literacy			
Yes	1.0	-	0.373
No	1.21 (0.76 – 1.92)	0.413	
Education			
Illiterate	1.0	-	0.875
1 to 9 years	0.74 (0.45 – 1.21)	0.233	
10 years or more	0.84 (0.51 – 1.38)	0.502	
Employment			
Yes	1.0	-	0.923
No	1.51 (1.04 – 2.19)	0.030	
Family Income			
> 1 minimum wage	1.0	-	0.110
1 minimum wage	1.13 (0.76 – 1.68)	0.534	
< 1 minimum wage	1.07 (0.74 – 1.55)	0.715	
Habits			
Alcohol			
Abstinent	1.0	-	0.510
Mild drinker	0.84 (0.60 – 1.18)	0.317	
Heavy drinker	0.37 (0.19 – 0.73)	0.004	
Tobacco			
Non-smoker	1.0	-	0.281
Ex-smoker	1.16 (0.82 – 1.65)	0.390	
Smoker	0.74 (0.49 – 1.13)	0.167	
Use of illegal drugs			
No	1.0	-	0.905
Yes	0.91 (0.64 – 1.30)	0.601	
IPAQ			
Moderate/Intense	1.0	-	0.631
Sedentary/Light	1.37 (1.00 – 1.88)	0.053	

**Table 2. Univariate analysis of clinical and HIV-related factors associated with metabolic syndrome in a cohort of patients living with HIV-AIDS in Pernambuco, Brazil**

Variable	Hazard estimation and proportionality test		Schoenfeld residuals p-value
	Hazard ratio (95% CI)	p-value	
Clinical			
Lipodystrophy			0.058
No	1.0	-	
Yes	1.24 (0.84 – 1.83)	0.271	
BMI			0.591
Malnourished	1.0	-	
Normal	1.70 (0.83 – 3.50)	0.149	
Overweight/Obese	2.35 (1.12 – 4.95)	0.024	
HIV-related			
ARVT			0.603
No	1.0	-	
Yes	1.71 (0.97 – 3.01)	0.064	
ARVT duration			0.476
No	1.0	-	
< 5 years	1.55 (0.88 – 2.75)	0.130	
≥ 5 years	1.67 (0.94 – 2.97)	0.080	
Current ARVT scheme duration			0.204
No	1.0	-	
< 5 years	1.63 (0.93 – 2.84)	0.087	
≥ 5 years	1.57 (0.85 – 2.91)	0.153	
Duration of HIV infection			0.900
< 1 year	1.0	-	
1 to 5 years	0.76 (0.50 – 1.15)	0.197	
> 5 years	0.83 (0.55 – 1.24)	0.356	
CD4 count			0.767
≥ 200	1.0	-	
< 200	1.24 (0.72 – 2.14)	0.429	
Viral load			0.162
Undetectable	1.0	-	
Detectable	1.04 (0.69 – 1.57)	0.844	
No data	1.26 (0.87 – 1.81)	0.220	

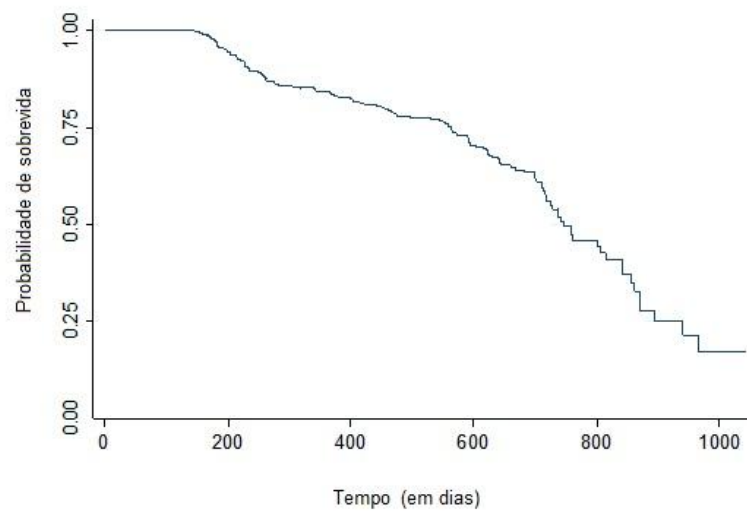


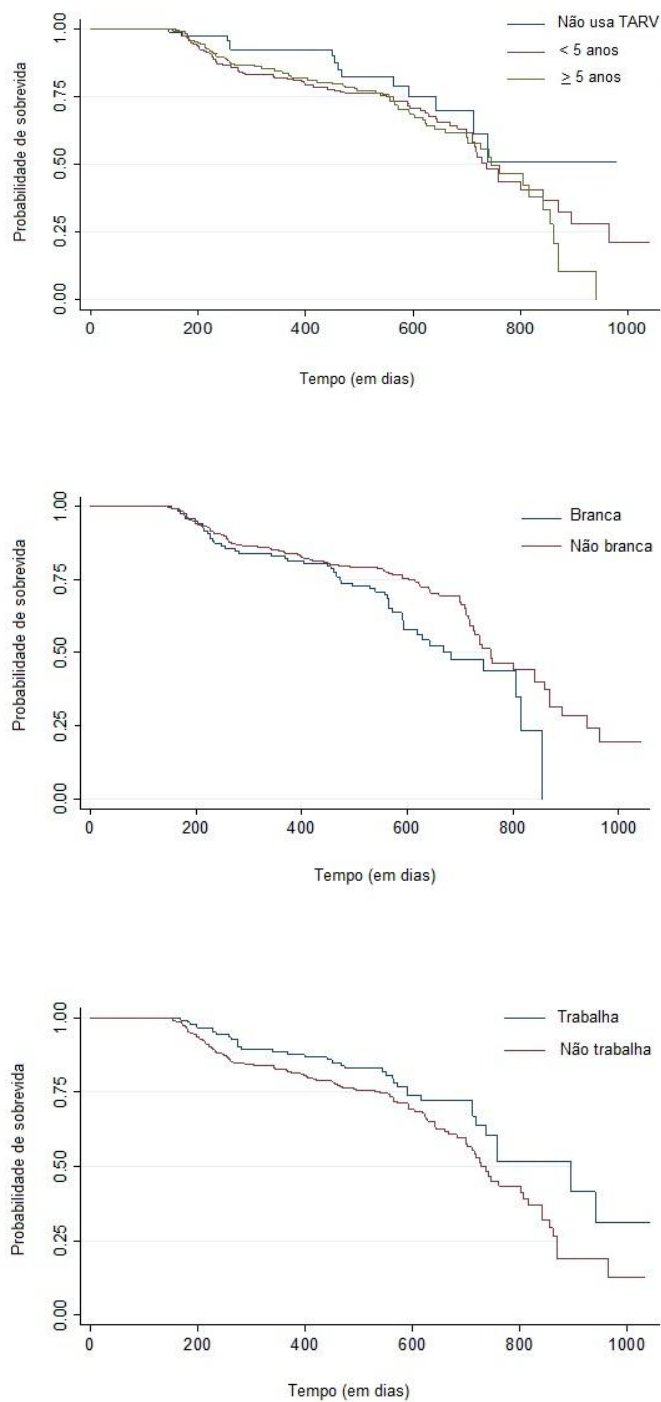
Table 3. Multivariate analysis of factors associated with metabolic syndrome in a cohort of patients living with HIV/AIDS in Pernambuco, Brazil

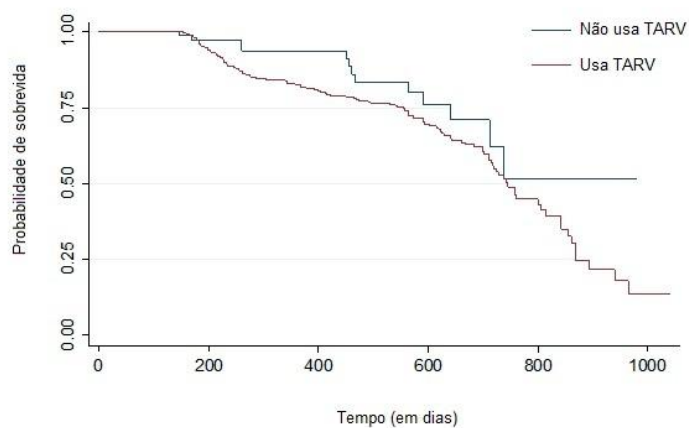
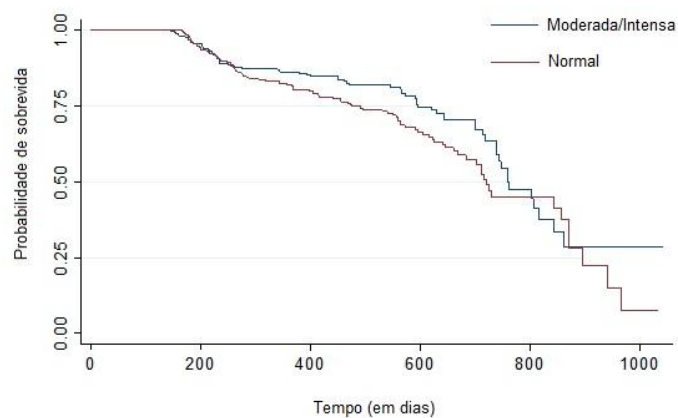
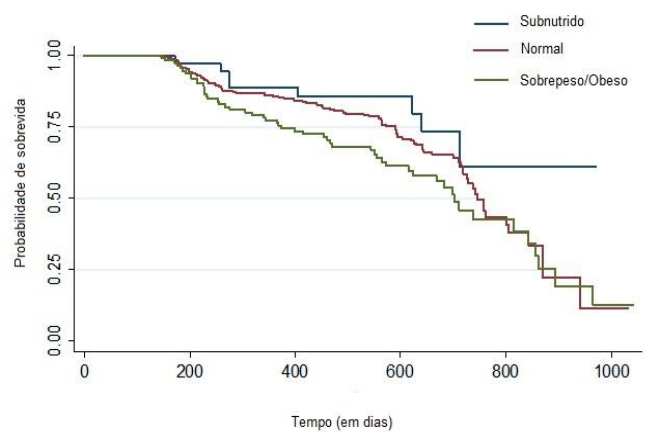
	Hazard ratio (95% CI)	p-value
ARVT		
No	1.0	-
Yes	1.49 (0.86 – 2.61)	0.154
Employment		
Yes	1.0	-
No	1.40 (0.96 – 2.04)	0.081
Race		
White	1.0	-
Non-white	0.64 (0.45 – 0.90)	0.009
IPAQ		
Moderate/Intense	1.0	-
Sedentary/Light	1.30 (0.94 – 1.79)	0.109



Figure 1. Survival curve for MS onset



**Figure 2. Survival curve for significant risk variables by univariate analysis**





ANEXOS



ANEXO A

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM SERES HUMANOS DO HUOC

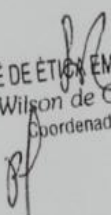
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS
Pavilhão Ovidio Montenegro – 1o. andar
Rua Arnóbio Marques, 310 – Santo Amaro – 50100-130 – Recife-PE
Fone: (81) 2101.1530 - Fone/Fax: (81) 2101.1536
E-mail: cephuoc@yahoo.com.br

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

QUESTIONÁRIO

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	1 Solteiro (a)	1 Sozinho	1 - Sim
2 Preta	2 Casado (a)	2 Com família	2 - Não
3 Amarela	3 Separado (a)	3 Com companheiro (a)	
4 Parda	4 Viúvo (a)	4 Em abrigo (casa de apoio)	
5 Indígena	5 Divorciado	5 Na rua	
II - PROCEDÊNCIA			
14 - Qual a cidade que você mora	15 - Endereço: Rua		
16 - Nr.	17 - Apto	18 - Bl	
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)	1 - Sim	1. 1 a 9 Série	
2 - Não	2 - Não	2. 10 a 12 Série	
	8 - Não sabe informar	3. 13 a 19 Série	
29 - Na semana passada, o chefe da família trabalhou em alguma atividade em que recebeu dinheiro ?			
1 - Sim	R\$		
2 - Não			
8 - Não sabe informar			
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	1 - Auxílio doença	
	2 - Não (se sim vá para questão 33)...	2 - Aposentadoria por invalidez	
	8 - Não sabe informar	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 1 - Sim 2 - Não	35 - Qual foi a última série que você estudou e passou de ano ? 1. 1 a 9 Série 2. 10 a 12 Série 3. 13 a 19 Série	36 - Na semana passada, você trabalhou em alguma atividade em que recebeu dinheiro ? 1 - Sim 2 - Não	
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 - Pensão 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 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 43)	42 - Quantos copos de leite o você toma por dia? (01 copo de 250ml = 300mg de cálcio) 1 - Um copo 2 - Dois copos 3 - Três copos	43 - Iogurte 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 44)	
43.1 - Quantas porções de iogurte o você toma por dia? (200 ml que equivale a 300mg de cálcio) 1 - Uma porção 2 - Duas porções 3 - Três ou mais porções	44 - Coalhada 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 45)	44.1 - Quantas porções de coalhada o senhor toma por dia? (200 ml que equivale a 300mg de cálcio) (1 pote) 1 - Uma porção 2 - Duas porções 3 - Três ou mais porções	
45 - Queijo 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 46)	45.1 - Quantas porções de queijo o você come por dia? (01 porção de queijo = 30g (fatia grossa) equivalente a 300mg de cálcio) 1 - Uma porção 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 (pesada) 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 ? dias por semana nenhuma atividade física vigorosa (vá para a questão 50)		49 - Quanto tempo você passava fazendo atividades físicas vigorosas num desses dias ? horas por dia 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. dias por semana não realizei nenhuma atividade física moderada (vá para a questão 52)		51 - Quanto tempo você costumava passar fazendo atividades físicas moderadas num desses dias ? horas por dia 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 ? <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td>horas por dia</td></tr><tr><td> </td><td> </td><td>minutos por dia</td></tr><tr><td> </td><td> </td><td>Não sei/não tenho certeza</td></tr></table>				horas por dia			minutos por dia			Não sei/não tenho certeza
		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 ? <table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td>horas por dia</td><td> </td><td> </td><td>minutos por dia</td><td> </td><td>Não sei/não tenho certeza</td></tr></table>						horas por dia			minutos por dia		Não sei/não tenho certeza	
		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 5 - 2 a 3 dias por mês 6 - Uma vez por mês 7 - Menos de uma vez por mês 		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 - cigarrilha 6 - rapé		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 (pipeti) 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										

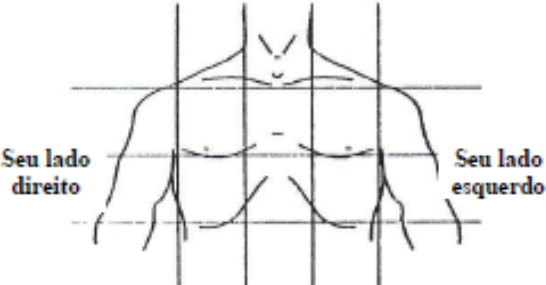


VI - INFECÇÃO PELO HIV/aids				
70 - Há quanto tempo o você ficou sabendo que está com HIV/aids ?		71 - Você está apresentando algum destes problemas ?		
1. Dias 2. Meses 3. Anos		71.1 - Diarréia por 30 dias ou mais? 1 - Sim 2 - Não	71.2 - Caspa na face e couro cabeludo e/ou problemas de pele ? 1 - Sim 2 - Não	71.3 - Sapinho na boca ou cândida ? 1 - Sim 2 - Não
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 (próximo) 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 perceberam 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
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
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.
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 sabe 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 / Carbamazepina / Ácido 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, Diprospan®. Metcorten® 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 triglicerídeos 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 60 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	197 - Pressão Arterial final:	



ANEXO C

FICHA DE COLETA DE DADOS

ACOMPANHAMENTO DE COORTE DE PACIENTES COM HIV / AIDS EM TRÊS SERVIÇOS DE SAÚDE DO RECIFE – FICHA DE COLETA DE DADOS			
INFORMAÇÕES INICIAIS			
Nome do Hospital		Nome do Coletador	
I - IDENTIFICAÇÃO			
1 - Número do prontuário 		2 - Nome 	
3 - Número de identificação na pesquisa 		4 - Data de Nascimento / /	5 - Idade
6 - Data da Coleta / /		7 - Data da Entrevista / /	
8 - Sexo 		9 - Nome da Mãe 	
II – DADOS DA INFECÇÃO PELO HIV / AIDS			
10 - Existe registro de doença (s) oportunista (s)? 1. Sim ☐ 2. Não (Siga para a questão 13) ☐		11 - Se sim, a doença oportunista ocorreu nos últimos três meses que antecederam a entrevista? 1. Sim ☐ 2. Não ☐ 8. Sem registro ☐ 9. Não se aplica ☐	
Os pacientes que tiverem o registro de doença oportunista nos 3 meses que antecederam a entrevista estarão temporariamente excluídos das coortes de doença cardiovascular e todos os estudos de doença metabólica. Estes pacientes poderão ingressar nessas coortes 3 meses após a alta da doença oportunista.			
12 - Qual ou quais das doenças oportunistas listadas abaixo, estão registradas no prontuário?			
12.1 Critério CDC adaptado Para cada alternativa assinalar: 1. Sim 2. Não 8. Sem Registro 9. Não se aplica			
Câncer cervical invasivo	☐	Histoplasmose disseminada	☐
Candidose (esôfago, traquéia, brônquio, pulmão)	☐	Isosporíase intestinal crônica > 1 mês	☐
Citomegalovirose (exceto fígado, baço ou linfonodos)	☐	Leucoencefalopatia multifocal progressiva	☐
Criptococose extra-pulmonar	☐	Linfoma não Hodgkin e outros linfomas	☐
Criptosporidiose intestinal crônica > 1 mês	☐	Linfoma primário de cérebro	☐
Herpes simples muco-cutâneo > 1 mês	☐	Micobacteriose disseminada exceto tuberculose	☐
12.2 – Critério Caracas Para cada alternativa assinalar: 1. Sim 2. Não 8. Sem Registro 9. Não se aplica			
Sarcoma de Kaposi (10)	☐	Difusão do sistema nervoso central (5)	☐
Tuberculose disseminada / extra-pulmonar / não cavitária (10)	☐	Diarréia igual ou maior a 1 mês (2)	☐
Candidose oral ou leucoplasia pilosa (5)	☐	Febre maior ou igual a 38°C por tempo maior ou igual a 1 mês (2)	☐
Tuberculose pulmonar cavitária ou não especificada (5)	☐	Caquexia ou perda de peso maior que 10% (2)	☐
Herpes zoster em indivíduo menor ou igual a 60 anos (5)	☐	Astenia maior ou igual a 1 mês (2)	☐
13 - O paciente tem Aids? 1. Sim ☐ 2. Não ☐ 8. Sem registro ☐		14 - Qual o Critério de definição de caso aids? 1. Clínico ☐ 2. CD4 de 201 a 350 cel/mm ³ ☐ 3. CD4 < 200 cel/mm ³ ☐ 8. Sem registro ☐ 9. Não se aplica ☐	
15 - Qual a data do diagnóstico de aids? 1. / / 8. Sem registro ☐ 9. Não se aplica ☐		16 - Qual a data em que o paciente apresentou CD4 abaixo de 350 pela primeira vez? 1. / / 8. Sem registro ☐ 9. Não se aplica ☐	



23. Valor atual do CD4 (dos últimos 4 meses) 1. CD4: _____ cel/mm ³ data: ____/____/____ 9. Sem registro			24. Valor do CD4 anterior ao início do esquema ARV atual 1. CD4: _____ cel/mm ³ data: ____/____/____ 9. Sem registro			
25. Valor atual da CV (dos últimos 4 meses) 1. _____ cópias/ml data: ____/____/____ 9. Sem registro			26. Valor da CV anterior ao início do esquema ARV atual 1. _____ cópias/ml data: ____/____/____ 9. Sem registro			
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		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
25 ^{OH} 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	8. Infiltrado focal	15. Bronquiectasias					
2. Acometimento pulmonar unilateral	9. Infiltrado difuso	16. Linfonodomegalia					
3. Acometimento pulmonar bilateral	10. Infiltrado Miliar	17. Derrame pleural					
4. Acometimento pleural unilateral	11. Cavidade simples	18. Espessamento pleural					
5. Acometimento pleural bilateral	12. Múltiplas cavidades	19. Pneumotórax					
6. Fibrose pulmonar	13. Nódulos	20. Fibrose cicatricial					
7. Consolidação segmentar ou lobar	14. Granulomas (nódulos calcificados)	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	29.2 – PPD 2
_____mm data ____/____/____	_____mm data ____/____/____
☐	☐
29.3 – PPD 3	29.4 – PPD 4
1. _____mm data ____/____/____	_____mm data ____/____/____
☐	☐
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 m - 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 ☐		1. NT (Não Testado) 2. S (Sensível) 3. R (Resistente)		1. Sim ☐		Para cada resposta registre 1. Sim 2. Não 9. Não se aplica	
2. Não		1. Isoniazida ☐		2. Não		1. Tórax ☐	
		2. Rifampicina ☐		9. Não se aplica		2. Abdome ☐	
		3. Pirazinamida ☐				3. Crânio ☐	
		4. Etambutol ☐				4. Coluna ☐	
		5. Etionamida ☐				5. Não se aplica ☐	
		6. Estreptomicina ☐				6. Outras ☐	
36. Qual o resultado da tomografia?				37. Iniciou tratamento para tuberculose?			
1. Data ____/____/____ ☐				1. Sim Data: ____/____/____ ☐			
9. Não se aplica				2. Não (Siga para a questão 52)			
				9. Não se aplica			
Codificação para a Tomografia:							
1. Normal		9. Granulomas (nódulos calcificados)		14. Linfonodomegalia mediastinal de densidade heterogênea			
2. Acometimento pulmonar unilateral		10. Consolidação segmentar ou lobar com broncograma		15. Pneumotórax			
3. Acometimento pulmonar bilateral		11. Bronquiectasias		16. Pneumomediastino			
4. Acometimento pleural unilateral		12. Linfonodomegalia hilar unilateral de densidade heterogênea		17. Derrame pleural			
5. Acometimento pleural bilateral		13. Linfonodomegalia hilar bilateral de densidade heterogênea		18. Micronódulos em região perivascular e parasseptal			
6. Fibrose pulmonar				19. Infiltrado micronodular difuso e aleatório. Nódulos > 6 mm e pequenas cavidades			
7. Fibrose pleural							
8. Imagem de árvore em brotamento							
Codificação para a tomografia do abdome							
21. Nódulo hepático único		24. Espessamento de alça do intestino delgado		26. Nódulos peritoneais			
22. Nódulos hepáticos		25. Espessamento de alça do intestino grosso		27. Ascite			
23. Linfonodomegalia							
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				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. Hepatotoxicidade				1. Sufadiazina		
2. Intolerância gástrica				2. Sulfametoxazol/Trimetoprim		
3. Neuropatia periférica				3. Fluconazol		
4. Exantema				4. Azitromicina		
5. Artralgia				5. Anfotericina B		
6. Distúrbios hematológicos				6. Ganciclovir		
7. Outros						
41. Qual a localização da tuberculose?		42. Qual o regime de acompanhamento do paciente por ocasião do início do tratamento para tuberculose?		43. O paciente fez uso de antibióticos para tratar sintomas respiratórios nos últimos 15 dias que antecederam o tratamento para tuberculose?		
1. Pulmonar		1. Regime ambulatorial		1. Sim		
2. Extrapulmonar		2. Regime de internamento		2. Não		
3. Pulmonar e extrapulmonar						
4. Disseminada						
44. Se sim, o paciente melhorou com este tratamento (baseado no registro de melhora pelo médico assistente)?		45. O paciente fez uso de drogas anti-retrovirais antes ou durante o tratamento para tuberculose?		46. Se sim, em que momento do tratamento para tuberculose foi iniciada TARV?		
1. Sim		1. Sim		1. Antes do início do tratamento para tuberculose;		
2. Não		2. Não (Siga para a questão 48)		2. Nos primeiros 2 meses do tratamento para tuberculose;		
9. Não se aplica				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				48. O paciente concluiu o tratamento para tuberculose?		
1. Primeiro mês				1. Sim		
2. Segundo mês				2. Não		
3. Terceiro mês						
4. Quarto mês						
5. Quinto mês						
6. Sexto mês						
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	/ /					



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. Mapa de quimioprofilaxia						
Droga	Início	Interrupção	Substituição	Reinício	Causa	Fim
INH	/ /	/ /	/ /	/ /		/ /
53.1. Codificação para reação adversa						
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?		56. Quais os resultados do teste da isoniazida na urina? Para cada uma das alternativas registre 1. positiva 2. negativa 3. não realizada		
1. Sim ☐		1. Antes do início da quimioprofilaxia para tuberculose; ☐		1. Primeiro mês ☐ 2. Segundo mês ☐		
2. Não (Siga para questão 56) ☐		2. Durante a quimioprofilaxia para tuberculose; ☐		3. Terceiro mês ☐ 4. Quarto mês ☐		
				5. Quinto mês ☐ 6. Sexto mês ☐		
VIII – COORTE SÍNDROME METABÓLICA						
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)						
* Hipertrigliceridemia (≥ 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 de definição de lipodistrofia no HIV.						
Idade (anos)			Tempo de diagnóstico de HIV			
1. ≤ 40	☐	0	≤ 4 anos	☐		0
2. > 40		1,139	> 4 anos			1,139
HDL (mmol/L)		x -1,593	Anion gap			x 0,0701
Modelo objetivo de definição de lipodistrofia no HIV.						
LDL (mmol/L)			Estágio da doença (CDC)			
≤ 3	☐	0	A	☐		0
> 3		0,625	B			0,181
Sexo			C			0,731
Masculino	☐	0	Triglicerídeos			x 0,204
Feminino		1,297	RCQ			x 2,114
Lactato (mmol/L)		x 0,291	Constante			-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						
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? 1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica				59. Qual o grau da fratura? 1. Grau I ☐ 2. Grau II 3. Grau III 8. Sem informação 9. Não se aplica			
60. Apresentou fratura em coluna na 2ª avaliação? 1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica				61. Qual o grau da fratura? 1. Grau I ☐ 2. Grau II 3. Grau III 8. Sem informação 9. Não se aplica			
62. Apresentou fratura em fêmur? 1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não 9. Não se aplica				63. Apresentou fratura em outros locais 1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não 9. Não se aplica			
64. Resultado da densitometria óssea Data ____/____/____							
DMO	1 - Data	g/cm³	Score T	2 - Data	g/cm³	Score T	PMO
Colo do fêmur	____/____/____			____/____/____			
Trocanter	____/____/____			____/____/____			
Fêmur total	____/____/____			____/____/____			
L1 a L4	____/____/____			____/____/____			
65. Apresentou osteopenia na 1ª avaliação? 1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não 9. Não se aplica		66. Apresentou osteopenia na 2ª avaliação? 1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não 9. Não se aplica		67. Apresentou osteoporose na 1ª avaliação? 1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não 9. Não se aplica			
68. Apresentou osteoporose na 2ª avaliação? 1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não 9. Não se aplica		69. Apresentou perda de massa óssea na 1ª avaliação? 1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não 9. Não se aplica		70. Apresentou perda de massa óssea na 2ª avaliação? 1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não 9. Não se aplica			
71. Apresentou dislipidemia na 1ª avaliação? 1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não 9. Não se aplica		72. Apresentou dislipidemia na 2ª avaliação? 1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não 9. Não se aplica		73. Apresentou dislipidemia na 3ª avaliação? 1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não 9. Não se aplica			



74. Apresentou a síndrome metabólica na 1ª avaliação? 1. Sim _____ Data ____/____/____ 2. Não 9. Não se aplica	75. Apresentou síndrome metabólica na 2ª avaliação? 1. Sim _____ Data ____/____/____ 2. Não 9. Não se aplica	76. Apresentou síndrome metabólica na 3ª avaliação? 1. Sim _____ Data ____/____/____ 2. Não 9. Não se aplica
77. Onda de pulso na 1ª avaliação? Data ____/____/____ Valor _____ 1. Normal 2. Alterada 3. Não 9. Não se aplica	78. Teve alteração de onda de pulso na 2ª avaliação? 1. Sim _____ Data ____/____/____ Resultado _____ 1. Normal 2. Alterada 3. Não 9. Não se aplica	79. Desenvolveu Diabetes mellitus na 1ª avaliação? 1. Sim _____ Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica
80. Desenvolveu Diabetes mellitus na 2ª avaliação? 1. Sim _____ Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	81. Desenvolveu Diabetes mellitus na 3ª avaliação? 1. Sim _____ Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	82. Desenvolveu lipodistrofia (LD) na 1ª avaliação? 1. Sim _____ Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica
83. (Se Sim) Qual a apresentação clínica da lipodistrofia? 1. Lipoatrofia 2. Lipohipertrofia 3. Lipodistrofia Mista 8. Sem informação 9. Não se aplica	83.1. Qual o grau de intensidade da lipodistrofia? 1. Leve 2. Moderado 3. Grau 9. Não se aplica	84. Desenvolveu lipodistrofia (LD) na 2ª avaliação? 1. Sim _____ Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica
85. (Se Sim) Qual a apresentação clínica da lipodistrofia? 1. Lipoatrofia 2. Lipohipertrofia 3. Lipodistrofia Mista 8. Sem informação 9. Não se aplica	85.1. Qual o grau de intensidade da lipodistrofia? 1. Leve 2. Moderado 3. Grau 9. Não se aplica	86. Desenvolveu lipodistrofia (LD) na 3ª avaliação? 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. Grau 9. Não se aplica	88. Apresentou alteração do C-telopectideo (CTX) na 1ª avaliação? 1. Sim _____ Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica
89. Apresentou alteração do C-telopectideo (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 Valor _____	
IX – COORTE CARDIOVASCULAR		
91. ESCORE DE FRAMINGHAM (Risco Cardiovascular) na 1ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos _____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%) _____ 8. Sem informação 9. Não se aplica	92. ESCORE DE FRAMINGHAM (Risco Cardiovascular) na 2ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos _____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%) _____ 8. Sem informação 9. Não se aplica	93. ESCORE DE FRAMINGHAM (Risco Cardiovascular) na 3ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos _____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%) _____ 8. Sem informação 9. 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. Hipertensão (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. Hipertensão (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 ____ x ____ Data ____/____/____ 1. Normotenso 2. Pré-hipertenso 3. Hipertensão (pressão elevada) 8. Sem informação 9. Não se aplica	108. Se pressão elevada, qual a classificação da hipertensão 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 Data ____/____/____ 1. Normal 2. Elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica	107. Qual a classificação quanto à pressão de pulso na 2ª avaliação? Data ____/____/____ 1. Normal 2. Elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica	110. Qual a classificação quanto à pressão de pulso na 3ª avaliação? Data ____/____/____ 1. Normal 2. Elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica



X – RESULTADOS DO USG DE CARÓTIDAS				
DOPPLER DE CARÓTIDAS 1º EXAME (Espessamento de carótida)				
111. DATA ____/____/____ Espessura carótida direita ____mm Espessura carótida esquerda ____mm Espessura total ____mm		112. ESPESSURA AUMENTADA 1. Sim ☐ 2. Não ☐ 8. Sem informação 9. Não se aplica		113. PRESENÇA DE PLACA 1. Sim ☐ 2. Não ☐ 8. Sem informação 9. Não se aplica
114. Nr. De placas _____ 8. Sem informação ☐ 9. Não se aplica		115. Local 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 ☐ 13. Não se aplica ☐		
116. Grau de estenose (Na presença de placa) _____ 8. Sem informação 9. Não se aplica		117. Ambas as alterações (espessamento e placas) 1. Sim ☐ 2. Não ☐ 8. Sem informação 9. Não se aplica		
119. Conclusão do 1º Exame 1. Normal ☐ 2. Espessura aumentada 3. Placa 4. Espessura aumentada + placa		118. Realizou todas as 12 medidas em carótidas direita e esquerda ? 1. Sim ☐ 2. Não ☐ 2.1. Bulbo direito anterior ☐ 2.2. Bulbo direito posterior ☐ 2.3. Bulbo esquerdo anterior ☐ 2.4. Bulbo esquerdo posterior ☐ 2.5. ACI direita anterior ☐ 2.6. ACI direita posterior ☐ 2.7. ACI esquerda anterior ☐ 2.8. ACI esquerda posterior ☐		
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)				
121. DATA ____/____/____ Espessura carótida direita ____mm Espessura carótida esquerda ____mm Espessura total ____mm		122. ESPESSURA AUMENTADA 1. Sim ☐ 2. Não ☐ 8. Sem informação 9. Não se aplica		123. PRESENÇA DE PLACA 1. Sim ☐ 2. Não ☐ 8. Sem informação 9. Não se aplica



124. Nr. De placas 8. Sem informação 9. Não se aplica		125. Local 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 13. Não se aplica	
126. Grau de estenose (Na presença de placa) 9. Não se aplica		127. Ambas as alterações (espessamento e placas) 1. Sim 2. Não	
128. Realizou todas as 12 medidas em caróticas direita e esquerda ? 1. Sim 2. Não (Exceto) 2.1. Parede anterior bulbo carotídeo direito 2.2. Parede anterior bulbo carotídeo esquerdo 2.3. Parede posterior bulbo carotídeo direito 2.4. Parede posterior bulbo carotídeo esquerdo 2.5. Parede anterior ACInterna direita 2.6. Parede anterior ACInterna esquerda 2.7. Parede posterior ACInterna direita 2.8. Parede posterior ACInterna esquerda		129. Conclusão do 1º Exame 1. Normal 2. Espessura aumentada 3. Placa 4. Espessura aumentada + placa	
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		131.2 1º Exame USG	131.3 2º Exame USG (fim da coorte ou mudança de condição)
1. Sem esquema ARV		DATA ____/____/____	DATA ____/____/____
2. Paciente em Primeiro esquema ARV		DATA ____/____/____	DATA ____/____/____
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. Estabilização (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		138. Pós esforço com 1 minuto	
1. FC (frequência cardíaca) bpm/min		1. FC (frequência cardíaca) bpm/min	
2. PAS (pressão arterial sistólica):		2. PAS (pressão arterial sistólica):	
PAD (pressão arterial diastólica):		PAD (pressão arterial diastólica):	
3. Segmento ST		3. Segmento ST	
3.1. Normal		3.1. Normal	
3.2. Alterado		3.2. Alterado	
Supradesnivelamento		Supradesnivelamento	
Infradesnivelamento		Infradesnivelamento	
4. Tempo de esforço máximo		min	
5. Inclinação da esteira		graus	
6. VO ₂		ml/kg min	
139. Pós esforço com 6 minutos		140. Sintomas	
1. FC (frequência cardíaca) bpm/min		1. Sim	
2. PAS (pressão arterial sistólica):		2. Não	
PAD (pressão arterial diastólica):		☐	
3. Segmento ST			
3.1. Normal			
3.2. Alterado			
Supradesnivelamento		mm	
Infradesnivelamento		mm	
141. Dor torácica típica		142. Limitante	
1. Sim		1. Sim	
2. Não		2. Não	
8. Sem informação		8. Sem informação	
9. Não se aplica		9. Não se aplica	
143. Surgimento da dor		144. Dispneia	
1. Durante esforço		1. Sim	
2. Pós esforço		2. Não	
8. Sem informação		8. Sem informação	
9. Não se aplica		9. Não se aplica	
145. Limitante		146. Surgimento da dispneia	
1. Sim		1. Durante esforço	
2. Não		2. Pós esforço	
8. Sem informação		8. Sem informação	
9. Não se aplica		9. Não se aplica	
147. Claudicação		148. Limitante	
1. Sim		1. Sim	
2. Não		2. Não	
8. Sem informação		8. Sem informação	
9. Não se aplica		9. Não se aplica	



149. Surgimento da claudicação 1. Durante esforço ☐ 2. Pós-esforço ☐ 8. Sem informação 9. Não se aplica	150. Exame físico: Roncos e sibilos 1. Sim ☐ 2. Não ☐ 8. Sem informação 9. Não se aplica	151. Exame físico: Crepitações 1. Sim ☐ 2. Não ☐ 8. Sem informação 9. Não se aplica	152. Exame físico: Crepitações 1. Durante esforço ☐ 2. Pós-esforço ☐ 8. Sem informação 9. Não se aplica
153. Arritmias no pré-esforço ☐ ☐	154. Arritmias no esforço ☐ ☐	155. Arritmias no pós-esforço ☐ ☐	
1. ES supra-ventriculares 2. ES ventriculares 3. EV ventriculares e supra-ventriculares 4. Batimentos de fusão Para todas 1,2,3,4 caracterizar no esforço a- pouco freqüente b- freqüente c- raras d- ocasionais Para todas 1,2,3,4 caracterizar no pós-esforço c- não apresentou arritmia d- arritmia semelhante e- arritmia mais freqüente f- arritmia menos freqüente	5. Períodos de Taquicardia supra ventricular 6. Períodos de Taquicardia ventricular Para os códigos 5 e 6 caracterizar no pré-esforço, esforço e pós-esforço a- não sustentada b- reversão espontânea c- sustentada 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 Para os códigos: 7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22 caracterizar no pré-esforço, esforço e pós-esforço a- não observamos o distúrbio b- manteve o mesmo padrão C- normalização do padrão	
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 freqüência 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 ☐ ☐			
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 (freqüência 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	



180. 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		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		186. Resultado da Cintilografia Miocárdica quanto à intensidade da alteração 1. Discreta 2. Moderada 3. Acentuada	
187. Fração de ejeção após o esforço ____ %	188. Escore de perfusão (QPS): SSS ____	189. Escore de perfusão (QPS): SRS ____	190. Escore de perfusão (QPS): SDS ____
191. Percentual da área do VE acometido: ____ %	192. Dilatação isquêmica transitória: (TID) ____	193. Número de segmentos acometidos: ____	194. Número de territórios vasculares acometidos: ____ Vasos
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 mamárias) 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



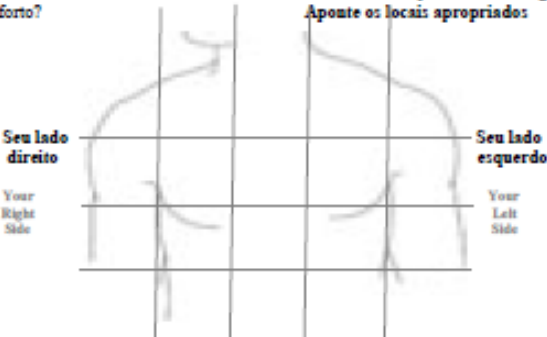
ANEXO D

FICHA DE MONITORAMENTO

ACOMPANHAMENTO DE COORTE DE PACIENTES COM HIV / AIDS EM TRÊS SERVIÇOS DE SAÚDE DO RECIFE – FICHA MONITORAMENTO			
INFORMAÇÕES INICIAIS			
Nome do Hospital		Nome do Coletador	
I - IDENTIFICAÇÃO			
1 - Número do prontuário 		2 - Nome 	
3 - Número de identificação na pesquisa 		4 - Data de Nascimento / /	5 - Idade
6 - Data da Coleta / /			
7 - Data da Entrevista / /	8 - Sexo 	9 - Nome da Mãe 	
II – DADOS DA INFECÇÃO PELO HIV / AIDS			
10 - Existe registro de doença (s) oportunista (s)? 1. Sim ☐ 2. Não (Siga para a questão 13)		11 - Se sim, a doença oportunista ocorreu nos últimos três meses que antecederam a entrevista? 1. Sim ☐ 2. Não ☐ 8. Sem registro ☐ 9. Não se aplica ☐	
Os pacientes que tiverem o registro de doença oportunista nos 3 meses que antecederam a entrevista estarão temporariamente excluídos das coortes de doença cardiovascular e todos os estudos de doença metabólica. Estes pacientes poderão ingressar nessas coortes 3 meses após a alta da doença oportunista.			
12 - Qual ou quais das doenças oportunistas listadas abaixo, estão registradas no prontuário?			
12.1 Critério CDC adaptado Para cada alternativa assinalar: 1. Sim 2. Não 8. Sem Registro 9. Não se aplica			
Câncer cervical invasivo	☐	Histoplasmose disseminada	☐
Candidose (esôfago, traquéia, brônquio, pulmão)	☐	Isosporíase intestinal crônica > 1 mês	☐
Citomegalovirose (exceto fígado, baço ou linfonodos)	☐	Leucoencefalopatia multifocal progressiva	☐
Criptococose extra-pulmonar	☐	Linfoma não Hodgkin e outros linfomas	☐
Criptosporidiose intestinal crônica > 1 mês	☐	Linfoma primário de cérebro	☐
Herpes simples muco-cutâneo > 1 mês	☐	Micobacteriose disseminada exceto tuberculose	☐
12.2 – Critério Caracas Para cada alternativa assinalar: 1. Sim 2. Não 8. Sem Registro 9. Não se aplica			
Sarcoma de Kaposi (10)	☐	Difusão do sistema nervoso central (5)	☐
Tuberculose disseminada / extra-pulmonar / não cavitária (10)	☐	Diarréia igual ou maior a 1 mês (2)	☐
Candidose oral ou leucoplasia pilosa (5)	☐	Febre maior ou igual a 38C por tempo maior ou igual a 1 mês (2)	☐
Tuberculose pulmonar cavitária ou não especificada (5)	☐	Caquexia ou perda de peso maior que 10% (2)	☐
Herpes zoster em indivíduo menor ou igual a 60 anos (5)	☐	Astenia maior ou igual a 1 mês (2)	☐
23. Valor atual do CD4 (dos últimos 4 meses) 1. CD4: cel/mm ³ data: ____/____/____ 8. Sem registro			
25. Valor atual da CV (dos últimos 4 meses) 1. cópias/ml data: ____/____/____ 8. Sem registro			

ARAÚJO, PSR



30 - 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(espôsa), filho(a), mãe também 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	31 - Você acha que as veias das suas pernas estão mais salientes? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 33) 3 - Não sabe informar (vai para a questão 33)	32 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos
33 - 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(espôsa), filho(a), mãe também 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	34 - Você acha que seu rosto ficou mais magro? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 36)	35 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos
36 - 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(espôsa), filho(a), mãe também 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	37 - Você acha que suas nádegas estão diminuindo? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 39)	38 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos
39 - 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(espôsa), filho(a), mãe também 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	40 - Você acha que o tamanho da sua barriga (cintura) aumentou? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 42) 3 - Não sabe informar (vai para a questão 42)	41 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos
42 - 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(espôsa), filho(a), mãe também 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	43 - Você acha que seu pescoço está mais grosso? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 45)	44 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos
45 - 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(espôsa), filho(a), mãe também 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	46 - Você acha que suas mamas aumentaram de tamanho? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 48)	47 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos
48 - 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(espôsa), filho(a), mãe também 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança		
SINTOMAS / DOR TORÁCICA		
49 - Você algumas vezes sentiu dor ou desconforto no peito nos últimos 6 meses? 1 - Sim 2 - Não	50 - Onde você sente esta dor ou desconforto?	Por favor marque um X nos lugares apropriados. Aponte os locais apropriados:
51 - Quando você caminha em velocidade normal em um lugar plano, isto provoca dor? 1 - Sim 2 - Não 3 - Incapaz		
52 - Quando você caminha em uma subida ou quando anda com pressa, isso provoca a dor? 1 - Sim 2 - Não 3 - Incapaz		



53 - Quando você sente alguma dor ou desconforto no peito ao caminhar o que você faz? 1 - Para ☐ 2 - Diminui o ritmo ☐ 3 - Continua no mesmo ritmo ☐ 9 - Não se aplica ☐	54 - A dor ou desconforto no peito desaparece se você ficar parado? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não se aplica ☐	55 - Quanto tempo leva para sumir ou desaparecer a dor? 1 - 10 minutos ou menos ☐ 2 - mais de 10 minutos ☐ 9 - Não se aplica ☐
56 - Você foi informado por algum profissional de saúde que tem diabetes mellitus (açúcar no sangue) nos últimos 6 meses? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não sabe informar ☐	57 - Você faz uso de alguma medicação para diabetes? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não sabe informar ☐ 9 - Não se aplica ☐	
58 - Você está tomando alguns destes remédios?		
58.1 - Metformina 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não sabe informar ☐	58.2 - Atenolol 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não sabe informar ☐	58.3 - Propranolol 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não sabe informar ☐
58.4 - Hidroclorotiazida 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não sabe informar ☐		
59 - Você tomou alguma dessas medicações nos últimos 6 meses?		
59.1 - Hormônio feminino ou anticoncepcional (pílula ou injetável) ou reposição hormonal? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não sabe informar ☐	59.2 - Anabolizante - testosterona (Decadurabolín®) ou oxandrolona 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não sabe informar ☐	59.3 - Corticoide - também conhecido como: prednisona, dexametasona, cortisol, Dipropam®, Meticortem® por mais de 90 dias contínuos nos últimos seis meses? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não sabe informar ☐
60 - Você soube por algum profissional de saúde que tem alguma dessas doenças?		
60.1 - Câncer ou linfoma 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não sabe informar ☐	60.2 - Doença crônica do fígado ou cirrose? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não sabe informar ☐	60.3 - Síndrome de Cushing 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não sabe informar ☐
60.4 - Você tem insuficiência renal crônica? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não sabe informar ☐		
61 - Você foi informado por algum profissional de saúde que tem pressão alta nos últimos 6 meses? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não sabe informar ☐	62 - Você soube que tinha pressão alta antes de saber que estava com HIV/aids? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não sabe informar ☐ 9 - Não se aplica ☐	63 - Você soube que tem pressão alta depois do tratamento para o HIV/aids? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não sabe informar ☐ 9 - Não se aplica ☐
64 - Você fez uso de alguma medicação para pressão alta nos últimos 6 meses? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 3 - Já fez mas parou ☐ 9 - Não sabe informar ☐ 9 - Não se aplica ☐	65 - Você foi informado por profissional de saúde que tem gordura (colesterol ou triglicérides) aumentada no sangue nos últimos 6 meses? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não sabe informar ☐	66 - Você fez uso de alguma medicação para baixar o colesterol no sangue? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não sabe informar ☐
66.1 - Caso faça uso de alguma medicação hipolipemiante, especificar: Pravastatina ☐ Atorvastatina ☐ Rosuvastatina ☐ Fibrato ☐ Outros ☐		
67 - Você teve infarto do coração nos últimos 6 meses? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não sabe informar ☐	67.1 - Caso faça uso de alguma medicação anti-hipertensiva, especificar: IECA ☐ BRA ☐ Diuréticos ☐ B-BLOC ☐ BCC ☐ Outros ☐	
68 - Você teve angina do peito nos últimos 6 meses? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não sabe informar ☐	69 - Você fez cirurgia no coração (ponte de safena, colocação de stent após o tratamento de HIV/aids) nos últimos 6 meses? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não sabe informar ☐	
70 - Você teve derrame cerebral nos últimos 6 meses? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não sabe informar ☐	71 - Você esteve internado nos últimos 90 dias? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não sabe informar ☐	72 - A senhora está grávida? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não sabe informar ☐ 9 - Não se aplica ☐



73 - Iniciou tratamento (coquetel) para o HIV (AIDS) nos últimos 6 meses? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Não se aplica ☐		74 - Trocou o esquema (coquetel) para a AIDS nos últimos 6 meses? 1 - Não ☐ 2 - Sim. Especificar o novo esquema _____ + _____ + _____ ☐ 9 - Não se aplica ☐	
DADOS ANTROPOMÉTRICOS			
75 - Peso: kg		76 - Altura: cm	
78 - Circunferência abdominal: cm		79 - Quadril: cm	
81 - prega cutânea tricipital: mm		82 - Pressão Arterial Inicial: X mmHg	
		83 - Pressão Arterial Final: X mmHg	



ANEXO F

MANUSCRIPT SUBMISSION JOURNAL OF INFECTION

The *Journal of Infection* publishes original papers on all aspects of infection - clinical, microbiological and epidemiological. The Journal seeks to bring together knowledge from all specialties involved in infection research and clinical practice, and present the best work in the ever-changing field of infection. Each issue brings you Editorials that describe current or controversial topics of interest, high quality Reviews to keep you in touch with the latest developments in specific fields of interest, an Epidemiology section reporting studies in the hospital and the general community, and a lively correspondence section.

The *Journal of Infection* will consider for publication an original article, review, case report or letter to the Editor on any aspect of infection written concisely in English provided it is not being considered for publication elsewhere. This journal does not encourage resubmission of rejected papers.

Authors must comply fully with these instructions. These guidelines generally follow the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" The complete document appears at <http://www.icmje.org>.

Online Submission

Manuscripts by online submission only. Submit your manuscript at <http://ees.elsevier.com/yjinf/>. Use the following guidelines to prepare your article. Visit (<http://www.elsevier.com/authors>) you will be guided stepwise through the creation and uploading of the various files. The system automatically converts source files to a single Adobe Acrobat PDF version of the article, which is used in the peer-review process. Please note that even though manuscript source files are converted to PDF at submission for the review process, these source files are needed for further processing after acceptance. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, takes place by e-mail and via the Author's homepage, removing the need for a hard-copy paper trail. The above represents a very brief outline of this form of submission. It can be advantageous to print this "Guide for Authors" section from the site for reference in the subsequent stages of article preparation.

Online-only publication

In addition to publishing case reports online-only, *Journal of Infection* is now offering this option to original scientific work. The authors of papers accepted for publication may be offered either (i) print and online publication or (ii) online-only publication. Offers will be made at the discretion of the Editor. For further details please refer to the editorial published in the journal (*J Infect* 2006; 53: 47).

Ethics

Work on human beings that is submitted to *Journal of Infection* should comply with the principles laid down in the Declaration of Helsinki; Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, amended by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, October 1975, the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983, and the 41st World Medical Assembly, Hong Kong, September 1989. The manuscript should contain a statement that the work has been approved by the appropriate ethical committees related to the institution(s) in which it was performed and that subjects gave informed consent to the work. Studies involving experiments with animals must state that their care was in accordance with institution guidelines.

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent which should be documented in your paper. Patients have a right to privacy. Therefore identifying information, including patients' images, names, initials, or hospital numbers, should not be included in videos, recordings, written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and you have obtained written informed consent for publication in print and electronic form from the patient (or parent, guardian or next of kin where applicable). If such consent is made subject to any conditions, Elsevier must be made aware of all such conditions. Written consents must be provided to Elsevier on request. Even where consent has been given, identifying details should be omitted if they are not essential. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic pedigrees, authors should provide assurance that alterations do not distort scientific meaning and editors should so note. If such consent has not been obtained, personal details of patients included in any part of the paper and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.



Randomised controlled trials

All randomised controlled trials submitted for publication in Journal of Infection should include a completed Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) flow chart. Please refer to the CONSORT statement website at <http://www.consort-statement.org> for more information. Journal of Infection has adopted the proposal from the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) which require, as a condition of consideration for publication of clinical trials, registration in a public trials registry. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article. For this purpose, a clinical trial is defined as any research project that prospectively assigns human subjects to intervention or comparison groups to study the cause-and-effect relationship between a medical intervention and a health outcome. Studies designed for other purposes, such as to study pharmacokinetics or major toxicity (e.g. phase I trials) would be exempt. Further information can be found at <http://www.icmje.org>.

Digital Object Identifier

The digital object identifier (DOI) may be used to cite and link to electronic documents. The DOI consists of a unique alphanumeric character string, which is assigned to a document by the publisher upon the initial electronic publication. The assigned DOI never changes. Therefore, it is an ideal medium for citing a document, particularly 'Articles in press' because they have not yet received their full bibliographic information. The correct format for citing a DOI is shown as follows (Example taken from a document in the journal): doi:10.1016/j.inf.2004.05.019 when you use the DOI to create URL hyperlinks to documents on the web, they are guaranteed never to change.

Language Editing

International Science Editing and Asia Science Editing can provide English language and copyediting services to authors who want to publish in scientific, technical and medical journals, and need assistance before they submit their article or before it is accepted for publication. Authors can contact these services directly: International Science Editing (<http://www.internationalscienceediting.com>) and Asia Science Editing (<http://www.asiascienceediting.com>) or, for more information about language editing services, please contact authorsupport@elsevier.com who will be happy to deal with any questions. Please note Elsevier neither endorses nor takes responsibility for any products, goods or services offered by outside vendors through our services or in any advertising. For more information please refer to our terms and conditions (<http://www.elsevier.com/authors>).

Title

Your title page, numbered as 1, should give the title in capital letters (not exceeding 100 letters), a running title (not exceeding 50 letters) and the authors' names (as they are to appear), affiliations and complete addresses, including postal (zip) codes. The author and address to whom correspondence should be sent must be clearly indicated. Please supply telephone, fax and e-mail numbers for the corresponding author. All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Abstracts

A structured abstract of your manuscript, a maximum of 200 words, summarizing the content, should be provided on a separate sheet following the title page. This must be divided into sections entitled Objectives; Methods; Results; Conclusions.

Length

The text should comprise the following sections: Summary, Key words, Introduction, Materials (or Patients) and Methods, Results, Discussion, Acknowledgements and References. Tables, Figures and Legends to figures should be on separate sheets.

Reference Format

References must accord with the 'Vancouver' style (Br Med J 1982; 284: 1766-1770). When the number of authors is six or less, the names and initials of all should be given in the reference list; when seven or more, the first six names should be cited, followed by et al. Authors are responsible for checking the accuracy of all references and ensuring that all given in the text agree with those in the reference list. Example: 1. McConkey B, Crockson R A, Crockson A P, Wilkinson A R. The effect of some anti-inflammatory drugs on the acute phase proteins in rheumatoid arthritis. Q J Med 1973; 42: 785-791. References to book chapters should be set out: Example: 1. Weinstein L, Schwartz M N. Pathogenic properties of invading micro-organisms. In: Soderman W A



Jr, Soderman W A, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. W B Saunders, 1974: 457-472. References cited solely in tables and/or legends to figures should be numbered in accordance with the sequence established by the first mention in the text of the table or illustration. Papers submitted with references or other features which fail to comply with these instructions will be returned, and not considered for publication until resubmitted in the required style. When citing an Elsevier journal, include the digital object identifier (DOI), if noted, from the article's title page. Please note the following examples. 1. Munday PE. Pelvic inflammatory disease - an evidence-based approach to diagnosis. J Infect 2000; 40: 31-41, doi:10.1053/jinf.1999.0609 2. Colebunders R, Borchert M. Ebola haemorrhagic fever - a review. J Infect, doi: 10.1053/jinf. 1999.0603.

DNA sequences and GenBank accession numbers

Many journals cite "gene accession numbers" in their running text and footnotes. Gene accession numbers refer to genes or DNA sequences about which further information can be found in the databases at the National Center for Biotechnical Information (NCBI) at the National Library of Medicine. Elsevier authors wishing to enable other scientists to use the accession numbers cited in their papers via links to these sources, should type this information in the following manner: *For each and every accession number cited in an article, authors should type the accession number in bold, underlined text. Letters in the accession number should always be capitalised (see example below). This combination of letters and format will enable Elsevier's typesetters to recognise the relevant texts as accession numbers and add the required link to GenBank's sequences. Example: "GenBank accession nos. **AI631510** , **AI631511** , **AI632198** , and **BF223228**), a B-cell tumor from a chronic lymphatic leukemia (Gen Bank accession no. **BE675048**), and a T-cell lymphoma (GenBank accession no. **AA361117**)". Authors are encouraged to check accession numbers used very carefully. An error in a letter or number can result in a dead link. In the final version of the *printed article* , the accession number text will not appear bold or underlined. In the final version of the *electronic copy* , the accession number text will be linked to the appropriate source in the NCBI databases enabling readers to go directly to that source from the article.*

Figures

Illustrations should be numbered in Arabic numerals (e.g. Fig. 3). Each figure should have a title that makes its meaning clear without reference to the text. For graphs and illustrations, high resolution files (jpeg or tiff) should be submitted. For each illustration a brief legend should be typewritten on a separate sheet. The identity of patients shown in photographs should either be concealed, or they should give written consent; a copy of consent should accompany the photograph. Simple masking of eyes in a photograph may not be sufficient. Colour prints will be considered only if essential; reproduction is at the author's expense. For colour reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article. For further information on the preparation of electronic artwork, please see [artwork instructions](#)

Tables

Tables should be numbered in Arabic numerals (e.g. Table 3). Each one should be on a separate sheet and have a title that makes its meaning clear without reference to the text included.

Acknowledgements

All contributors who do not meet the criteria for authorship as defined above should be listed in an acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. Authors should disclose whether they had any writing assistance and identify the entity that paid for this assistance.

Role of the funding source

All sources of funding should be declared as an acknowledgement at the end of the text. Authors should declare the role of study sponsors, if any, in the study design, in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the manuscript; and in the decision to submit the manuscript for publication. If the study sponsors had no such involvement, the authors should so state.

Preparation of supplementary data

Elsevier now accepts electronic supplementary material to support and enhance your scientific research. Supplementary files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, movies, animation sequences, high-resolution images, background datasets, sound clips and more. Supplementary files supplied will be published online alongside the electronic version of your article in Elsevier web products, including ScienceDirect: ➡ <http://www.elsevier.com/authors>. In order to ensure that your submitted material is directly



usable, please ensure that data is provided in one of our recommended file formats. Authors should submit the material in electronic format together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file.

Keywords

Authors should provide Keywords from their summary. They should include those published in Medical Subject Headings - Annotated Alphabetical List, U.S. Department of Health and Human Services (new volume every year).

Units and Abbreviations

Microbes should be referred to by their scientific names according to the binominal system used in the latest edition of Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (The Williams and Wilkins Co.). When first mentioned, the name should be in full and underlined - to denote italics. Thenceforward, the genus should be abbreviated to its initial letter, e.g. '*S. aureus*' not 'Staph. aureus'. If abbreviation is likely to cause confusion or render the intended meaning(s) unclear the names of organisms should be given in full. Only those names included in the Approved Lists of Bacterial Names (Int J Syst Bacteriol 1980; 30: 225-420) and/or which have been validly published in the Int J Syst Bacteriol since January 1980 are acceptable. If there is a good reason to use a name that does not have standing in nomenclature, it should be enclosed in quotation marks and an appropriate statement concerning its use made in the text (e.g. Int J Syst Bacteriol 1980; 30: 547-556). Symbols for units of measurement must accord with the Systeme International (SI). However, blood pressure should be expressed in mmHg and haemoglobin as g/dl. Drugs should be referred to by their generic, and not proprietary, name(s); for guidance the latest edition of the British National Formulary should be consulted.

Case Reports

Case reports should not exceed 2000 words, with no more than one table and figure included. Case reports do not require a structured abstract. Please note that a high number of case reports are submitted to the journal and only a small percentage can reasonably be accepted for publication. Case reports are now published online only.

Copyright Information

Upon acceptance of an article, authors will be asked to sign a "Journal Publishing Agreement" (for more information on this and copyright see <http://www.elsevier.com/authors>). Acceptance of the agreement will ensure the widest possible dissemination of information. An e-mail (or letter) will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form. Authors are responsible for obtaining from the copyright holder permission to reproduce any figures for which copyright exists.

Proofs

One set of page proofs in PDF format will be sent by e-mail to the corresponding Author (if we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post). Elsevier now sends PDF proofs which can be annotated; for this you will need to download Adobe Reader version 7 available free from <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>. Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs. The exact system requirements are given at the Adobe site: <http://www.adobe.com/products/acrobat/acrrsystemreqs.html#70win>. If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and return by fax, or scan the pages and e-mail, or by post. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Therefore, it is important to ensure that all of your corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility. Note that Elsevier may proceed with the publication of your article if no response is received.

Electronic offprints

The corresponding author, at no cost, will be provided with a PDF file of the article via e-mail or, alternatively, 25 free paper offprints. The PDF file is a watermarked version of the published article and includes a cover sheet with the journal cover image and a disclaimer outlining the terms and conditions of use. Additional paper offprints can be ordered by the authors. An order form with prices will be sent to the corresponding author.

**Author Enquiries**

For enquiries relating to the submission of articles (including electronic submission where available) please visit ➡ <http://www.elsevier.com/authors>. This also provides information to track accepted articles and set up e-mail alerts to inform you of when an article's status has changed, as well as detailed artwork guidelines, copyright information, frequently asked questions and more. Contact details for questions arising after acceptance of an article, especially those relating to proofs, are provided after registration of an article for publication.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established agreements and developed policies to allow authors whose articles appear in journals published by Elsevier, to comply with potential manuscript archiving requirements as specified as conditions of their grant awards. To learn more about existing agreements and policies please visit ➡ <http://www.elsevier.com/fundingbodies>

Disclaimer

The opinions expressed in the Journal are those of the authors, and not necessarily the Editorial Board or publishers. Ultimate responsibility in use and checking drug doses mentioned in the Journal, and in interpretation of published material lies with the physician concerned. Neither the Editorial Board nor the publishers can accept any liability whatsoever in respect of a claim for damages arising there from.



ANEXO G

MANUSCRIPT SUBMISSION *AIDS Research and Human Retroviruses*

AIDS Research and Human Retroviruses is a peer-reviewed journal in the English language. The Journal will publish Full and Short Communications, Letters to the Editor, Perspectives, Sequence Notes, Mini-reviews, and Conference or Workshop Summaries as deemed appropriate.

Manuscripts must be submitted online using the following url:

<http://mc.manuscriptcentral.com/aidsresearch>

Please read all the instructions to authors before submitting.

Full Communications should be presented in the format described below.

Short Communications, also subject to peer-review, are intended for the presentation of brief observations that do not warrant a full-length text, but also are not preliminary results. Include an abstract; do not use section headings in the body of the text; report methods, results, and discussion in a single section. Reference citations are identical in style to those of full-length papers, but appropriately abbreviated.

Letters to the Editor can be on any issue relevant to the field of human retroviruses. They must be brief (one or two journal pages) and appropriately documented by data. Letters can be sent to the Editor-in-Chief or to the basic science or clinical Editors, and may be subject to review.

Mini-reviews and Perspectives may be solicited by the Editors or submitted independently. Mini-reviews are brief summaries of new developments in the field of human retroviruses. Perspectives are more representative of an opinion about an area of the field or a direction of research. The length for either should not exceed seven journal pages, and both may be subject to peer-review.

Sequence Notes offer more rapid publication of papers that present novel sequence data in a brief format. They are generally no more than 3 or 4 journal pages. Include an abstract of not more than 150 words, but do not use section headings in the text, and limit the references to 15. Sequence Notes, like all papers, should be uploaded at: <http://mc.manuscriptcentral.com/aidsresearch>

Allow 2-3 weeks for the initial evaluation.

Senior Clinical Editor

Carlos del Rio, Professor of Medicine (Infectious Diseases), Emory Center for AIDS Research, Atlanta, Georgia

Editors - Basic Sciences

Cell Biology

Birgitta Åsjö, Centre for Research in Virology, University of Bergen, Bergen, Norway

Pathogenesis

Mario Stevenson, Program in Molecular Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA

Vaccines

Michael Betts, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

Animal Models

Ronald C. Desrosiers, New England Regional Primate Research Center, Southborough, MA

***Molecular Biology/Other Human Retroviruses***

Patrick Green, The Ohio State University, Columbus, OH

Sequence Notes

Brian Foley, HIV Sequence Database, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM

Editors - Clinical Investigations***Complications of Therapy***

Mariana Gerschenson, John A. Burns School of Medicine, University of Hawaii at Manoa, Honolulu, HI
Epidemiology

Mauro Schechter, Professor of Infectious Diseases, Head, AIDS Research Laboratory, Hospital Universitario Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Editor-in-Chief

Thomas Hope, Ph.D., Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL

Manuscript Submission and Copyright Agreement Form

Manuscripts should be submitted with the understanding that they have neither been published, nor are under consideration for publication elsewhere, except in the form of an abstract. Prior abstract publications should be described in the form of a footnote to the title. Published manuscripts become the sole property of the Journal and will be copyrighted by Mary Ann Liebert, Inc. By submitting a manuscript to the Journal, the author(s) agree(s) to each of the above conditions. In addition, the author(s) explicitly assign(s) any copyrighted ownership he/she (they) may have in such manuscript to the Journal.

Upon acceptance of any manuscript, all authors will receive a follow-up email with instructions on how to complete our online Copyright Agreement form. It is critical to ensure the accuracy of ALL authors' email addresses when uploading submissions to Manuscript Central to ensure the proper delivery of all email communications.

FAILURE BY ALL AUTHORS TO SUBMIT THIS FORM MAY RESULT IN A DELAY OF PUBLICATION.

The corresponding author is responsible for communicating with coauthors to make sure they have completed the online copyright form. Authors not permitted to release copyright must still return the form acknowledging the statement of the reason for not releasing the copyright.

Preparation of Manuscript

Follow all submission guidelines to avoid delays in processing and publication. Type manuscripts double-spaced. Leave ample margins on the sides, top, and bottom of the page. Manuscripts should be submitted in Microsoft Word.

The title page should include the authors' names and affiliations, and a running title of about 45 characters, including spaces. Please indicate contact information for the corresponding author, including a mailing and/or street address, telephone and fax numbers, and e-mail address. The second page must consist of an abstract of not more than 250 words, which should be self-explanatory without reference to the text. Full communications are structured using the following headings: abstract, introduction, materials and methods, results, discussion, acknowledgments, sequence data, and references. Number pages consecutively. At the end of the manuscript, give the name and address of the individual to whom reprint requests should be directed. The inclusion of that person's e-mail address is also strongly encouraged.



The authors may suggest suitable referees in a cover letter, but must provide accurate contact information for all such individuals, including fax numbers. Please follow the requested style to avoid delays in publication.

Nomenclature

AIDS Research and Human Retroviruses has adopted the recommendations of the Executive Committee of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) (Ref: Science 232:1486, 1986, and Nature 321:644, 1986) to designate viruses associated with AIDS. The Committee's suggestion was to use HIV (human immunodeficiency virus) or the generic name for this class of human retroviruses. The Committee also recommended maintaining the specific strain names (LAV-1_{BRU}, LAV-1_{LOI}, HTLV-III_B, HTLV-III_{RF}, ARV₁ . . .) in the interest of continuity and appreciation for the biologic and molecular differences of the individual strains. Thus, for the sake of accuracy, the editors encourage the use of specific strain names in experimental details.

Sequence Data

AIDS Research and Human Retroviruses requires submission of accession numbers with any manuscript that uses sequence data. The numbers must be listed in a separate section following acknowledgments. Accession numbers can be obtained from Genbank, EMBL, or DDBJ.

See <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/index.html> for information, or send e-mail to info@ncbi.nlm.nih.gov

Tables

Submit each table with its title in a separate file. Use Arabic numerals to number tables. Each table must stand alone, i.e., contain all necessary information in the caption, and the table itself must be understood independently of the text. Details of experimental conditions should be included in the table footnotes. Table legends and footnotes should be double-spaced. Information that appears in the text should not be repeated in tables, and tables should not contain data that can be given in the text in one or two sentences.

Illustrations

Figures/images should be presented according to these guidelines:

- Do not include any illustrations as part of your text file.
- Do not prepare any figures in Word as they are not workable.
- Line illustrations must be submitted at 1200 DPI.
- Halftones and color photos should be submitted at 300 DPI.
- Please submit only TIFF, EPS or PDF files.
- Color art must be saved as CMYK not RGB or INDEX. If RGB files are submitted, the files will be converted to CMYK, and some slight color variation may occur.
- Do NOT submit PowerPoint or Excel files. Adobe is the software of choice.

Color Artwork

The Journal will publish color illustrations, but the author must subsidize the cost of the color printing. For further details, contact the Publisher.

Acknowledgments

Collaborations, sources of research funds, and other acknowledgments should be listed in a separate section at the end of the text ahead of the References section.

AUTHOR DISCLOSURE



All authors are expected to disclose any institutional or commercial affiliations that might pose a conflict of interest regarding the publication of a manuscript. Institutional affiliations, as indicated on the title page, should include all corporate affiliations and any funding sources that support the work. Other types of affiliation, including consultantships, honoraria, stock ownership, equity interests, arrangements regarding patents, or other vested interests should be disclosed in the Acknowledgments section.

References

All references must be cited in the text. Cite references within the text by a superscript Arabic number. Number references in the order that they appear in the text. Double-space the references and triple-space between each listing. When there are more than six authors, it is acceptable to list the first three followed by “et al.” Use the appropriate styles:

Journals

(1) surname of author(s), initials, (2) paper title, (3) journal, (4) year of publication, (5) volume number, and (6) first and last page of citation. Example: Williams N: T cells on the mucosal frontline. *Science* 1998;280:198–200.

Books

(1) surname of author(s), initials, (2) chapter title, (3) title of book, (4) editors of book (if applicable), (5) edition of book (if applicable), (6) publisher, (7) city of publication, (8) year of publication, and (9) first and last page reference. Example: Bolognesi D: HIV vaccines. In: *Immunology of HIV infection*. (Gupta S, ed.) Plenum Medical, New York, 1996, pp. 561–576.

Patents

(1) country of original registration, (2) patent number, (3) month, day, and year of issuance.

When data from an unpublished source are presented, supply complete information, e.g., researcher's name and location. If work is in press, give the journal in which it is to be published or the publisher.

Permissions

The author must obtain permission to reproduce figures, tables, and text from previously published material. Written permission must be obtained from the original copyright holder (generally the publisher, not the author or editor) of the journal or book concerned. An appropriate credit line should be included in the figure legend or table footnote, and full publication information should be included in the reference list. Written permission must be obtained from the author of any unpublished material cited from other laboratories, and should accompany the manuscript. All permissions listings must be shown in manuscript—they cannot be entered on proofs.

Reprints

Reprints may be ordered by following the special instructions that will accompany page proofs, and should be ordered at the time the corresponding author returns the corrected page proofs to the Publisher. Reprints ordered after an issue is printed will be charged at a substantially higher rate.

Publisher

The Journal is published monthly by Mary Ann Liebert, Inc., publishers, 140 Huguenot Street, 3rd Floor, New Rochelle, NY 10801-5215. Telephone: (914) 740–2100; fax: (914) 740–2108. www.liebertpub.com